

**Научно-практическое
издание**

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Вестник Российской военно-медицинской академии» обязательна.

Редактор В.Я. Апчел
Корректор С.М. Ефимчик

Компьютерная верстка
Н.А. Дергачевой

Адрес редакции:
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, дом 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

Тираж 300 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ИП Мочалов Сергей Вячеславович
162000 Вологодская область,
г. Череповец,
ул. Сергея Перца, д. 3
Заказ _____



© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

Индекс для подписки в каталоге
«Роспечать» – 70943; 80345

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK
ROSSIJSKOI VOENNO-MEDICINSKOI
ACADEMII

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации



2020

1 (69)

Главный редактор**член-корр. РАН****д.м.н. профессор А.Я. Фисун****Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** (*зам. главного редактора*)
д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** (*зам. главного редактора*)
д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** (*ответственный секретарь*)

д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Бельских А.Н.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.**
(*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Сысоев В.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.**
(*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)
к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Черешнев В.А.**
(*Екатеринбург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.**
(*Москва*)
д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Шустов С.Б.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.**
(*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Янов Ю.К.**
(*Санкт-Петербург*)

Editor-in-Chief**corresponding member of the Russian Academy
of Sciences M.D. professor A.Ya. Fisun****Editorial board**

M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)

M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Belskykh A.N.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Sysoev V.N.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)
C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)
M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
professor M.D. **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Котив Б.Н., Гумилевский Б.Ю., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Орлова Е.С., Иванов Ф.В., Соловьев А.И.
Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре 7

Протошак В.В., Тегса В.Ю., Паронников М.В., Орлов Д.Н., Алентьев С.А., Лазуткин М.В.
Клинико-экономическое обоснование выбора способа лечения больных с камнями почек размером 10–20 мм 12

Кучмин А.Н., Ярославцев М.Ю., Афендииков Н.В., Галова Е.П., Шуленин С.Н., Евсюков К.Б., Шевелев А.А.
Оценка антиишемического эффекта пролонгированной формы триметазидина у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, с использованием методики спекл-трекинг 18

Дзидзава И.И., Дмитроченко И.В., Фуфаев Е.Е., Котив Б.Н., Баринов О.В., Ясюченя Д.А., Попов В.А.
Эндовидеохирургическое удаление эктопированной тимомы 23

Лаврищева Ю.В., Бельских А.Н., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш.
Скрининг саркопении у гемодиализных пациентов 28

Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Жирков И.И., Федорова А.С., Соколов Д.А., Дыдышко В.Т., Апалько С.В., Щербак С.Г.
Метаболический статус, ультразвуковые изменения печени и сосудистой стенки артерий у мужчин, страдающих абдоминальным ожирением 31

Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Захарова Е.Г.
Сравнительная характеристика больных, страдающих артериальной гипертензией и стенозирующим атеросклерозом, в зависимости от локализации патологического процесса в сосудистом русле 36

Воронин С.В.
Распространенность и особенности полиморбидности военнослужащих различных возрастных групп по результатам их медицинского освидетельствования для определения категории годности к военной службе 39

Салухов В.В., Харитонов М.А., Иванов В.В., Журкин М.А., Чумак Б.А., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Асымов К.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А., Мальцева О.А.
Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих 45

Мовчан К.Н., Чернов К.Е., Артюшин Б.С., Жарков А.В., Татаркин В.В., Чернова А.Ю., Железный Е.В.
Особенности оценки качества медицинской помощи больным раком предстательной железы на поздних стадиях онкологического процесса 53

Курило Д.П., Савченко М.И., Соловьев И.А., Железняк И.С., Першко А.М., Бойков И.В.
Возможности компьютерно-томографической энтерографии в диагностике осложнённых форм болезни Крона 60

Кириллова Н.В., Спасенкова О.М., Платонова А.Г.
Исследование прооксидантной активности и некоторых показателей гипофизарно-гонадной системы у больных, страдающих хроническим эндометритом 66

CLINICAL STUDIES

Kotiv B.N., Gumilevsky B.Yu., Kolosovskaya E.N., Kaftyreva L.A., Orlova E.S., Ivanov F.V., Solov'yev A.I.
Characteristics of the etiological structure of infection associated with the provision of medical care in a multi-specialty hospital 7

Protoshak V.V., Tegsa V.Yu., Paronnikov M.V., Orlov D.N., Alentiev S.A., Lazutkin M.V.
Clinical and economic rationale for the choice of treatment method for patients with kidney stones 10–20 mm 12

Kuchmin A.N., Yaroslavtsev M.Yu., Afendikov N.V., Galova E.P., Shulenin S.N., Evsyucov K.B., Shevelev A.A.
Evaluation of the antiischemic effect of a prolonged form of trimetazidine in patients with stable angina pectoris using speckle-tracking technique 18

Dzidzava I.I., Dmitrochenko I.V., Fufaev E.E., Kotiv B.N., Barinov O.V., Yasyuchenya D.A., Popov V.A.
Endovideosurgical removal of ectopic thymoma 23

Lavrishcheva Yu.V., Belskykh A.N., Yakovenko A.A., Rummyantsev A.Sh.
Screening of sarcopenia of haemodialysis patients 28

Serdyukov D.Yu., Gordienko A.V., Zhirkov I.I., Fedorova A.S., Sokolov D.A., Dyidyshko V.T., Apalko S.V., Scherbak S.G.
Metabolic status, ultrasound changes of liver and vascular artery wall in men with abdominal obesity 31

Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N., Zakharova E.G.
Comparative characteristics of patients with arterial hypertension and stenosing atherosclerosis, depending on the localization of the pathological process in the vascular bed 36

Voronin S.V.
Prevalence and features of polymorbidity of servicemen of different age groups according to the results of their medical examination to determine the category of fitness for military service 39

Saluhov V.V., Haritonov M.A., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Chumak B.A., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V., Asyamov K.V., Bogomolov A.B., Chugunov A.A., Malceva O.A.
Modern Aspects of Etiological Diagnostics, Clinical Picture and Treatment of Severe Community-Acquired Pneumonia in Soldiers 45

Movchan K.N., Chernov K.E., Artyushin B.S., Zharkov A.V., Tatarkin V.V., Chernova A.Yu., Zheleznyy E.V.
Features of assessing the quality of medical care for patients with prostate cancer in the late stages of the oncological process 53

Kurilo D.P., Savchenko M.I., Solov'yev I.A., Zheleznyak I.S., Pershko A.M., Bojkov I.V.
Possibilities of computed tomography enterography in the diagnosis of complicated forms of Crohn's disease 60

Kirilova N.V., Spasenkova O.M., Platonova A.G.
Study of prooxidant activity and some indicators of the pituitary-gonadal system in patients suffering from chronic endometritis 66

Озерянская О.Н., Орлов В.П., Мирзаметов С.Д., Голубин А.В., Свистов Д.В.

Опыт применения динамической межостистой фиксации в лечении стеноза поясничного отдела позвоночника 70

Калимулин О.А., Кольцов А.В., Тыренко В.В., Бологов С.Г., Один В.И., Цыган Е.Н.

Опыт использования ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких 76

Горенчук А.Н., Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М., Кузин А.А., Рубова С.Р., Жоголев К.Д., Сидоренко С.В., Никитина Е.В.

Этиологическая характеристика острых болезней органов дыхания у военнослужащих Западного военного округа в 2014–2019 гг. 81

Алпатов В.Н., Советов В.И., Ятманов А.Н.

Перспективы изучения устойчивости к декомпрессионной болезни профессиональных водолазов 87

Кафтырева Л.А., Порин А.А., Рыжман Н.Н., Колосовская Е.Н.

Скрининговые исследования при диагностике хронического носительства возбудителя брюшного тифа среди жителей различных стран 91

Мануилов А.С., Бельских А.Н., Бардаков С.Н., Апчел А.В., Тишко В.В., Захаров М.В., Соколов А.А., Рябова Т.С., Щербаков Е.В., Волков К.Ю., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Трулев А.С.

Программный экстракорпоральный фотоферез в комплексном лечении псориатического артрита 95

Жирков И.И.

Диагностика стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени у военнослужащих 100

Скрябин О.Н., Мовчан К.Н., Татаркин В.В., Клиценко О.А., Морозов Ю.М., Яковенко Т.В., Артюшин Б.С.

Роль тематической экспертизы качества медицинской помощи в улучшении результатов её оказания при остром панкреатите 105

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хоминец В.В., Пелешок С.А., Волов Д.А., Титова М.В., Елисеева М.И., Кушнарев С.В., Ширшин А.В., Адаменко В.Н., Небылица Я.И.

Технологии 3D-печати в лечении пациентов с травмами и заболеваниями предплечья и кисти 113

Ушаков И.Б., Комаревцев В.Н., Сапецки Н.В., Сапецкий А.О., Тимофеев Н.Н.

Теория ансамблей гибернации и возможности ее использования для обеспечения жизнедеятельности при экстремальных воздействиях 119

Калюжная Л.И., Чернов В.Е., Фрумкина А.С., Чеботарев С.В., Земляной Д.А., Товпеко Д.В., Косулин А.В.

Изготовление тканеинженерного бесклеточного матрикса пуповины человека 124

Соколова М.О., Комаров А.В., Кокорина А.А., Шакун Д.А.

Экспериментальное моделирование деформирующего остеоартроза коленного сустава на мелких грызунах 131

Смирнова В.Ф., Гаврилюк И.О., Александрова О.И., Васильев А.С., Машель Т.В., Чурашов С.В., Черныш В.Ф., Блинова М.И., Куликов А.Н.

Исследование биодegradации термополимеризуемого коллагенового геля 138

Улюкин И.М., Березовский А.В., Орлова Е.С., Павлова Н.В.

Готовность к пониманию и сотрудничеству людей иных конфессий и взглядов с мужчинами молодого возраста в различных этноязыковых группах 142

Ozeryanskaya O.N., Orlov V.P., Mirzametov S.D., Golubin A.V., Svistov D.V.

Experience in the use of dynamic interspinous fixation in the treatment of lumbar spine stenosis 70

Kalimulin O.A., Koltsov A.V., Tyrenko V.V., Bologov S.G., Odin V.I., Tsygan E.N.

Experience in the use of angiotensin receptor neprilysin inhibition in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease 76

Gorenchuk A.N., Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M., Kuzin A.A., Rubova S.R., Zhogolev K.D., Sidorenko S.V., Nikitina E.V.

Etiological characteristics of acute respiratory diseases in servicemen of the Western military district in 2014–2019 81

Alpatov V.N., Sovetov V.I., Yatmanov A.N.

Prospects of studying the stability to decompression sickness of professional divers 87

Kaftyreva L.A., Porin A.A., Ryzhman N.N., Kolosovskaya E.N.

Screening studies in the diagnosis of chronic carrier of the causative agent of the typhoid fever among residents of different countries 91

Manuilov A.S., Belskykh A.N., Bardakov S.N., Apchel A.V., Tishko V.V., Zakharov M.V., Sokolov A.A., Ryabova T.S., Sherbakov E.V., Volkov K.Yu., Kudryavtsev I.V., Serebriakova M.K., Trulev A.S.

Program extracorporeal photophoresis in complex treatment of psoriatic arthritis 95

Zhirkov I.I.

Diagnosis of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease in the military 100

Scryabin O.N., Movchan K.N., Tatarkin V.V., Klitsenko O.A., Morozov Yu.M., Yakovenko T.V., Artushin B.S.

The role of thematic expertise of medical care quality in improvement of results of its performance in cases of acute pancreatitis 105

EXPERIMENTAL RESEARCH

Khominets V.V., Peleshok S.A., Volov D.A., Titova M.V., Eliseeva M.I., Kushnarev S.V., Shirshin A.V., Adamenko V.N., Nebylitsa Ya.I.

3D printing technologies in the treatment of patients with injuries and diseases of the forearm and hand 113

Ushakov I.B., Komarevtsev V.N., Sapetskiy N.V., Sapetskiy A.O., Timofeev N.N.

Theory of hibernation ensembles and the possibility of its use to ensure life activity for extremal impacts 119

Kalyuzhnaya L.I., Chernov V.E., Frumkina A.S., Chebotarev S.V., Zemlyanoy D.A., Tovpeko D.V., Kosulin A.V.

Fabrication of human Wharton's jelly extra cellular matrix for tissue engineering 124

Sokolova M.O., Komarov A.V., Kokorina A.A., Shakun D.A.

Experimental modeling of deforming osteoarthritis of the knee in small rodents 131

Smirnova V.F., Gavrilyuk I.O., Aleksandrova O.I., Vasiliev A.S., Mashel T.V., Churashov S.V., Chernysh V.F., Blinova M.I., Kulikov A.N.

The study of biodegradation of thermo-polymerized collagen gels 138

Uliukin I.M., Berezovskiy A.V., Orlova E.S., Pavlova N.V.

Willingness to understanding and cooperation of people of other faiths and views with young men in various ethnic language groups 142

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Романенков Н.С., Мовчан К.Н., Хижа В.В., Жарков А.В., Морозов Ю.М., Яковенко О.И., Гедгафов Р.М., Железный Е.В.
 О прогнозе объемов протезирования молочных желез после мастэктомии по поводу рака..... 146

Бидарова Ф.Н., Бидаров Б.С., Костюченко О.М.
 Тенденции внедрения надлежащих практик в фармацевтических организациях..... 152

Ломаков С.Ю.
 Проблемы организации лучевой диагностики диспансерным пациентам онкологического профиля 158

ОБЗОРЫ

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Астапенко П.В., Апчел А.В., Соловьев А.И.
 Возбудители геморрагических лихорадок и их эпидемиология..... 163

Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Скрипай Л.А., Сороколетова Е.Ф.
 Везикуляция эритроцитов человека и её роль в донорских эритроцитсодержащих компонентах..... 173

Степанова Т.В., Соколов В.А.
 Клинические аспекты оказания специализированной помощи обожжённым после катастрофы в Башкирии в 1989 году 180

Катичева А.В., Браженко Н.А., Браженко О.Н., Железняк С.Г., Цыган Н.В.
 Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких, – актуальная проблема фтизиатрии..... 185

Джавадова Г.Ч., Иошин И.Э., Гулиева С.Т.
 Старческая катаракта глаза: медико-социальные аспекты и риск для здоровья населения 191

Хубулава Г.Г., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Бессонов Е.Ю.
 Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика..... 196

Софронов А.Г., Зайцев Д.Е., Титов Н.А., Зайцев И.Д.
 Спектр атипичной роландической эпилепсии и связанных состояний 201

НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ

Стешов А.В., Зрянина Н.В., Яковлев А.Г., Гильванов П.Р., Кузьмин Ю.П.
 Опыт применения информационно-коммуникативной технологии в овладении медицинскими знаниями на основе интеллект-карт 210

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Кульнев В.А., Шелепов А.М., Крючков О.А.
 Кафедра организации и тактики медицинской службы. Прошлое, настоящее, будущее..... 215

Иорданишвили А.К.
 Михаил Кузьмич Гейкин и его вклад в развитие научных и прикладных вопросов челюстно-лицевой хирургии и стоматологии (к 120-летию со дня рождения) 220

Сигуа Б.В., Земляной В.П., Данилов А.М., Мавиди И.П., Захаров Е.А., Несвит Е.М., Мельников В.А., Каландарова Д.Х., Землянская А.Ю.
 Антон Вельфлер – забытый гений хирургии..... 224

Моргошия Т.Ш., Апчел В.Я., Сасова В.Д.
 Научное наследие и размышления о хирургии видного французского клинициста профессора Рене Лерисше (к 140-летию со дня рождения)..... 228

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Romanenkov N.S., Movchan K.N., Hizha V.V., Zharkov A.V., Morozov Yu.M., Yakovenko O.I., Gedgafov R.M., Zheleznyj E.V.
 About the prognosis of breast reconstruction quantity after mastectomy in cancer cases..... 146

Bidarova F.N., Bidarov B.S., Kostyuchenko O.M.
 Trends in implementation of good practices in pharmaceutical organizations 152

Lomakov S.Yu.
 Problems of Organization of Radiation Diagnostics to Dispensary Cancer Patients 158

REVIEWS

Moskalev A.V., Gumilevskiy B.Yu., Astapenko P.V., Apchel A.V., Solov'yev A.I.
 Activators hemorrhagic fevers and them epidemiology..... 163

Vaschenko V.I., Vilyaninov V.N., Skripaj L.A., Sorokoletova E.F.
 Vesiculation red blood cells. Its role in donor erythrocytes components 173

Stepanova T.V., Sokolov V.A.
 Clinical aspects of providing specialized care to people burned after the disaster in Bashkiria in 1989..... 180

Katicheva A.V., Brazhenko N.A., Brazhenko O.N., Zheleznyak S.G., Tsygan N.V.
 Respiratory tuberculosis associated with chronic obstructive lung disease – actual problem of modern phthisiology 185

Javadova G.Ch., Ioshin I.E., Guliyeva S.T.
 Senile eye cataract: medical and social aspects and the risk to public health 191

Khubulava G.G., Shishkevich A.N., Mikhailov S.S., Bessonov E.Yu.
 Myocardial reperfusion syndrome. Pathogenesis, clinic, diagnosis..... 196

Sofronov A.G., Zaytsev D.E., Titov N.A., Zaytsev I.D.
 Atypical rolandic epilepsy spectrum and related conditions..... 201

THE NEW IN EDUCATION

Steshov A.V., Zravinina N.V., Yakovlev A.G., Gilvanov P.R., Kuzmin Yu.P.
 Experience with information and communication technology in mastering medical knowledge based on intelligence cards..... 210

HISTORY OF MILITARY MEDICINE

Kulnev V.A., Shelepov A.M., Kruchkov O.A.
 The Department of organization and tactics of medical service. Past, present, future 215

Iordanishvili A.K.
 Mikhail Kuzmich Geykin and his contribution to development of scientific and applied questions of maxillofacial surgery and stomatology (to the 120 anniversary since birth) 220

Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Danilov A.M., Mavidi I.P., Zakharov E.A., Nesvit E.M., Melnikov V.A., Kalandarova D.Kh., Zemlyanskaya A.Yu.
 Anton Wolfler – forgotten genius of surgery 224

Morgoshiya T.Sh., Apchel V.Ya., Sasova V.D.
 The scientific legacy and reflections on the surgery of the prominent French Clinician Professor Rene Leriche (to the 140th anniversary of his birth) 228

**Сигуа В.В., Земляной В.П., Филенко Б.П.,
Котков П.А., Данилов А.М., Мавиди И.П.**

Теодор Бильрот – основоположник
желудочной хирургии..... 234

**Гайворонский А.И., Губочкин Н.Г., Чуриков Л.И.,
Исаев Д.М., Алексеев Д.Е., Легздайн М.А.,
Аверьянов Д.А., Свистов Д.В.**

Вклад сотрудников Военно-медицинской академии
в развитие хирургии периферических нервов 238

Жолус Б.И., Петреев И.В.

Размышления Н.И. Пирогова «О желательных
преобразованиях Медико-хирургической академии» 242

Левшанков А.И.

Профессор Б.С. Уваров – патриот и защитник Отечества,
основоположник отечественной военной анестезиологии
и реаниматологии (к 100-летию со дня рождения
и к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне) 246

Ростомашвили Е.Т., Щеголев А.В.

Открытие внутривенного наркоза
(к 110-летию первого внутривенного
гедоналового наркоза)..... 255

Милашева Н.В., Самойлов В.О.

Петр Великий – учредитель военно-медицинского
образования в Санкт-Петербурге..... 259

ХРОНИКА

Моргошия Т.Ш., Апчел В.Я., Рыжова А.М.

У истоков организации травматологической
помощи населению Советского Союза 268

Климзов А.Г., Шалкаев Е.Д., Лемешкин Р.Н.

Столетие на страже здоровья
военных связистов..... 273

ЮБИЛЕИ

**Железняк С.Г., Цыган Н.В.,
Браженко О.Н., Шевцов В.И.**

Профессор Николай Андреевич Браженко
(к 80-летию)..... 277

Правила для авторов 279

**Sigua V.V., Zemlyanoy V.P., Filenko B.P.,
Kotkov P.A., Danilov A.M., Mavidi I.P.**

Theodor Bil'roth – gastric
surgery founder..... 234

**Gaivoronsky A.I., Gubochkin N.G., Churikov L.I.,
Isaev D.M., Alekseev D.E., Legzdain M.A.,
Averyanov D.A., Svistov D.V.**

Contribution of the staff of the Military medical academy
to the development of peripheral nerve surgery..... 238

Zholus B.I., Petreev I.V.

Thoughts of N.I. Pirogov «About desirable
transformations of the Medico-Surgical Academy»..... 242

Levshankov A.I.

Pofessor B.S. Uvarov – a patriot and defender of the Fatherland,
founder of domestic military anesthesiology and resuscitation
(to the 100th anniversary of the birth and to the 75th anniversary
of Victory in the Great Patriotic War) 246

Rostomashvili E.T., Schegolev A.V.

Discovery of intravenous anesthesia
(on the 110th anniversary of the first intravenous
hedonal anesthesia)..... 255

Milashева N.V., Samoilov V.O.

Peter the Great is the founder of the military medical
education in Saint Petersburg 259

CHRONICLE

Morgoshiya T.Sh., Apchel V.Ya., Ryzhova A.M.

At the origins of the organization of trauma care
to the population of the Soviet Union..... 268

Klimzov A.G., Shalkayev E.D., Lemeshkin R.N.

Centenary on the protection of the health
of military communication workers..... 273

JUBILEES

**Zheleznyk S.G., Tsygan N.V.,
Brazhenko O.N., Shevtsov V.I.**

Professor Nikolay Andreevich Brazhenko
(to the 80th anniversaru)..... 277

Instruction to author 279

Б.Н. Котив¹, Б.Ю. Гумилевский¹, Е.Н. Колосовская¹,
Л.А. Кафтырева², Е.С. Орлова¹, Ф.В. Иванов¹, А.И. Соловьев¹

Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены эпидемиологические данные об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, в хирургических стационарах. Изучены особенности эпидемического процесса инфекций, связанных с *Klebsiella spp.*, среди пациентов хирургического профиля. Исследование этиологической структуры в гемокультурах в 33% случаев выявило преобладание *Klebsiella spp.* У пациентов хирургического профиля за последние 10 лет установлен рост частоты встречаемости *Klebsiella spp.* в раневом содержимом с 0,4 до 8,3% и в 7,7% случаев – в гемокультурах. Выявлена значительная резистентность штаммов *Klebsiella spp.* к применяемым в настоящее время в клинической практике хирургических стационаров антибактериальным препаратам. Наибольшая чувствительность среди штаммов *Klebsiella spp.* к антибактериальным препаратам выявлена в группе карбапенемов. Рассмотрена структура эпидемического процесса инфекций, вызванных *Klebsiella spp.* среди пациентов хирургических клиник в 2018 г. Так, в 32% случаев инфекционный процесс локализовался в нижних дыхательных путях, в 25% случаев – в мочевыводящих путях, в 22% случаев – в крови и в 21% случаев – в области хирургического вмешательства. Полученные результаты существенно не отличаются от данных, полученных в других медицинских организациях страны. Установлена необходимость применения комплексного подхода к проведению микробиологического мониторинга и назначению антибактериальной терапии при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи в хирургических стационарах. Например, более широкое внедрение в лечебную практику хорошо зарекомендовавшей себя в нескольких десятках крупных стационарах страны «Стратегии контроля антибактериальной терапии», разработанной российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, инфекции в области хирургического вмешательства, антибактериальная терапия, резистентность и чувствительность к антибактериальным препаратам, микробиологический мониторинг, карбапенемы, стратегия контроля антибактериальной терапии, *Klebsiella spp.*

Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) продолжают оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения [2, 7]. В России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев ИСМП (≈0,08 на 1000 пациентов) [1], (22963 в 2017 г., 27071 в 2018 г.) [9].

Наиболее грозной формой инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, является сепсис. С. Rhee [17], используя клинические критерии, выявил 173690 случаев сепсиса среди 2901019 взрослых пациентов, поступивших в больницы, участвующих в исследовании в 2014 г. (частота заболевания при этом составила 6%). 26061 (15%) человек умер в больнице, а 10731 (6,2%) человек после выписки был переведен в хоспис.

Помимо экономических (прямых медицинских и немедицинских) затрат, связанных с лечением развившихся осложнений, необходимо учитывать и нематериальные затраты (тяжелые физические и моральные страдания, испытываемые пациентом, и увеличение риска профессионального заражения медицинских работников). Возникновение ИСМП увеличивает срок госпитализации пациента, появляется потребность в дополнительном использовании лекарственных препаратов, прежде всего, антибактериальных средств, что в свою очередь ведет к росту антибиотикорезистентности и формированию госпитальных штаммов микроорганизмов.

Проблема ИСМП остается наиболее актуальной и трудноразрешимой в современной медицине как в мире, так и в нашей стране. Ее актуальность определяется прежде всего неоправданно высоким (с учетом современного состояния развития медицинских знаний) уровнем заболеваемости и широтой их распространения. Они возникают в медицинских организациях любого профиля и уровня, включая амбулаторно-поликлинические медицинские организации, что, вероятно, обусловлено особенностями их микробиологической среды. Кроме того, особенности проявлений ИСМП зависят от локализации патологического процесса, характера инфекции (эндогенная или экзогенная), ведущих этиологических агентов и их возможностей формировать госпитальные штаммы, а также специфичности лечебно-диагностического процесса. Широта распространения ИСМП обуславливается наличием объективных артефактных факторов, связанных со значительным техническим усложнением лечебно-диагностических манипуляций, увеличением оперативной активности и агрессивности медицинских вмешательств.

Эпидемический процесс, обусловленный условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), имеет свои характерные отличия, связанные не только с особенностями возбудителя, но и с характером лечебно-диагностического процесса. Эти особенности являются отражением силы действия разнообразных факторов

риска, связанных как с состоянием пациента, так и с особенностями выполнения медицинских процедур, прежде всего, высокоинвазивных манипуляций.

Основные возбудители ИСМП объединены в группу: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* – ESCAPE [12]. Среди них важнейшее эпидемиологическое значение в распространении ИСМП в хирургическом стационаре имеет *Klebsiella spp.* [5]. Этот возбудитель относится к грамотрицательным факультативно-анаэробным энтеробактериям, которые не образуют спор и способны обитать как в аэробной, так и в анаэробной среде. Продолжительность жизни *Klebsiella spp.* во внешней среде составляет от 2 часов до 30 месяцев [15]. В настоящее время она является одним из доминирующих возбудителей ИСМП [3, 5]. На протяжении последних лет в медицинских организациях стационарного профиля Санкт-Петербурга частота выделения резистентной *Klebsiella spp.* из клинического материала остается на высоком уровне. Так, среди 536 штаммов *Klebsiella spp.*, выделенных в 2012 году в 7 лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, удельный вес штаммов *Klebsiella spp.*, устойчивых к цефалоспорином, колебался от 25,4 до 88,4% [6]. В исследовании «Марафон», проведенном в 10 городах России в 2013–2014 гг. доля культур, *Klebsiella spp.*, не чувствительных к карбапенемам, составила 31,1% от числа изученных изолятов [10], при этом в хирургических стационарах Санкт-Петербурга были зарегистрированы одни из самых высоких показателей [13]. Учитывая, что многие штаммы *Klebsiella spp.* полирезистентны, возникает серьезная проблема с антибиотикотерапией ИСМП, вызванных *Klebsiella spp.*, особенно при септической инфекции. Между тем ещё в 2012 г. G. Losonczy и С. Eckmann показали, что задержка введения антибиотика на 1 ч увеличивает летальность при септическом шоке на 15% [14, 16].

Вышеперечисленные обстоятельства указывают на сохраняющуюся актуальность проблемы внутрибольничных инфекций, вызванных *Klebsiella spp.*

Цель исследования. Изучить особенности инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре, обусловленной *Klebsiella spp.*

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование особенностей выделения штаммов *Klebsiella spp.* из клинического материала пациентов многопрофильного стационара и изучена их антибиотикорезистентность.

Исследовали выделение штаммов *Klebsiella spp.* у пациентов хирургических клиник, в которых выполняются сложные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полости. Изучены результаты бактериологических исследований материалов, полученных от больных хирургического и терапевтического профиля Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в 2017–2018 гг. Использовались методики бактериологической диагностики, диско-

диффузионная методика оценки резистентности к антибиотикам.

Результаты и их обсуждение. В 2018 г. в клиниках ВМА хирургического профиля зарегистрировано 380 случаев ИСМП, это составляет 6,1 на 1000 пациентов хирургического профиля, что в 1,5 раза ниже, чем в предшествовавшем 2017 г., когда их уровень достигал 9,3 на 1000 пациентов.

Нозологическая структура внутрибольничных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у пациентов хирургического профиля представлена следующими вариантами: инфекциями в области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП), инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) и инфекциями кровотока (ИКР). Частота встречаемости данных нозологических форм инфекций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Нозологическая структура частоты заболеваемости инфекциями, вызванными УПМ пациентов хирургических клиник ВМА в 2017–2018 гг.

Инфекция	Частота (на 1000 пациентов)	
	2017 г.	2018 г.
В области хирургического вмешательства	3,8	2,5
Нижних дыхательных путей	2,7	1,8
Мочевыводящих путей	3	2,6
Кровотока	1	2,2

В структуре нозологических форм внутрибольничных инфекций, вызванных УПМ и зарегистрированных в клиниках хирургического профиля в 2018 г., изменилось соотношение частоты их встречаемости. Так, частота выявления ИОХВ и ИНДП уменьшилась в 1,5 раза по сравнению с 2017 г. (показатель заболеваемости составляет 2,5 и 1,8 на 1000 пациентов соответственно), частота ИМВП (показатель заболеваемости составил 2,6 на 1000 пациентов) уменьшилась незначительно, а частота ИКР (показатель заболеваемости составил 2,2 на 1000 пациентов) увеличился вдвое.

На настоящий момент учет и регистрация случаев внутрибольничных инфекций, вызванных УПМ, основаны на стратегии так называемого «пассивного эпидемиологического наблюдения», полностью ориентированного на диагнозы, выставленные лечащим врачом и зафиксированные в истории болезни. В реальной практике случаев инфекций, вызванных УПМ значительно больше, но далеко не все они находят отражение в клиническом диагнозе. Заметим, что анализ заболеваемости внутрибольничными инфекциями, вызванными условно-патогенными УПМ, неправомерен без учета их этиологической расшифровки.

Для обеспечения эпидемиологического благополучия в клиниках ВМА на постоянной основе проводится оперативный анализ этиологической структуры возбудителей ИСМП, вызванных УПМ, выполняемый

в рамках микробиологического мониторинга. Микробиологический мониторинг обеспечивает идентификацию госпитальных штаммов с учетом их биологических характеристик, в том числе, молекулярных механизмов резистентности госпитальных штаммов к жизненно важным антибиотикам.

Так, по данным микробиологического мониторинга, в 2018 г. только в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиник хирургического и терапевтического профиля ВМА было выделено 773 штамма микроорганизмов рода *Klebsiella spp.*, из них: в клиниках хирургического профиля 562 штамма, в клиниках терапевтического профиля – 211. Структура резистентности штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.* в клиниках ВМА к антибактериальному лечению представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура резистентности штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.*, выделенных от пациентов в отделениях ОРИТ ВМА

Уровень резистентности	Хирургические клиники		Терапевтические клиники	
	абс. число	доля	абс. число	доля
Чувствительные (доля чувствительности около 70%) (S)	122	21,7	68	32,2
Умеренно чувствительные (около 50%) (R\S)	93	16,5	29	13,7
Резистентные (резистентность от 70 до 100%) (R)	347	61,7	114	54,0

Из таблицы 2 видно преобладание резистентных штаммов *Klebsiella spp.* в клиниках как хирургического, так и терапевтического профиля. Доля антибиотико-резистентных штаммов бактерий рода клебсиелла составила в хирургических клиниках 78%, в терапевтических клиниках – 67%.

Для 183 штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.* из вышеперечисленных, выделенных в 2018 г., механизмы резистентности к антибактериальному лечению включают различные варианты генов и их комбинации (табл. 3).

В клиниках как хирургического, так и терапевтического профиля преобладают следующие механизмы резистентности бактерий *Klebsiella spp.*: «металло-бета-лактамаза из Нью-Дели» (New Delhi metallo-

beta-lactamase – NDM), «β-лактамаза расширенного спектра» (extended-spectrum β-lactamase – BLRS), «оксииминоцефалоспорины расширенного спектра» (extended-spectrum oxymino cephalosporins – OXA48). По количеству выделенных штаммов в хирургических клиниках выявлено в 2 раза больше штаммов с установленным механизмом резистентности по сравнению с терапевтическими клиниками.

Полирезистентность к антибактериальным препаратам (АБП), в частности к карбапенемам у *Klebsiella spp.*, неуклонно возрастает. В 2016 г. 33% штаммов, выделенных из гемокультур и около 50% штаммов, выделенных из раневого отделяемого пациентов хирургических клиник академии, сохраняли чувствительность к имипенему и меропенему [8]. Однако уже в 2018 г. более 60% штаммов *Klebsiella spp.*, выделенных как из раневого отделяемого, так и крови пациентов хирургического профиля, были полирезистентны и имели устойчивость к имипенему и меропенему.

Во всех клиниках общехирургического профиля из крови пациентов чаще выделялись бактерии рода *Klebsiella spp.*, которые и являются ведущим возбудителем инфекций кровотока. В клиниках общехирургического профиля было зафиксировано 87 случаев выделения возбудителя *Klebsiella spp.*, в специализированных хирургических клиниках – 23. С учетом стандартного определения случая первичной инфекции кровотока, выделение патогенного и условно-патогенного возбудителя из крови пациента является одним из критериев, подтверждающим наличие данной инфекции. Так, таких высевов было всего 110, однако не все положительные посевы можно рассматривать как инфекции кровотока, поскольку есть вероятность бактериемии. По данным анализа историй болезни пациентов клиник хирургического профиля, в 2018 г. зафиксировано 75 случаев инфекций кровотока.

В настоящее время *Klebsiella spp.* удерживает лидирующие позиции, а частота ее выделения из крови, в сравнении с другими возбудителями, в клиниках ВМА представлена на рисунке 1.

В целом, за последние 10 лет в клиниках хирургического профиля ВМА установлена стойкая тенденция повышения частоты выявляемости *Klebsiella spp.* как в раневом отделяемом, так и в крови пациентов (табл. 4).

Таблица 3

Результаты генотипирования механизмов резистентности бактерий *Klebsiella spp.* из штаммов, выделенных в ВМА в 2018 г.

Механизм резистентности	Хирургические клиники			Терапевтические клиники		
	абс. число штаммов из числа штаммов с определенным уровнем резистентности					
	R	R\S	S	R	R\S	S
NDM	22	0	0	15	0	0
NDM+OXA48	22	1	0	5	0	0
OXA48	15	1	0	6	0	0
BLRS	20	45	16	11	16	7
NDM+BLRS	1	0	0	0	0	0

Таблица 4
Частота выявления *Klebsiella spp.* у пациентов хирургического профиля, %

Биологический материал	Год исследования					
	2008	2010	2012	2014	2016	2018
Раневое отделяемое	0,37	1,77	3,2	3,6	3,3	8,3
Кровь	0	0	0	4,5	3,85	7,7

Активность циркуляции штаммов *Klebsiella spp.* менялась на протяжении последних лет. В 2013 г. её доля в общей структуре возбудителей гнойно-септических инфекций составляла 10,9%, к 2015-му году она увеличилась до 15%, а в 2017 г. отмечен резкий подъем клинического значения данного возбудителя до 33%. Наибольшее количество изолятов *Klebsiella spp.* получено из крови пациентов хирургических

клиник, их доля в общей структуре составила 56,3%. В 2018 г. продолжилось нарастание этиологической значимости данного возбудителя (рис. 2).

Таким образом, распространенность *Klebsiella spp.* среди пациентов клиник ВМА сопоставима с другими медицинскими организациями. Так, в Российском онкологическом национальном центре им. Н.Н. Блохина (2008–2012 гг.) частота выделения *Klebsiella spp.* в раневом содержимом составила 8,6%, в крови – 5,8% [4]. Между тем С.А. Шляпников и др. [11] сообщают о колебаниях частоты встречаемости *Klebsiella spp.* в 2009–2016 гг. в интервале от 11 до 33%. Однако, по данным разработчиков «Стратегии контроля антибактериальной терапии», частота встречаемости *Klebsiella spp.* в 2018 г. достигла уровня 19,6% [13].

Заключение. За последние 10 лет установлен рост частоты встречаемости *Klebsiella spp.* среди пациентов хирургического профиля. Среди клинических изолятов,

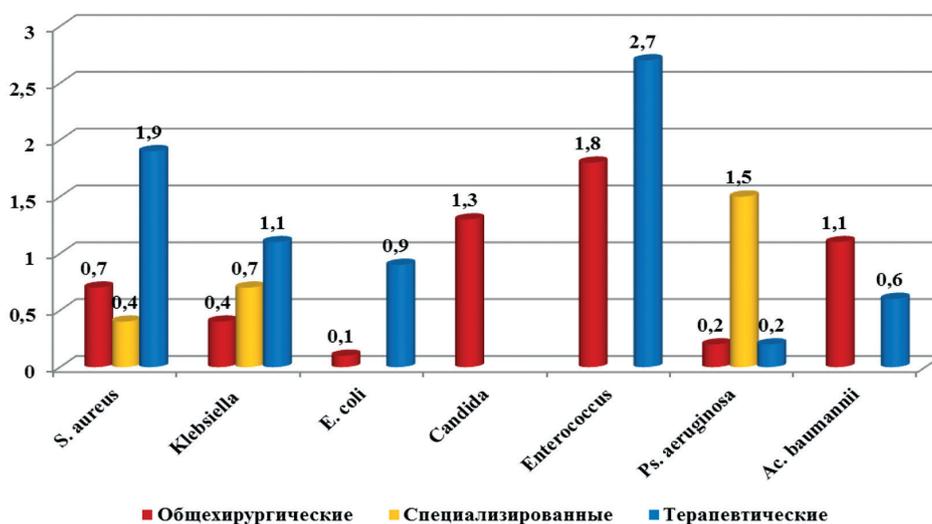


Рис. 1. Частота выделения ведущих возбудителей из крови пациентов в клиниках разного профиля ВМА в 2018 г. (на 1000 высевов)

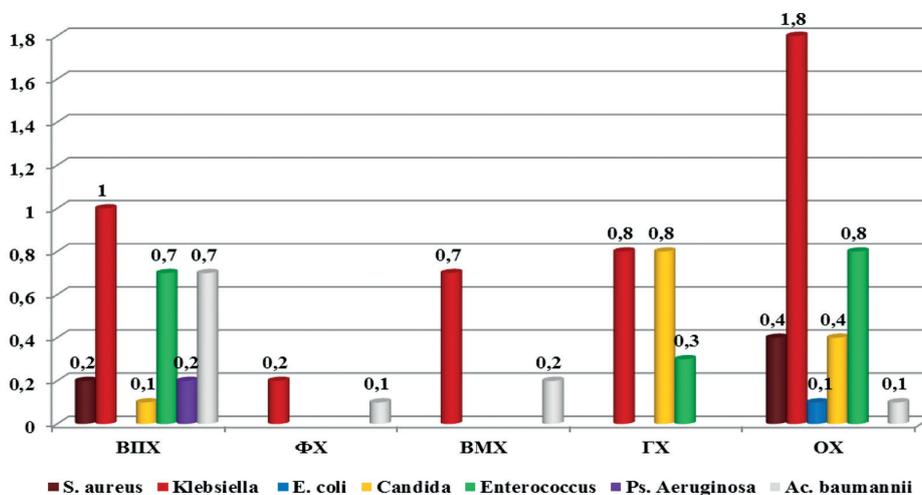


Рис. 2. Частота выделения ведущих возбудителей из крови пациентов в клиниках общехирургического профиля ВМА в 2018 г. (на 1000 высевов)

выделенных от пациентов клиник ВМА постоянно возрастает частота грамм-отрицательных бактерий. Ведущие возбудители бактериемии и сепсиса среди грамм-негативных бактерий отличаются высокой частотой полирезистентности к антибиотикам разных классов, включая карбапенемы. Возрастающая частота встречаемости и полирезистентность штаммов *Klebsiella spp.* приводит к необходимости ответственного выбора препаратов для эмпирической антибактериальной терапии, назначаемой до получения результатов лабораторного анализа на резистентность микроорганизмов к АБП. Для более обоснованного выбора препаратов необходимо учитывать факт широкой циркуляции госпитальных штаммов *Klebsiella spp.* Это возможно только при систематическом отслеживании постоянно меняющегося микробиологического пейзажа хирургических стационаров на основе данных микробиологического мониторинга. Для сдерживания роста резистентности микроорганизмов к АБП необходимо внедрение системного подхода к контролю за правильностью назначения АБП в стационаре прежде всего, хорошо зарекомендовавшей себя в более чем 60 стационарах страны «Стратегии контроля антибактериальной терапии» [13].

Литература

1. Асланов, Б.И. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации / Б.И. Асланов [и др.]. – М., 2014. – 58 с.
2. Болахан, В.Н. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современное состояние проблемы / В.Н. Болахан [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – № 7. – С. 48–54.
3. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / Б.Р. Гельфанд. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: Мед. информ. аг-во, 2017. – 408 с.
4. Григорьевская, З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической практике / З.В. Григорьевская // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2014. – № 24 (3–4). – С. 46.
5. Дмитриева, Н.В. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. – М.: АБВ-пресс, 2018. – 416 с.
6. Егорова, С.А. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и метало-бета-лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах Балтийского региона / С.А. Егорова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2013. – № 1 (3). – С. 29–36.
7. Зуева, Л.П. Словарь-справочник терминов и понятий в области госпитальной эпидемиологии / Л.П. Зуева. – СПб.: Фолиант, 2015. – 232 с.
8. Кузин, А.А. Эпидемиологические и клинико-организационные основы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи раненым и пострадавшим с тяжёлыми травмами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Кузин. – СПб.: ВМА, 2014. – 34 с.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
10. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» в 2013–2014 гг. / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 1 (19). – С. 49–56.
11. Шляпников, С.А. Сепсис. Краткий курс для практического врача / С.А. Шляпников. – СПб.: Человек и его здоровье. – 2018. – 322 с.
12. Эйдельштейн, М.В. Распространённость карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в России / М.В. Эйдельштейн [и др.] // Известия Саратовского университета. – 2017. – № 1 (17). – С. 36–41.
13. Яковлев, С.В. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Росс. клин. рекомендации / С.В. Яковлев. – М.: Перо, 2018. – 156 с.
14. Eckmann, C. Antimicrobial therapy of intra-abdominal infections due to resistant bacteria in patients with morbid obesity / C. Eckmann [et al.] // Hygiene + Medizin. – 2012. – № 4 (37). – P. 118–123.
15. Kramer, A. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review / A. Kramer [et al.] // BMC Infect Dis 2006. – № 16 (6). – P. 130.
16. Losonczy, G. Early and late mortality of patients with community acquired pneumonia / G. Losonczy // Orvosi Hetilap. – 2012. – № 23 (153). – P. 884–890.
17. Rhee, C. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014 / C. Rhee [et al.] // JAMA. – 2017. – № 318 (13). – P. 1241–1249.

B.N. Kotiv, B.Yu. Gumilevsky, E.N. Kolosovskaya, L.A. Kaftyreva, E.S. Orlova, F.V. Ivanov, A.I. Solov'yev

Characteristics of the etiological structure of infection associated with the provision of medical care in a multi-specialty hospital

Abstract. Epidemiological data on infections associated with medical care in surgical hospitals are presented. The features of the epidemic process of infections associated with *Klebsiella spp.* were studied among the patients of surgical profile. The study of the etiological structure in hemocultures in 33% of cases revealed the predominance of *Klebsiella spp.* In patients with a surgical profile, the incidence of *Klebsiella spp.* has increased over the past 10 years in wound content from 0,4 to 8,3% and in 7,7% of cases – in hemocultures. Significant resistance of *Klebsiella spp.* strains was detected currently used in the clinical practice of surgical hospitals antibacterial drugs. The highest sensitivity among *Klebsiella spp.* strains antimicrobial resistance was detected in the group of carbapenems. The structure of the epidemic process of infections caused by *Klebsiella spp.* is considered among patients of surgical clinics in 2018. In 32% of cases, the infectious process was localized in the lower respiratory tract, in 25% of cases – in the urinary tract, in 22% of cases – in the blood and in 21% of cases – in the area of surgical intervention. The results obtained do not differ significantly from the data obtained in other medical organizations in the country. The need for a comprehensive approach to microbiological monitoring and the appointment of antibacterial therapy for infections associated with the provision of medical care in surgical hospitals has been established. For example, the «Strategy for controlling antibacterial therapy» developed by the Russian Association of specialists in surgical infections, which is well-established in several dozen large hospitals in the country, is being more widely introduced into medical practice.

Key words: infections associated with medical care, infections in the field of surgical intervention, antibacterial therapy, resistance and sensitivity to antibacterial drugs, microbiological monitoring, carbapenems, control strategy for antibacterial therapy, *Klebsiella spp.*

Контактный телефон: 8-921-927-41-91; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

В.В. Протошак, В.Ю. Тегза, М.В. Паронников,
Д.Н. Орлов, С.А. Алентьев, М.В. Лазуткин

Клинико-экономическое обоснование выбора способа лечения больных с камнями почек размером 10–20 мм

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлено клинико-экономическое обоснование выбора способа лечения больных с камнями почек размером 10–20 мм. Установлено, что дистанционная литотрипсия эффективна у 94,2% пациентов с плотностью уролитов меньше 1000 НУ и у 81,6% пациентов с плотностью камней более 1000 НУ. «Состояние, свободное от камней» при стандартной и мини-перкутанной нефролитолапаксии достигнуто в 93,5 и 94,1% у пациентов с плотностью камней более 1000 НУ. Уролиты с плотностью менее 1000 НУ были удалены у всех пациентов с помощью стандартной перкутанной нефролитолапаксии и у 95% больных с помощью мини-перкутанной нефролитолапаксии. Наименьшие прямые медицинские затраты отмечались при выполнении дистанционной литотрипсии (пациенты с плотностью уролитов менее 1000 НУ – 24292,4 руб., пациенты с плотностью камней более 1000 НУ – 36930 руб.). При выполнении операций стандартной и мини-нефролитолапаксии расходы на лечение составляли 38715,7 и 35900 руб. для больных с уролитами плотностью менее 1000 НУ, 40024 и 37312,8 руб. у больных с уролитами плотностью более 1000 НУ. Коэффициент приращения затрат показал, что дополнительные затраты на 1% эффективности лечения при использовании мини-перкутанной методики потребует 30,6 руб., при стандартной нефролитолапаксии – 260 руб. на человека по сравнению с дистанционной литотрипсией. С позиций клинико-экономического анализа обоснованными способами хирургического лечения больных с высокоплотными камнями 1–2 см следует считать мини- и стандартную перкутанную нефролитолапаксию, способом первой линии при лечении конкрементов меньшей плотности – дистанционную литотрипсию.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, камни почек размером 10–20 мм, дистанционная литотрипсия, стандартная перкутанная нефролитолапаксия, мини-перкутанная нефролитолапаксия, эффективность лечения, затраты на болезнь, затраты–эффективность.

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из частых заболеваний, которое занимает ведущее место в структуре урологической патологии и встречается не менее чем у 1–3% населения, причем диагностируется у людей в трудоспособном возрасте – 20–50 лет. Пациенты, страдающие МКБ, составляют 30–40% всего контингента урологических стационаров. Уролитиаз может осложняться острым пиелонефритом с развитием уросепсиса, почечной коликой, макрогематурией, гидронефрозом, а при длительном течении заболевания – хронической болезнью почек с полной утратой их функции. Указанные осложнения могут приводить к стойкой потере работоспособности и инвалидности [1, 3].

В настоящее время основными способами удаления камней почек являются дистанционная литотрипсия (ДЛТ) и эндоскопические операции – перкутанная нефролитолапаксия (ПНЛ), а также трансуретральная нефролитотрипсия. Повсеместное внедрение в практику ДЛТ в 1970–1990 гг. привело к тому, что к началу XXI в. на долю этого способа лечения приходилось 45%, на эндоскопические операции – 44%, а на открытую хирургию – 11% от всех вмешательств по поводу удаления мочевых камней [11, 17].

Однако по мере накопления опыта использования дистанционных литотриптеров было установлено, что результаты дробления уролитов и последующего от-

хождения их фрагментов оставляют желать лучшего. Кроме того, при множественных и крупных камнях, располагающихся в нижней группе чашек, имеющих высокую плотность, эффективность ДЛТ снижается в два раза. В результате возникает необходимость в повторных сеансах литотрипсии, вспомогательных (стентирование мочеточника, нефростомия) и дополнительных хирургических пособиях (контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) и уретеролитоэкстрация), которые увеличивают койко-день и материальные затраты на лечение [13]. Развитие и повсеместное внедрение в клиническую практику эндоскопических методик лечения повысило эффективность лечения пациентов с такими сложными формами нефролитиаза, как крупные, множественные и кораллоподобные камни почек. На выбор оптимальной методики лечения могут влиять не только такие клинические показатели, как размер, количество, локализация, плотность камня, но и наличие того или иного оборудования и предполагаемые затраты на лечение [10].

Повышение эффективности медицинской помощи стало одним из важнейших направлений, которое заключается в оптимизации расходов при соблюдении государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи. В качестве основы решения этих вопросов выступает клинико-экономический анализ [4, 7].

Возрастающий интерес к этой проблеме отражается в количестве исследований, направленных на изучение эффективности медикаментозного и оперативного лечения мочекаменной болезни. Вместе с тем в доступной отечественной и зарубежной литературе клинико-экономические аспекты того или иного способа лечения пациентов, страдающих уролитиазом, остаются недостаточно исследованными, а среди публикаций отсутствуют сообщения, позволяющие определить затраты на лечение в военно-медицинских организациях у данной категории пациентов.

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и затрат на лечение больных с камнями почек размером 10–20 мм.

Задачи исследования. 1. Изучить «состояние, свободное от камней» после ДЛТ, стандартной и мини-перкутанной нефролитолапаксии у больных с почечными камнями размером от 1 до 2 см.

2. Оценить затраты на лечение различными современными способами у пациентов, страдающих нефролитиазом.

3. Выработать оптимальный алгоритм хирургического лечения больных с уролитами почек, основанный на клинико-экономическом анализе.

Материалы и методы. В основу работы положен опыт обследования, оперативного лечения и динамического наблюдения за пациентами, страдающими МКБ, клиники урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в период с 2016 по 2019 г. В протоколе исследования было задействовано 214 больных, из них 116 мужчин в возрасте $41,1 \pm 18,2$ года (от 18 до 82 лет) и 98 женщин в возрасте $43,4 \pm 20,4$ года (от 21 года до 79 лет).

В исследование включены пациенты с камнями размером 10–20 мм, локализованными в лоханке и верхних, средних и нижних чашках почки. Критериями исключения являлись беременные женщины, острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних и нижних мочевых путей, отсутствие функции почки на стороне поражения, нарушение свёртывающей системы крови, нежелание больного участвовать в исследовании.

Пациенты были разделены на три группы. Первую (I) группу составили 118 человек, им произведена ДЛТ от 1 до 4 сеансов. Вторую (II) группу сформировали 42 пациента, которым выполнена стандартная перкутанная нефролитолапаксия (станд-ПНЛ), в третью (III) группу вошли 54 больных, которые подверглись мини-перкутанной нефролитолапаксии (мини-ПНЛ). В зависимости от плотности конкремента в каждой группе выделены 2 подгруппы: А – уролиты плотностью менее 1000 НУ и Б – камни более 1000 НУ (табл. 1).

Для постановки диагноза, определения тактики ведения и показаний к тому или иному варианту лечения все пациенты подвергались традиционному обследованию (клинико-лабораторному, ультразвуковому (УЗИ), рентгенологическому и инструментальному

Таблица 1
Распределение больных, страдающих МКБ, по подгруппам исследования

Подгруппа	Группа		
	I	II	III
А	69	11	20
Б	49	31	34

методикам исследования). Данные обследования включали выяснение жалоб больных, сбор анамнеза и установление факторов риска заболевания, а также результаты физикального исследования. Лабораторные методики исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, электролитов, а также бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Ультразвуковое сканирование органов мочевыделительной системы производилось на аппаратах «Toshiba-220A» (Япония) и «Siemens Sienna» (Германия). Компьютерная томография (КТ) выполнялась на аппарате «Toshiba Aquilion 128» (Япония). Рентгенологическое исследование проводилось на аппарате «Siemens Uroscop» (Германия) и включало обзорный снимок мочевых путей, а также экскреторную урографию. Суммарное функциональное состояние почек оценивали по данным электролитов крови и клиренса креатинина, а также экскреторной рентген- и КТ-урографии.

ДЛТ проводилась на аппаратах «Медолит» (Россия) и «Siemens Lithostar Modularis» (Германия). Стан-ПНЛ выполнялась с использованием нефроскопа диаметром 24 Ch, мини-ПНЛ – мини-нефроскопом диаметром 12 Ch фирмы «Karl Storz» (Германия). Пункция чашечно-лоханочной системы производилась под рентгеновским наведением, дилатация нефростомического хода при стандарт-ПНЛ осуществлялась пластиковыми бужами по одношаговой методике с установкой коужа «Amplatz» 30 Ch. Формирование нефростомического хода для мини-ПНЛ выполнялось с использованием металлического дилататора с последующей установкой операционного тубуса 16,5/17,5 Ch. Для контактной литотрипсии использовались комбинированный ультразвуковой и пневматический литотриптер «Lithoclast Master» (Швейцария), а также лазерный литотриптер «Dornier Solvo 40» (Германия). Операция завершалась установкой нефростомы диаметром 10–20 Ch.

Эффективность удаления уролитов почки оценивали по достижению «состояния, свободного от камней» или «stone free rate» (SFR). Под SFR понимали полное отсутствие камней после лечения или наличие клинически незначимых фрагментов менее 4 мм, определяемых при УЗИ, обзорной урографии и бесконтрастной КТ. Результаты оценивали непосредственно после операции (на 2–5-е сутки) и через 1 месяц после лечения.

Экономическая эффективность современных способов лечения мочекаменной болезни изучалась с использованием методик анализа «затраты на болезнь» и «затраты–эффективность» с расчетом инкрементального показателя затрат [6, 8, 9].

При анализе «затраты на болезнь» изучались прямые медицинские затраты, связанные с ведением больных на этапе стационарного лечения для каждого способа лечения с учетом кратности выполнения диагностических и лечебных мероприятий. В связи с однородностью социальных и медицинских показателей в исследуемых группах мы не рассчитывали не прямые затраты, которые пациенты несли в связи с немедицинскими услугами (затратами на перемещение пациентов, издержки упущенных возможностей, затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни и т. д.). Для расчета прямых затрат нами взяты цены на лабораторные и инструментальные методики обследования, размещение (стоимость койко-дня) больных в стационаре, анестезиологические пособия и хирургические вмешательства, которые определены прейскурантом на платные услуги в ВМА. Расчет производился по формуле:

$$TC = k \times DC_1 + k \times DC_2 + k \times DC_3 + n \times DC_4 + k \times DC_5,$$

где TC – total cost – общие затраты, DC₁ – стоимость операции, DC₂ – стоимость анестезиологического пособия, DC₃ – стоимость диагностических мероприятий в послеоперационном периоде, DC₄ – стоимость койко-дня, DC₅ – стоимость дополнительных или повторных оперативных вмешательств с учетом анестезиологического пособия, n – количество койко-дней (усредненный показатель), k – коэффициент, отображающий частоту выполнения манипуляций.

Анализ «затраты–эффективность» проводит сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна. В нашем исследовании пациенты с наименьшим показателем эффективности лечения принимались за группу с референтным вмешательством (контрольная группа). Далее производился расчет инкременталь-

ного показателя контрольной группы с каждой из двух оставшихся исследуемых групп по формуле:

$$ICER = (TC_1 - TC_2) / (Ef_1 - Ef_2),$$

где ICER – incremental cost-effectiveness ratio – инкрементальный показатель затраты–эффективность, TC₁ и TC₂ – общие затраты на ведение больного из контрольной и сравниваемой групп, Ef₁ – Ef₂ – эффективность лечения (состояние, свободное от камней, или SFR) в контрольной и сравниваемой группах.

В случае получения ICER с положительным значением делался вывод об экономической эффективности одного способа лечения по сравнению с другим, который отражал отношение прироста затрат к приросту эффективности.

Анализ полученных результатов осуществляли с помощью методов статистической обработки. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты и их обсуждение. ДЛТ была эффективна у 105 (88,9%) пациентов, при этом наибольшая эффективность отмечена в подгруппе А у 65 (94,2%) пациентов с плотностью почечных камней до 1000 НУ, в то время как в подгруппе Б этот показатель составил 81,6%. «Состояние, свободное от камней» при стандарт-ПНЛ и мини-ПНЛ достигнуто у 40 (95,2%) и 51 (94,4%) пациента соответственно. У этих больных эффективность лечения в подгруппе с высокоплотными камнями более 1000 НУ при использовании стандартного и мини-нефроскопа составила 93,5 и 94,1%. Уролиты с плотностью менее 1000 НУ во II группе были удалены у всех пациентов, в III группе – у 19 (95%) из 20 больных. Чрескожная лапаксия, выполняемая как стандартно, так и с помощью мини-нефроскопа, показала значимые отличия (p>0,05) по сравнению с дистанционным дроблением в подгруппе пациентов с высокой плотностью камней. Достоверных отличий в клинической эффективности среди всех способов лечения при камнях плотностью менее 1000 НУ не получено (рис.).

На каждого больного I группы пришлось в среднем 1,54 сеанса ДЛТ, из них пациентам с плотностью камня

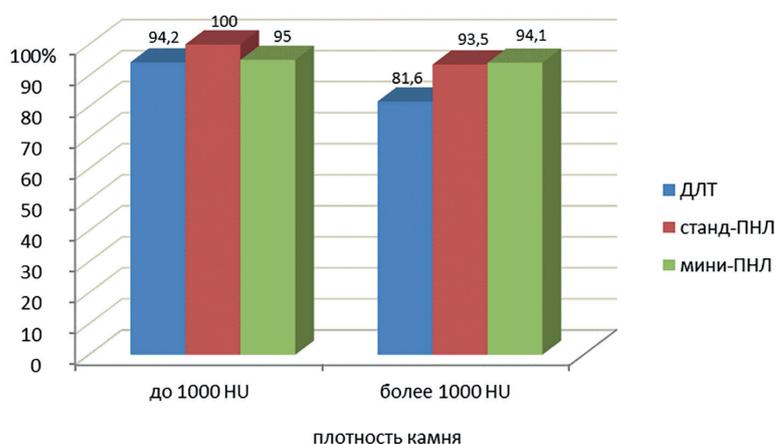


Рис. Клиническая эффективность различных способов лечения МКБ в зависимости от плотности почечных камней

до 1000 НУ – 1,3 сеанса, при плотности уrolита более 1000 НУ – 1,9 сеанса на курс лечения. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении дополнительных оперативных вмешательств, таких как дренирование почки с помощью внутреннего стента или нефростомы, контактной уретеролитотрипсии, а также в случае неэффективности ДЛТ и выполнения других операций (станд-ПНЛ или мини-ПНЛ). Так, в подгруппе А дренирование почки потребовалось 4 (5,8%) пациентам из 69, КУЛТ по поводу «каменной дорожки» была необходима у 5 (7,2%) человек. У больных с высокоплотными камнями стентирование мочеточника выполнено в 5 (10,2%) случаях, КУЛТ – в 5 (10,2%) из 49 наблюдений соответственно. Трём (7,1%) пациентам II группы потребовались дополнительные манипуляции, из них в подгруппе Б – 1 (3,2%) человеку из 31, нуждавшемуся в установке внутреннего мочеточникового стента по поводу длительно незакрывающегося нефростомического хода после удаления нефростомы, и 2 (6,4%) пациентам потребовалась повторная операция ПНЛ с гибкой нефроскопией и литоэкстракцией (операция «second look»). Также в 1 (9,1%) случае при проведении станд-ПНЛ в подгруппе А в связи с почечным кровотечением осуществлялась гемотрансфузия. После выполнения мини-ПНЛ у 2 (3,7%) больных с плотностью камня более 1000 НУ потребовалось выполнение дополнительных оперативных пособий. Уретероскопия по поводу устранения обструкции мочеточника сгустком крови была необходима 1 (2,9%) человеку, а операция «second look» по поводу крупного резидуального камня выполнена еще 2 (5,8%) пациентам. Больным с камнями низкой плотности (менее 1000 НУ) в группе мини-ПНЛ в 1 (5%) случае потребовалась повторная операция (ДЛТ) в отношении остаточного фрагмента камня.

Общая длительность послеоперационных койко-дней с учетом всех сеансов ДЛТ, лечения послеоперационных осложнений и выполнения дополнительных или повторных операций представлена в таблице 2.

Так, в послеоперационном периоде лечение больных с камнями размером 10–20 мм и плотностью менее 1000 НУ при проведении ДЛТ, станд-ПНЛ и мини-ПНЛ занимало в среднем 3,1±1,9; 4,1±1,1 и 2,2±1,0 суток соответственно и не имело достоверных отличий между собой. В то время как увеличение плотности камня более 1000 НУ повышало сроки пребывания в стационаре больных до 5,4±2,1; 4,5±1,8 и 2,8±1,3

Таблица 2

Средние значения послеоперационных койко-дней в исследуемых группах

Подгруппа	Группа		
	I	II	III
А	3,1±1,9	4,1±1,1	2,2±1,0
Б	5,4±2,1	4,5±1,8*	2,8±1,3*

Примечание: * – отличия по сравнению с IБ подгруппой, p<0,05.

дней для исследуемых групп. При этом значения были статистически значимы между I и II, а также I и III группами больных.

При анализе «затраты на болезнь» в расчет включены все медицинские затраты, связанные с ведением пациента на стационарном этапе при разных вариантах лечения (табл. 3).

Таблица 3

Стоимость медицинских манипуляций, необходимых для расчета затрат, руб

Вид исследования, лечения, анестезиологического пособия	Стоимость
КТ почек (низкодозная)	6000
Внутривенная анестезия без инвазивной ИВЛ	4500
Общая комбинированная анестезия с инвазивной ИВЛ	9500
ДЛТ (1 сеанс)	13800
Станд- или мини-ПНЛ	15500
КУЛТ	9200
Уретероскопия	4200
Установка внутреннего мочеточникового стента (в стоимость включена цена стента)	4700
Удаление внутреннего мочеточникового стента	2300
Гемотрансфузия (включая стоимость 1 дозы эритроцитной взвеси)	6350
Лечение в стационаре (1 день)	1600

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

В качестве примера приводим расчет «затраты на болезнь» при ведении пациента с ДЛТ в подгруппе с плотностью камня менее 1000 НУ.

$$TC = 1,3 \times 13800 + 0,072 \times 4500 + 0,072 \times 9200 + 0,058 \times 4700 + 0,058 \times 2300 + 3,1 \times 1600 = 24292,4 \text{ руб.}$$

Так, общие затраты на одного пациента группы 1А складываются из стоимости ДЛТ (13800 руб.) с учетом средних показателей количества сеансов (1,22), внутривенной анестезии (4500 руб.) и КУЛТ (9200 руб.) с учетом частоты их выполнения (0,072 или 7,2%), установки (4700 руб.) и последующего удаления (2300 руб.) внутреннего мочеточникового стента с учетом коэффициента, отображающего частоту выполнения (0,058 или 5,8%) и стоимость среднего койко-дня, и составляют 23188,4 руб. Аналогично произведены расчеты для каждой категории пациентов (табл. 4).

Таким образом, для лечения пациентов с камнями размером 10–20 мм и плотностью менее 1000 НУ наименьшие прямые медицинские затраты отмеча-

Таблица 4

Прямые затраты на лечение больных с камнями размером 10–20 мм различными способами, руб

Вид операции	Камни до 1000 НУ	Камни более 1000 НУ
ДЛТ	24292,4	36930
Станд-ПНЛ	38715,7	40024
Мини-ПНЛ	35900	37312,8

лись в группе с ДЛТ. При выполнении этой категории больных операций стандарт-ПНЛ и мини-ПНЛ расходы на стационарное лечение составляли 38715,7 и 35900 руб. Лечение больных с камнями большей плотности способом стандарт-ПНЛ приводило к наибольшим затратам – 40024 руб. на одного пролеченного больного, в то время как выполнение таким пациентам ДЛТ и чрескожного вмешательства с помощью мини-нефроскопа приводило к уменьшению расходов до 36930 и 37312,8 руб. соответственно.

Поскольку клиническая эффективность всех способов разрушения камней в подгруппе А не имела статистически значимых отличий, но при этом стоимость лечения в пересчете на одного пациента при выполнении ДЛТ была значительно ниже перкутанных методик, то ДЛТ признана доминирующей методикой и в проведении следующего этапа клинико-экономического анализа «затраты–эффективность» не нуждалась.

У пациентов с камнями почек размером 10–20 мм и плотностью более 1000 НУ «состояние, свободное от камней» при ДЛТ было наименьшим и значительно отличалось от чрескожных методик. Поэтому в подгруппе Б ДЛТ принята за референтную методику и при выполнении анализа «затраты–эффективность» проводилось поочередное парное сравнение стандарт-ПНЛ и мини-ПНЛ с подгруппой ДЛТ. С целью получения отношения прироста затрат к приросту эффективности произведен расчет ICER для каждого сравниваемых способов (табл. 5).

Таблица 5

Показатели анализа затраты-эффективность для сравниваемых способов лечения у больных с камнями размером 10–20 мм и плотностью более 1000 НУ

Показатель	Δ коэффициентов затраты-эффективность	Δ эффективности лечения	ICER, руб.
ДЛТ – стандарт-ПНЛ	3094	11,9	30,6
ДЛТ – мини-ПНЛ	382,8	12,5	260

В качестве примера приводим вариант расчета ICER для пары ДЛТ – мини-ПНЛ.

$$ICER = (36930 - 37312,8) / (81,6 - 94,1) = 30,6 \text{ руб.}$$

Коэффициент приращения затрат ICER группы ДЛТ и мини-ПНЛ показывает, что дополнительные затраты на 1% эффективности лечения при использовании мини-ПНЛ потребует всего 30,6 руб. на человека по сравнению с ДЛТ. При сравнительном анализе приращения эффективности затрат IБ и IIБ подгрупп ICER составил 260 руб., что также свидетельствует о небольших дополнительных вложениях при выполнении стандарт-ПНЛ пациентам с высокоплотными камнями почек.

Клинические российские и европейские рекомендации по лечению почечных камней размером 10–20 мм не дают однозначного варианта лечения и предполагают выполнение ДЛТ или эндоурологических

вмешательств [2, 18]. ДЛТ – неинвазивная методика с низкой частотой первичных осложнений. Однако на результаты дистанционного дробления могут влиять размер, состав и плотность камня, анатомические факторы, что может снижать лечебный эффект и увеличивать частоту повторного лечения [16]. SFR при применении ДЛТ колеблется в широком диапазоне от 66,4 до 82,8% [13, 19, 20].

ПНЛ стала применяться в лечении МКБ с конца 1970-х гг. В течение последних 20 лет произошло широкое распространение этого способа, и сейчас ПНЛ имеет успешные результаты, но вместе с тем перкутанная хирургия МКБ сопряжена с более высокими показателями осложнений, включая кровотечение и переливание крови, лихорадку, повреждение плевры и органов живота. Для того чтобы уменьшить недостатки традиционной ПНЛ, были разработаны инструменты с меньшим диаметром, называемые мини-нефроскопы [15]. По сравнению со стандарт-ПНЛ значительное снижение инвазивности процедуры может помочь уменьшить кровотечение и травму тканей. Мини-ПНЛ показала хорошую безопасность и эффективность в лечении МКБ. Использование разных методик ПНЛ в лечении этой категории больных успешно в 66,7–98% случаев [14, 20].

Если клиническое применение ДЛТ и ПНЛ в литературе представлено достаточно широко, то публикаций по экономическому обоснованию тех или иных методик недостаточно. Согласно одному из немногочисленных исследований, проведенному в нашей стране М. Владимировским в 2005 г., лечение законченного случая камней почек методом ДЛТ составило 22434,2 руб. Затраты на лечение больного способом открытой операции достоверно выше и составили 48987,63 рублей, что в 2 раза больше, чем при ДЛТ камней почек [5].

В 2017 г. L. Chan и др. [12], сравнивая затраты на оперативные вмешательства при конкрементах лоханочно-мочеточникового сегмента почки размерами от 10 до 20 мм, сообщают, что стоимость лечения способом ДЛТ составила 967,74 доллара против 3429,66 доллара для ПНЛ соответственно.

Клинические результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с работами, проведенными ранее. Стратификация пациентов по плотности камня как одного из значимых признаков эффективности лечения с последующей экономической оценкой нами произведена впервые в Российской Федерации. Более высокая стоимость лечения высокоплотных почечных камней размером 10–20 мм с помощью ДЛТ объясняется выполнением большого числа вспомогательных процедур, необходимостью повторных госпитализаций и манипуляций, включая повторные дробления, КУЛТ и рентгенологические исследования.

Заключение. Установлено, что показатель «состояния, свободного от камней» у пациентов с камнями почек размером 10–20 мм и плотностью до 1000 НУ

после лечения способами ДЛТ, станд-ПНЛ и мини-ПНЛ составляет 94,2, 100 и 95%, при уролитах плотностью более 1000 НУ – 81,6, 93,5 и 94,1% соответственно. С позиций клинико-экономического анализа обоснованными способами хирургического лечения больных с высокоплотными камнями 1–2 см следует считать мини-ПНЛ и станд-ПНЛ, способом первой линии при лечении конкрементов меньшей плотности – ДЛТ.

Литература

1. Аляев, Ю.Г. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения / Ю.Г. Аляев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
2. Аляев, Ю.Г. Урология. Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляев. – М.: Медфорум, 2017. – 544 с.
3. Аполихин, О.И. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы) / О.И. Аполихин [и др.] // Эксп. и клин. Урология. – 2018. – № 4. – С. 4–14.
4. Арустамян, Г.Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи / Г.Н. Арустамян // Гос. упр. Электрон. вестн. – 2011. – № 29. – С. 2–10.
5. Владимирский, М.М. Пути оптимизации медицинской помощи больным мочекаменной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Владимирский. – М., 2005. – 34 с.
6. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев [и др.]. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
7. Вялкова, А.И. Оценка эффективности деятельности медицинских организаций / А.И. Вялкова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 112 с.
8. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». ГОСТ Р 57525-2017. – М.: Стандартинформ, 2017. – 22 с.
9. Решетникова, А.В. Экономика и управление в здравоохранении / А.В. Решетникова, Н.Г. Шамшурина, В.И. Шамшурин. – М.: Юрайт, 2017. – 197 с.
10. Шестаев, А.Ю. Эндоскопические методы лечения мочекаменной болезни / А.Ю. Шестаев [и др.]. – СПб.: ВМА, 2017. – 46 с.
11. Geraghty, R. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two Decades: a systematic review / R. Geraghty, P. Jones, B. Somani // J. Endourol. – 2017. – № 6 (31). – P. 547–556.
12. Chan, L.H. Primary SWL is an efficient and cost-effective treatment / L.H. Chan [et al.] // J. Endourol. – 2017. – № 5 (31). – P. 510–516.
13. Chung, V.Y. The success of shock wave lithotripsy (SWL) in treating moderate-sized (10-20 mm) renal stones / V.Y. Chung, B.W. Turney // Urolithiasis. – 2016. – № 5 (44). – P. 441–444.
14. De La Rosette, J. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications and outcomes in 5803 patients / J. De La Rosette [et al.] // J. Endourol. – 2011. – № 1 (25). – P. 11–17.
15. Jackman, S.V. Miniaturized access for pediatric percutaneous nephrolithotomy / S.V. Jackman, S.P. Hecican, S.G. Docimo // J. Endourol. – 1997. – № 11. – P. 133.
16. Neisius, A. What is the current status of shock wave lithotripsy? / A. Neisius // Urologe A. – 2017. – № 9 (56). – P. 1147–1157.
17. Pietropaolo, A. Trends of urolithiasis: interventions, simulation, and laser technology over the last 16 years (2000–2015) as published in the literature (PubMed): a systematic review from European section of Urotechnology (ESUT) / A. Pietropaolo [et al.] // World J. Urol. – 2017. – № 11 (35). – P. 1651–1658.
18. Turk, C. EAU Guidelines on interventional treatment for urolithiasis / C. Turk [et al.] // Eur. Urol. – 2016. – № 3 (69). – P. 475–482.
19. Yuri, P. Meta-analysis of Optimal Management of Lower Pole Stone of 10–20 mm: Flexible Ureteroscopy (FURS) versus Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) versus Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL) / P. Yuri [et al.] // Acta Med. Indones. – 2018. – № 1 (50). – P. 18–25.
20. Zhang, H. Comparison of the Efficacy of Ultra-Mini PCNL, Flexible Ureteroscopy, and Shock Wave Lithotripsy on the Treatment of 1–2 cm Lower Pole Renal Calculi / H. Zhang [et al.] // Urol. Int. – 2019. – № 2 (102). – P. 153–159.

V.V. Protoshak, V.Yu. Tegsa, M.V. Paronnikov, D.N. Orlov, S.A. Alentiev, M.V. Lazutkin

Clinical and economic rationale for the choice of treatment method for patients with kidney stones 10–20 mm

Abstract. The clinical and economic rationale for choosing a method of treating patients with kidney stones 10–20 mm in size is presented. Remote lithotripsy was found to be effective in 94,2% of patients whose urolithic density is less than 1000 HU and in 81.6% of patients who have a stone density of more than 1000 HU. A «stone free state» with standard and mini-percutaneous nephrolitholapaxia was achieved in 93,5 and 94,1% in patients with a stone density of more than 1000 HU. Uroliths with a density of less than 1000 HU were removed in all patients using standard percutaneous nephrolitholapaxia and in 95% of patients using mini percutaneous nephrolitholapaxia. The smallest direct medical costs were observed when performing remote lithotripsy (patients with a density of uroliths less than 1000 HU – 24292,4 rubles, patients with a density of stones more than 1000 HU – 36930 rubles). When performing operations of standard and mini-nephrolitholapaxia, the cost of treatment was 38715,7 and 35900 rubles. for patients with uroliths with a density of less than 1000 HU, 40024 and 37312,8 rubles. in patients with uroliths with a density of more than 1000 HU. The cost increment coefficient showed that additional costs of 1% of the treatment efficiency when using the minipercutaneous technique will require 30,6 rubles, with standard nephrolitholapaxy – 260 rubles per person compared with distance lithotripsy. From the standpoint of clinical and economic analysis, the mini-and standard percutaneous nephrolitholapaxia should be considered as reasonable methods for the surgical treatment of patients with high-density stones of 1–2 cm, remote lithotripsy is the first-line method for the treatment of calculi of lower density.

Key words: urolithiasis, kidney stones 10–20 mm in size, extracorporeal shock wave lithotripsy, standard percutaneous nephrolitholapaxy, mini-percutaneous nephrolitholapaxy, the effectiveness of treatment, cost of illness, cost-effectiveness.

Контактный телефон: +7-921-580-67-47; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.Н. Кучмин, М.Ю. Ярославцев, Н.В. Афондинов,
Е.П. Галова, С.Н. Шуленин,
К.Б. Евсюков, А.А. Шевелев

Оценка антиишемического эффекта пролонгированной формы триметазида у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, с использованием методики спекл-трекинг

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены исследования глобальной и сегментарной сократимости миокарда с использованием методики спекл-трекинг у пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения в сравнении со здоровыми лицами. Выявлено, что у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, снижаются значения продольной деформации в переднебоковых и апикальных сегментах левого желудочка, а также глобальной продольной деформации. Различий продольной деформации миокарда в других сегментах у обследуемых не отмечено. Рассмотрены возможные причины снижения показателей продольной деформации миокарда как в целом, так и в отдельных сегментах левого желудочка. Представлены данные продольной сегментарной деформации левого желудочка на фоне антиишемической терапии. Выявлена прямая корреляционная зависимость между значениями глобальной продольной деформации и дистанцией, проходимой пациентами до развития приступа стенокардии. Кроме того, прямая корреляционная связь выявлена между продольной деформацией миокарда в передне-перегородочной области левого желудочка и толерантностью к физической нагрузке. Добавление в комплексную антиишемическую терапию пролонгированной формы триметазида приводит к достоверному повышению сегментарной и глобальной деформации левого желудочка, что сопровождается снижением суточной потребности в нитроглицерине и повышением толерантности к физической нагрузке. Отсутствие динамики величины продольной деформации в базальных отделах левого желудочка на фоне лечения может быть следствием развития кардиосклероза.

Ключевые слова: эхокардиография, стабильная стенокардия, спекл-трекинг, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярная патология, функциональная диагностика, продольная деформация миокарда, сегментарная деформация миокарда, триметазидин, антиишемические средства.

Введение. Несмотря на успехи современной кардиологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации, в том числе лиц трудоспособного возраста. В структуре клинических форм ИБС доминирует стабильная стенокардия напряжения.

Одним из проявлений ишемии миокарда является нарушение его сократительной способности, приводящее в конечном счете к развитию хронической сердечной недостаточности. Субклинические изменения функции левого желудочка (ЛЖ) могут быть идентифицированы путем количественного определения деформации миокарда, выраженного как дробное или процентное изменение первоначального измерения объекта. Двумерное отслеживание пятен (методика спекл-трекинг), недавно появившееся в новой эхокардиографической технике, позволяет быстро, автономно выполнить исследование, в том числе у постели больного [1, 4].

Одним из направлений медикаментозной терапии больных со стабильной стенокардией напряжения является применение препаратов, оказывающих антиишемическое действие, в частности триметазида.

Цель исследования. Оценить глобальную и сегментарную сократимость миокарда ЛЖ с помощью методики спекл-трекинг у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, а также их динамику при использовании триметазида.

Материалы и методы. Обследованы 28 пациентов (17 мужчин и 11 женщин), страдающих стабильной стенокардией напряжения 2–4-го функционального класса, в возрасте $64,1 \pm 6,5$ года, находящихся на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В анамнезе у пациентов не было указаний на перенесенный ранее инфаркт миокарда.

Все пациенты получали базисную терапию, включающую в себя статины, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, блокаторы медленных кальциевых каналов. Приступы стенокардии купировались использованием нитроглицерина.

Контрольную группу составили 56 пациентов (48 мужчин и 8 женщин) без клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии.

На 2–3-и сутки пребывания в стационаре пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование на аппарате «GE Vivid E95» фирмы «General Electric» (Соединенные Штаты Америки) в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества [8].

В плане эхокардиографического исследования выполнялся анализ продольной деформации миокарда с использованием методики спекл-трекинг, которая определялась как процент укорочения волокон в каждом сегменте ЛЖ и визуализировалась на приборе с помощью методики «бычий глаз» (рис. 1).

В качестве толерантности к физической нагрузке оценивалась дистанция, проходимая пациентами до развития приступа стенокардии. После выполнения эхокардиографического исследования всем пациентам назначалась пролонгированная форма триметазидина (предуктал ОД, производство – Общество с ограниченной ответственностью «Сервье Рус», Россия) в суточной дозе 80 мг. Через 14 дней выполнялось повторное эхокардиографическое исследование.

Статистический анализ и описание результатов работы проводились с учетом существующих требований к анализу медико-биологических исследований [5]. Для анализа показателей была создана исходная матрица. Статистическая обработка исходных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 5.5 for Windows». Различие считалось статистически достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, исходно отмечалось снижение продольной

деформации миокарда в отдельных сегментах ЛЖ (табл. 1). В большей степени регистрировалось снижение продольной деформации в переднебазальном ($13,7 \pm 3,1$ – больные и $17,1 \pm 2,9\%$ – здоровые), базальном переднеперегородочном ($13,1 \pm 2,9$ – больные и $16,9 \pm 2,1\%$ – здоровые), базальном нижнелатеральном ($13,0 \pm 2,8$ – больные и $16,3 \pm 2,6\%$ – здоровые), базальном переднелатеральном ($13,2 \pm 3,0$ – больные и $15,3 \pm 2,2\%$ – здоровые), переднемедиальном ($16,1 \pm 2,9$ – больные и $19,7 \pm 2,3\%$ – здоровые), медиальном нижнелатеральном ($14,9 \pm 2,7$ – больные и $17,6 \pm 2,8\%$ – здоровые), переднеапикальном ($22,4 \pm 2,8$ – больные и $24,2 \pm 3,4\%$ – здоровые), апикальном перегородочном ($21,0 \pm 2,1$ – больные и $25,2 \pm 2,3\%$ – здоровые) сегментах.

Снижение продольной деформации в вышеуказанных сегментах ЛЖ достигло уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Продольная деформация миокарда в других сегментах у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, в сравнении со здоровыми лицами достоверно не различалась (рис. 2).

Глобальная продольная деформация у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, была значимо снижена в сравнении с обследуемыми контрольной группы. При проведении корреляционного анализа отмечалась прямая корреляционная зависимость между значениями глобальной продольной деформации и дистанцией, проходимой пациентами до развития приступа стенокардии ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Кроме того, прямая корреляционная связь выявлена между продольной деформацией миокарда в переднеперегородочной области ЛЖ и толерантностью к физической нагрузке.

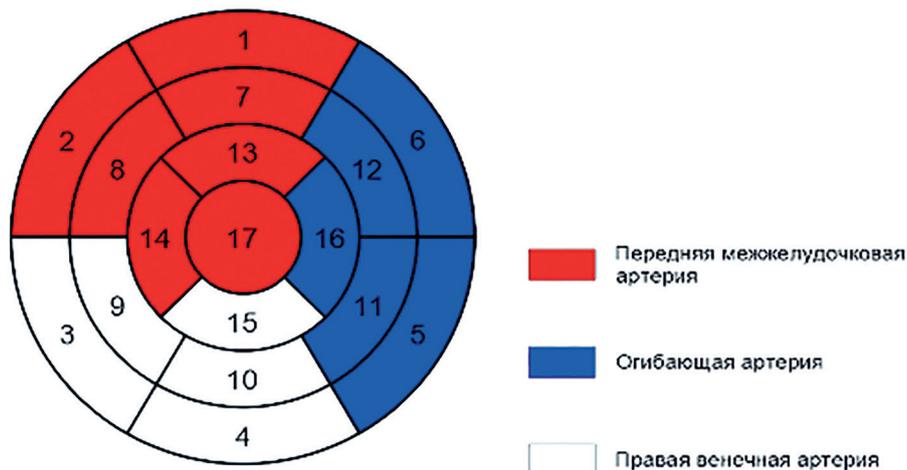


Рис. 1. 17-сегментная модель – система координат «Бычий глаз» (зоны кровоснабжения миокарда ЛЖ выделены цветами).

Сегменты: 1 – переднебазальный; 2 – переднеперегородочный; 3 – базальный нижнеперегородочный; 4 – нижнебазальный; 5 – базальный нижнелатеральный; 6 – базальный переднелатеральный; 7 – переднемедиальный; 8 – медиальный переднеперегородочный; 9 – медиальный нижнеперегородочный; 10 – нижнемедиальный; 11 – медиальный нижнелатеральный; 12 – медиальный переднелатеральный; 13 – переднеапикальный; 14 – апикальный перегородочный; 15 – нижеапикальный; 16 – апикальный латеральный; 17 – верхушка левого желудочка

Таблица 1

Показатели продольной сегментарной деформации миокарда ЛЖ у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, % (m±σ)

Сегмент ЛЖ	Деформация		p
	больные	здоровые	
Переднебазальный	13,7±3,1	17,1±2,9	<0,05
Базальный переднеперегородочный	13,1±2,9	16,9±2,1	<0,05
Базальный нижнеперегородочный	16,0±2,8	15,2±1,8	>0,05
Нижнебазальный	17,9±2,6	16,9±2,0	>0,05
Базальный нижнелатеральный	13,0±2,8	16,3±2,6	<0,05
Базальный передне-латеральный	13,2±3	15,3±2,2	<0,05
Переднемидиальный	16,1±2,9	19,7±2,3	<0,05
Медиальный переднеперегородочный	19,6±2,6	20,3±2,2	>0,05
Медиальный нижнеперегородочный	17,2±2,8	19,7±2,1	>0,05
Нижнемидиальный	18,0±2,5	19,8±2,1	>0,05
Медиальный нижнелатеральный	14,9±2,7	17,6±2,8	<0,05
Медиальный передне-латеральный	15,2±3,1	16,9±2,1	>0,05
Переднеапикальный	22,4±2,8	24,2±3,4	<0,05
Апикальный перегородочный	21,0±2,1	25,2±2,3	<0,05
Нижнеапикальный	21,3±3,02	24,3±3,3	>0,05
Апикальный латеральный	23,5±2,8	22,3±3,2	>0,05
Верхушечный	21,1±2,9	23,9±2,7	>0,05
Глобальная продольная деформация	17,58±1,37	19,84±1,16	<0,05

Таблица 2

Показатели продольной сегментарной деформации ЛЖ у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, при приеме пролонгированной формы триметазида, % (m±σ)

Сегмент	Деформация		p
	до приема триметазида	на фоне приеме триметазида	
Переднебазальный	13,7±3,1	13,8±2,9	>0,05
Базальный переднеперегородочный	13,1±2,9	12,8±2,6	>0,05
Базальный нижнеперегородочный	16,0±2,8	15,9±2,6	>0,05
Нижне-базальный	17,9±2,6	17,2±2,4	>0,05
Базальный нижнелатеральный	13,0±2,8	14,9±3,0	>0,05
Базальный передне-латеральный	13,2±3	14,8±2,7	>0,05
Переднемидиальный	16,1±2,9	19,2±2,9	<0,05
Медиальный переднеперегородочный	19,6±2,6	18,4±2,4	>0,05
Медиальный нижнеперегородочный	17,2±2,8	16,7±2,5	>0,05
Нижнемидиальный	18,0±2,5	19,1±2,9	>0,05
Медиальный нижнелатеральный	14,9±2,7	17,4±2,3	<0,05
Медиальный передне-латеральный	15,2±3,1	18,6±2,8	<0,05
Переднеапикальный	22,4±2,8	25,8±3,2	<0,05
Апикальный перегородочный	21,0±2,1	21,7±2,4	>0,05
Нижне-апикальный	21,3±3,02	22,3±2,8	>0,05
Апикальный латеральный	23,5±2,8	22,8±2,6	>0,05
Верхушечный	21,1±2,9	21,9±2,5	>0,05
Глобальная продольная деформация	17,58±1,37	19,63±1,46	<0,05

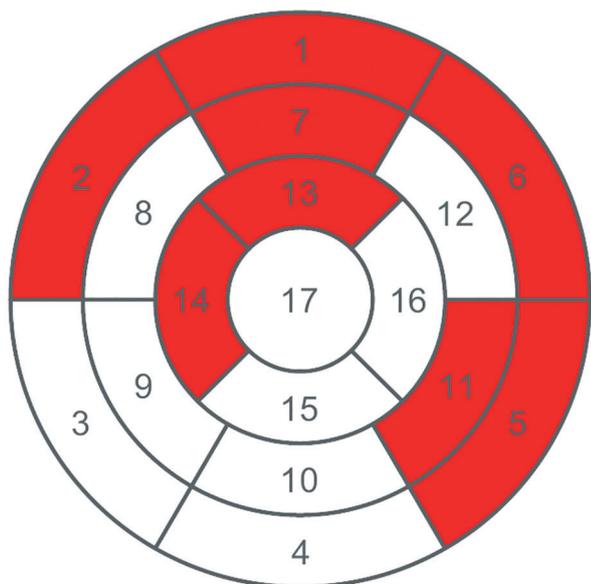


Рис. 2. Схематическое изображение сегментов со сниженной продольной деформацией миокарда у больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, в сравнении со здоровыми лицами

Таким образом, у пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения, в сравнении с обследуемыми лицами без манифестной сердечно-сосудистой патологии отмечается снижение продольной деформации миокарда в передних, латеральных и апикальных сегментах ЛЖ, сопровождающееся снижением глобальной продольной деформации. Одной из причин вышеуказанных изменений у данной категории пациентов может быть хроническая ишемия миокарда.

При лечении больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, триметазидином пролонгированного действия отмечалось повышение продольной деформации миокарда в переднемидиальном (с 16,1±2,9 до 19,2±2,9%), медиальном нижнелатеральном (с 14,9±2,7 до 17,4±2,3%), медиальном переднелатеральном (с 15,2±3,1 до 18,6±2,8%), переднеапикальном (с 22,4±2,8 до 25,8±3,2%). Также достоверно возрос показатель глобальной продольной деформации (с 17,58±1,37 до 19,63±1,46%, p<0,05), таблица 2.

Таким образом, при лечении триметазидином отмечается повышение продольной деформации в медиальных и апикальных сегментах переднебоковой области ЛЖ. Увеличение продольной деформации, отражающее повышение сократительной способности миокарда, может быть проявлением антиишемического действия препарата, в то время как отсутствие динамики продольной деформации в базальных отделах ЛЖ на фоне лечения, вероятно, свидетельствует о том, что исходное снижение обусловлено наличием кардиосклероза в этих зонах.

При использовании пролонгированной формы триметазида в комплексной антиишемической терапии возросла толерантность к физической нагрузке – дистанция, проходимая пациентом до развития приступа стенокардии, увеличилась с $176,8 \pm 11,2$ до $200,3 \pm 9,4$ м; $p < 0,01$.

Для иллюстрации полученных результатов приводим клинический случай. Пациент Д. 63 лет поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней 16 апреля 2019 г. с жалобами на давящую боль в прекардиальной области, возникающую при физической нагрузке (ходьба до 300 м). Стенокардия напряжения диагностируется с 2013 г. Ухудшение самочувствия в течение последнего полугодия проявилось в снижении толерантности к физической нагрузке и учащении приступов стенокардии. Для купирования приступов стенокардии больной использовал от 3 до 5 ингаляций нитроглицерина в день. Кроме того, получал терапию аторвастатином 40 мг в сутки, бисопрололом 5 мг в сутки, амлодипином 10 мг в сутки, ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки.

На 2-е сутки в комплексную терапию пациенту добавлен предуктал ОД в дозе 80 мг в сутки. На 15-е сутки выполнено повторное эхокардиографическое исследование (рис. 3).

Как видно из рисунка 3, при лечении триметазидином пролонгированного действия улучшилась продольная деформация миокарда в переднебоковой стенке и в верхушке ЛЖ (глобальная сократимость увеличилась с 13,6 до 17,9%, что сопровождалось улучшением самочувствия пациента, проявляющимся

в уменьшении потребности в короткодействующих нитратах и повышении толерантности к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения, отмечается снижение показателей продольной деформации миокарда как в целом, так и в отдельных сегментах левого желудочка, что может быть связано с ишемией миокарда или кардиосклерозом и являться начальными проявлениями систолической дисфункции. В большей степени снижение зарегистрировано в передних, боковых и апикальных сегментах ЛЖ. В то же время зафиксирована тенденция к повышению деформации в других сегментах, что, возможно, является компенсаторной реакцией для поддержания систолической функции в целом. При проведении терапии триметазидином отмечается повышение как общей, так и сегментарной продольной деформации, а также продольной деформации в медиальных и апикальных сегментах передне-боковой области ЛЖ, что можно объяснить антиишемическим действием препарата. Отсутствие динамики величины продольной деформации в базальных отделах ЛЖ на фоне лечения может быть следствием развития кардиосклероза.

Литература

1. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.
2. Dahlslett, T. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / T. Dahlslett [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2014. – Vol. 27. – P. 512–519.
3. Lang, R.M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantifications by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
4. Reisner, S.A. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function / S.A. Reisner [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of American Society of Echocardiography. – 2004. – Vol. 17. – P. 630–633.

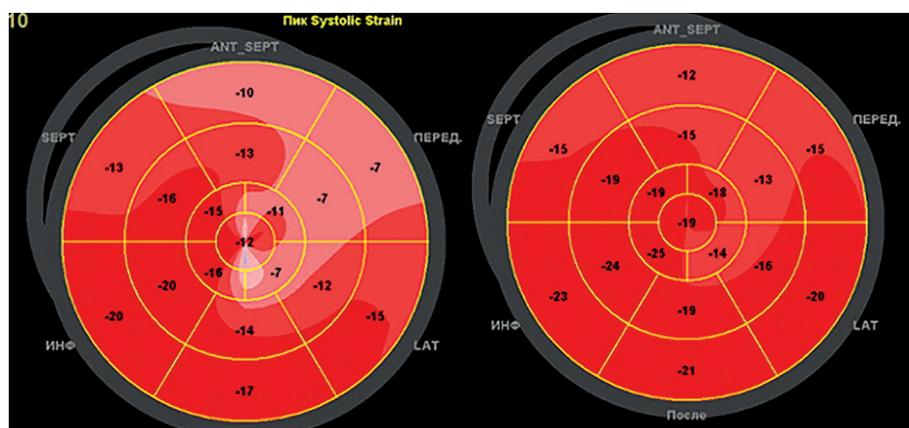


Рис. 3. 17-сегментная модель – система координат «Бычий глаз» пациента Д. до и при лечении триметазидином

5. Rovner, A. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques / A. Rovner [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of American Society of Echocardiography. – 2006. – Vol. 19. – P. 872–879.
6. Fragasso, G. Metabolic effects of cardiovascular drugs / G. Fragasso [et al.] // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2019. – Vol. 29. – P. 176–187.
7. Radico, F. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / F. Radico [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 2135–2146.
8. Tomcsnyi, J. Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. multicenter, prospective, observational study, onecaps study / J. Tomcsnyi, S. Laszlo // Orv Hetil. – 2018. – Vol. 159. – P. 1549–1555.
9. Ozan, D. Fractional flow reserve: current evidence base in stable coronary artery disease / D. Ozan [et al.] // Heart Metab. – 2019. – Vol. 79. – P. 9–12.
10. Olímpio, R. Trimetazidine in the era of PCI / R. Olímpio, F. Neto // Heart Metab. – 2019. – Vol. 78. – P. 20–23.

A.N. Kuchmin, M.Yu. Yaroslavtsev, N.V. Afendikov, E.P. Galova, S.N. Shulenin, K.B. Evsyucov, A.A. Shevelev

Evaluation of the antiischemic effect of a prolonged form of trimetazidine in patients with stable angina pectoris using speckle-tracking technique

Abstract. *Studies of global and segmental myocardial contractility using the speckle-tracking technique in patients suffering from stable angina pectoris compared to healthy individuals are presented. It was revealed that, in patients suffering from stable angina pectoris, the values of longitudinal deformation in the anterolateral and apical segments of the left ventricle, as well as global longitudinal deformation, decrease. Differences in longitudinal myocardial deformation in other segments were not observed in the subjects. Possible causes of a decrease in the longitudinal deformation of the myocardium, both in general and in individual segments of the left ventricle, are examined. The data on longitudinal segmental deformity of the left ventricle on the background of anti-ischemic therapy are presented. A direct correlation between the values of the global longitudinal deformation and the distance traveled by patients before the development of an angina attack was revealed. In addition, a direct correlation was found between the longitudinal deformation of the myocardium in the anterior septal region of the left ventricle and exercise tolerance. Adding a prolonged form of trimetazidine to complex anti-ischemic therapy leads to a significant increase in segmental and global deformity of the left ventricle, which is accompanied by a decrease in the daily need for nitroglycerin and an increase in exercise tolerance. The lack of dynamics of the longitudinal strain in the basal parts of the left ventricle during treatment may be due to the development of atherosclerosis.*

Key words: *echocardiography, stable angina pectoris, speckle tracking, coronary heart disease, cardiovascular pathology, functional diagnostics, longitudinal myocardial deformation, segmental myocardial deformity, trimetazidine, anti-ischemic drugs.*

Контактный телефон: 8-911-937-06-28; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.И. Дзидзава, И.В. Дмитроченко, Е.Е. Фуфаев,
Б.Н. Котив, О.В. Баринов, Д.А. Ясученя, В.А. Попов

Эндовидеохирургическое удаление эктопированной тимомы

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен клинический случай эндовидеохирургического удаления эктопированной тимомы в клинике госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова выполнено плановое оперативное вмешательство – тимомтимэктомия из левостороннего торакоскопического доступа. Использовано 4 торакопорта. Время оперативного вмешательства составило 125 мин, объем интраоперационной кровопотери менее 50 мл. Послеоперационный период протекал гладко. Дренаж удален на следующие сутки. Послеоперационных осложнений зафиксировано не было. Выписана на 5-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. Полагают, что эктопические тимомы возникают из рассеянной эктопической ткани тимуса, которая не смогла мигрировать в передневерхнее средостение. В настоящее время хирургический способ является «золотым стандартом» лечения пациентов с новообразованиями вилочковой железы. Полное хирургическое удаление вилочковой железы является необходимым условием эффективного лечения опухолей тимуса. Основным принципом радикализма является полное иссечение опухоли, окружающей клетчатки с лимфатическими узлами. Особую тщательность следует проявлять при удалении отрочков железы, которые нередко уходят высоко на шею, так как оставленные ткани могут служить причиной рецидива заболевания. Для удаления тимуса предложены различные «открытые» (трансцервикальный, полный, частичный и косой частичный трансстернальный, право-, лево- и двусторонний трансплевральный), видеоассистированные (торакоскопический, трансцервикальный и субксифоидальный, трансоральный) и робот-ассистированные хирургические доступы. При этом к выбору хирургического доступа следует подходить индивидуально в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: видеоассистированная тимэктомия, вилочковая железа, тимус, тимома, эктопированная тимома, тимэктомия, тимомтимэктомия, видеоторакоскопия, миастения.

Введение. Вилочковая железа (тимус) – центральный орган иммунной системы, состоящий из двух асимметричных долей и располагающийся в переднем средостении и нижней части шеи [1]. При этом левосторонняя асимметрия преобладает над правосторонней, а симметрия долей наблюдается редко (до 24,8%) [2]. В 12–25% наблюдений выявляется эктопированная тимическая ткань в жировой клетчатке переднего средостения и в мягких тканях шеи [22].

Тимус начинает формироваться раньше других органов иммунной системы, достигая максимума развития к 20–25-летнему возрасту [1]. В дальнейшем наблюдается атрофия паренхимы за счет коры, мозгового вещества и внутридольковых периваскулярных пространств посредством замещения их жировой клетчаткой и соединительной тканью. Инволютивные изменения протекают со скоростью 1,5% в год, таким образом, полная инволюция тимуса должна наступить к 120 годам [24].

Эмбриологически ткань тимуса возникает билатерально из третьего и, возможно, четвертого бронхиальных мешочков и мигрирует в передневерхнее средостение. Эктопическая ткань вилочковой железы вне её основной локализации довольно распространена вследствие сложного эмбрионального развития тимуса, при этом частота диагностики (от 1 до 90%) в значительной степени зависит от метода исследования и интенсивности диагностического поиска. У 4% больных тимома развивается из эктопированной ткани

и aberrантных долек вилочковой железы. Эктопические тимомы, как полагают, возникают из рассеянной эктопической ткани тимуса, которая не смогла мигрировать в передневерхнее средостение [18].

В целом, примерно 40% тимом в настоящее время выявляются в I стадии прогрессии, по 25% – во II и III стадиях, 10% – в IVa стадии и 1–2% – при опухоли в IVb стадии. Считается, что большинство тимом типа А, АВ и В1, выявляются в I–II стадии, а типа В2 и В3 во II–III стадии прогрессии [12]. Исследования влияния типа опухоли вилочковой железы на выживаемость больных позволяют объединить тимомы типов А, АВ и В1 в группу с низким злокачественным потенциалом, а тимомы типов В2 и В3 – в группу умеренного злокачественного потенциала [8].

Инвазия опухолей тимуса в жировую клетчатку переднего средостения наблюдается в 50% случаев. Нередко опухоль распространяется на плевру, легкое и перикард. Примерно в 30% случаев в опухолевой процесс вовлекаются безымянные вены или верхняя полая вена, а в 20% диафрагмальный нерв [13].

В настоящее время хирургический способ является «золотым стандартом» лечения пациентов, страдающих новообразованиями вилочковой железы. Полное хирургическое удаление вилочковой железы является необходимым условием эффективного лечения опухолей тимуса [3–5, 26].

Основным принципом радикализма является полное иссечение опухоли, окружающей клетчатки с лим-

фатическими узлами. Особую тщательность следует проявлять при удалении отростков железы, которые нередко уходят высоко на шею, так как оставленные ткани могут служить причиной рецидива заболевания [3].

Впервые эффективность тимэктомии при лечении *myasthenia gravis* показали A. Blalok et al. [10], авторы также заявили о необходимости выполнения удаления тимуса всем пациентам, страдающим миастенией.

Для удаления тимуса предложены различные «открытые» (транскервикальный, полный, частичный и косой частичный трансстернальный, право-, лево- и двусторонний трансплевральный), видеоассистированные (торакоскопический, транскервикальный и субксифоидальный, трансоральный) и робот-ассистированные хирургические доступы [23].

Открытый транскервикальный доступ к тимусу давно известен, но его использование ограничено плохой визуализацией анатомических структур средостения и, как следствие, высокой частотой (до 40%) развития интраоперационных осложнений, в частности кровотечения, а также длительностью (более 270–300 мин) и нерадикальностью оперативного вмешательства [31].

Стернотомный и торакотомный доступы позволяют полноценно ревизовать анатомические образования средостения и выполнить радикальное оперативное вмешательство. Но их применение может быть сопряжено с большим объемом интраоперационной кровопотери, выраженным и пролонгированным послеоперационным болевым синдромом, рядом других осложнений (остеомиелит грудины и ребер, пневмония на стороне оперативного вмешательства, утяжеление миастенических расстройств) и длительными сроками пребывания пациентов в стационаре [9].

О тимэктомии из видеоторакоскопического доступа впервые сообщили A. Yim et al. [29] в 1995 г. Оперативное вмешательство предпринято у 8 больных в возрасте от 9 до 76 лет по поводу генерализованной миастении, в том числе в трех случаях ассоциированной с тимомой. Послеоперационных осложнений и летальных исходов зафиксировано не было. Однако одному больному потребовалась пролонгированная искусственная вентиляция легких. Медиана послеоперационного пребывания в стационаре составила 5 суток.

Позднее предложено несколько вариантов видеоассистированных оперативных доступов к вилочковой железе. В настоящее время самым распространенным эндовидеохирургическим доступом является видеоторакоскопический [6, 12, 25]. Между тем вопрос о возможностях эндовидеохирургических вмешательств при новообразованиях тимуса изучен недостаточно. Считается, что из видеоторакоскопического доступа возможно выполнение тимомтимэктомии с клетчаткой переднего средостения единым блоком при I–II стадии прогрессии тимом, а также выполнение комбинированных оперативных вмешательств при III стадии прогрессии [16]. В литературе не представлено рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнительной эффективности и безопасности видео-

торакоскопической тимомтимэктомии; большинство представленных публикаций – ретроспективные когортные исследования либо клинические наблюдения. В настоящее время многие авторы высказывают мнение о том, что видеоторакоскопическая тимэктомия является методом выбора у пациентов, страдающих миастенией [7, 26]. Одним из оживленно и широко обсуждаемых вопросов в медицинской литературе остается проблема выбора стороны для видеоторакоскопического доступа – через правую или левую плевральную полость [25]. Одни авторы используют только правосторонний доступ. Считается, что в этом случае обеспечивается максимальный обзор и глубина оперативного поля, тем самым повышается безопасность оперативного вмешательства. Однако из правостороннего доступа сложности возникают при выделении левых отростков тимуса [26]. Другие отдают предпочтение исключительно левостороннему, основываясь на формулировании показаний к его использованию в виде облитерации правой плевральной полости, расположения тимомы преимущественно слева относительно средней линии тела и при тесном контакте опухоли тимуса с перикардом и магистральными сосудами слева [4, 7]. Третьи предлагают выбирать доступ, опираясь на результаты предоперационной топической диагностики [14]. При этом зачастую при выборе стороны оперативного доступа авторы исходят только лишь из личных предпочтений.

С развитием технологий видеоподдержки некоторые авторы вновь обратились к цервикальному доступу и сообщили о весьма неплохих результатах его применения при хирургическом лечении миастении: продолжительность оперативного вмешательства не превышала 180 мин, конверсии доступа не прибегали, объем интраоперационной кровопотери минимизирован, пациенты нуждались в обезболивании в течение первых суток, дренажи удаляли на 1–2 суток, осложнений и летальных исходов не зафиксировано, средний койко-день равнялся 4,6 суткам [11].

Еще одной разновидностью эндовидеохирургических вмешательств является выполнение тимэктомии из субксифоидального доступа. A. Uchiyama et al. [27] в 2004 г. сообщили о 20 случаях применения видеоассистированного субксифоидального доступа у больных, страдающих новообразованиями и кистами тимуса. К конверсии доступа прибегали в 2 случаях. Интра- и послеоперационных осложнений, а также рецидивов опухоли зафиксировано не было. Однако продолжительность оперативного вмешательства достигала 270 ± 95 мин. Другие японские хирурги предложили выполнять расширенную тимэктомия путем видеоассистированного вмешательства через субксифоидальный доступ, дополненный частичным рассечением грудины. У прооперированных больных опухоль в наибольшем измерении достигала 17 см. Во всех случаях достигнут положительный результат с неосложненным послеоперационным периодом. Однако продолжительность оперативного пособия значительно превышала тимэктомия из стандартного стернотомного доступа [15].

В 2007 г. M. Zielinski et al. [31] сообщили о выполнении 216 удалений вилочковой железы по поводу генерализованной миастении из видеоассистированного комбинированного торако-цервика-субксифоидального доступа, объясняя его применение достижением «максимальной» тимэктомии. Оперативное вмешательство выполнялось одной/двумя хирургическими бригадами. Продолжительность операции одной бригадой хирургов достигала 201,5 (120–330) минуты, двумя бригадами – 146 (95–210) минут. Частота послеоперационных осложнений составила 12%, летальных исходов зафиксировано не было, а эктопированная ткань тимуса выявлена в 68,4% случаев.

С 2003 г. сообщается о возможности удаления вилочковой железы при помощи робототехники. A G. Marulli et al. [17] в 2013 г. опубликовали данные о выполнении 100 робот-ассистированных тимэктомий, предпринятых по поводу миастении. Непосредственные результаты оперативных вмешательств оказались сопоставимы с таковыми при использовании видеоторакоскопического доступа. Осложнения развились у 6 (6%) больных, среди них: кровотечение (3), хилоторакс (1), пневмония (1) и миастенический криз (1). Летальных исходов зафиксировано не было, средний койко-день составил 3 (2–14) дня. Однако продолжительность оперативного вмешательства оказалась значительно больше таковых из торакоскопических доступов и в отдельных случаях достигала 300 мин.

Отдаленные результаты хирургического лечения тимом определяются целым рядом прогностических факторов: стадия опухолевой прогрессии, патоморфологическая структура новообразования, размер опухоли, радикальность тимэктомии и рецидив опухоли [22].

Наиболее значимым предиктором долгосрочной выживаемости является стадия опухолевой прогрессии тимом. Считается, что средняя 5-летняя выживаемость после радикальной тимомтимэктомии составляет для I, II, III и IV стадии тимом 90, 90, 60 и 25%, соответственно. Другим важным прогностическим фактором, определяющим отдаленные результаты, является гистологический подтип опухоли. При типах тимом А, АВ и В1 показали общей 10-летней выживаемости достигают 90–95%. В то время как показатели 5-летней выживаемости при тимомах, характеризующихся агрессивным течением (типы В2, В3 и С), составляют 75, 70 и 48%, соответственно [22].

Помимо этого, в литературе представлены сообщения о различных вариантах хирургических доступов при эктопированной тимоме, локализуемой на шее. В 2011 г. T.H. Wu et al. [28] сообщили о тимомтимэктомии из «открытого» трансцервикального и трансстернального доступа, а S. Yokoуama et al. [30] в 2015 году описали комбинированную («открытую» трансцервикальную и видео-ассистированную трасплевральную) тимомтимэктомию.

Таким образом, учитывая крайне редкую частоту обнаружения тимом из эктопированной ткани вилочковой железы, к выбору хирургического доступа в каждом конкретном случае необходимо подходить индивидуально.

Цель исследования. Обосновать индивидуальный подход к выбору хирургического доступа у больных, страдающих новообразованиями вилочковой железы.

Материалы и методы. В качестве иллюстрации тимэктомии из левостороннего видеоторакоскопического доступа представим клинический случай больной С., 41 года страдающей эктопированной опухолью вилочковой железы.

Результаты и их обсуждение. Из анамнеза известно, что около полугода больная отмечала чувство сдавления за грудиной и в области яремной вырезки, а затем появление под кожей в области яремной вырезки округлого плотного безболезненного образования, по поводу чего обследовалась амбулаторно по месту жительства. По данным компьютерной томографической ангиографии груди от 24.01. 2019 г. выявлено новообразование передневерхнего средостения, распространяющееся на шею, прилежащее к дуге аорты, плечеголовному стволу, левой общей сонной артерии, левой плечеголовной вене, верхней поллой вене и нижнему полюсу щитовидной железы, без признаков инвазии в соседние анатомические структуры, размерами 45×38 мм (рис. 1). Данных за генерализованную миастению не получено.

27.02. 2019 г. в клинике госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова выполнено плановое оперативное вмешательство – тимомтимэктомия из левостороннего торакоскопического доступа. Использовано 4 торакопорта. Время оперативного вмешательства составило 125 мин, объем интраоперационной кровопотери менее 50 мл. По окончании оперативного вмешательства в левую плевральную полость установлен один дренаж. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований выявлена неинвазивная тимома, тип А, I стадия по Masaoka [19] (рис. 2, 3).

Послеоперационный период протекал гладко. Дренаж удален на следующие сутки. Послеоперационных осложнений зафиксировано не было. Выписана на 5-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность удаления эктопированной опухоли вилочковой железы на шее из хирургического трасплеврального торакоскопического доступа, а также его безопасность и эффективность у данной категории больных.

Заключение. В настоящее время видеоторакоскопия занимает все более преобладающее положение при выборе хирургического доступа к вилочковой железе, вытесняя таким образом «открытые» оперативные вмешательства. Минимально инвазивная эндовидеохирургическая тимэктомия обладает рядом преимуществ перед традиционной, «открытой» резекцией тимуса, превосходя её по минимизации интраоперационной кровопотери, длительности дренирования плевральных полостей, снижению общего койко-дня

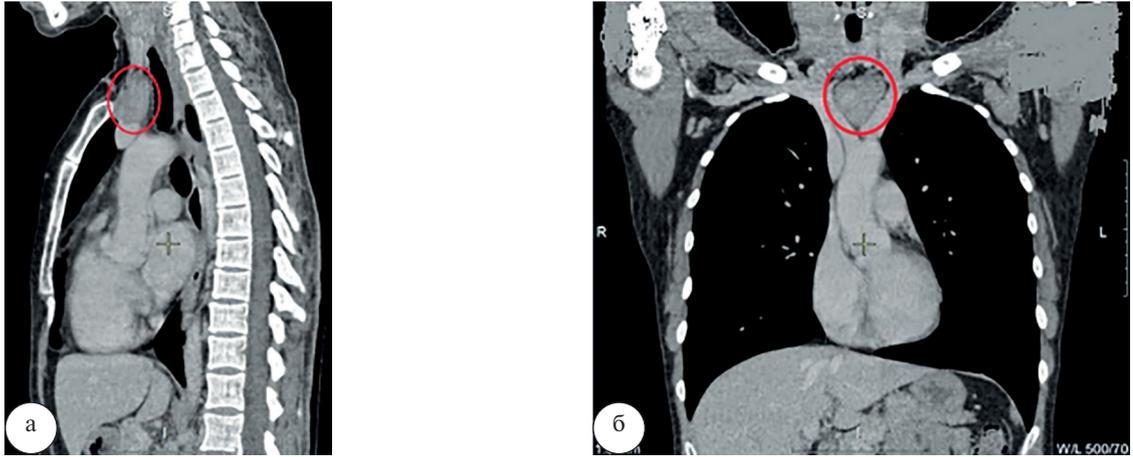


Рис. 1. Компьютерные томограммы груди больной С.: а – срез в сагиттальной плоскости; б – срез во фронтальной плоскости

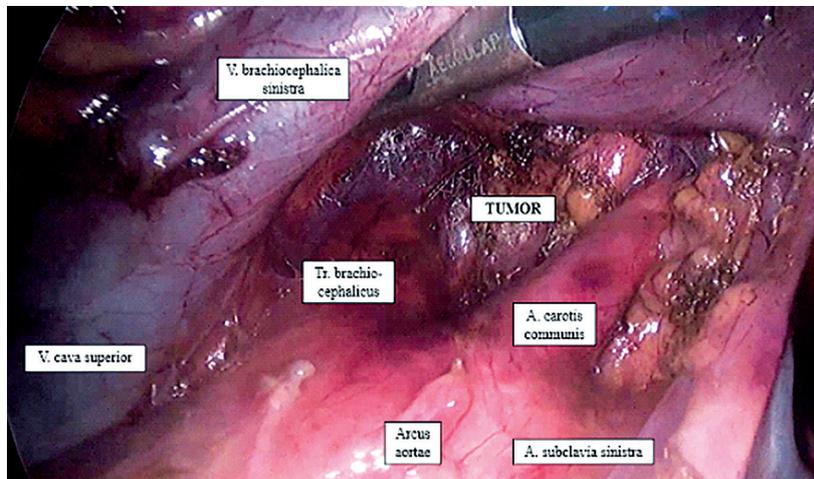


Рис. 2. Общий вид области операционного вмешательства (интраоперационная фотография)

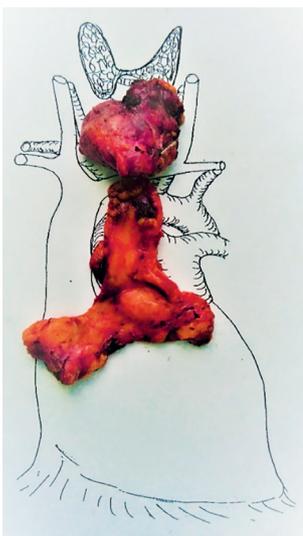


Рис. 3. Препарат опухоли вилочковой железы с клетчаткой переднего средостения (представлен в соответствии с рекомендациями Международной группы по изучению злокачественных опухолей вилочковой железы, 2011 г.)

при сопоставимых показателях онкологической эффективности. В то же время другие видеоассистированные оперативные вмешательства в том или ином случае способствуют улучшению непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных опухолями вилочковой железы и нуждаются в дальнейшей отработке методики их выполнения и уточнении показаний к выполнению тимомтимэктоми. Также требует дальнейшего изучения дискуссионный вопрос выбора стороны операционного вмешательства при торакоскопических тимэктомиях.

Литература

1. Гайворонский, И.В. Нормальная анатомия человека: учебник для мед. вузов / И.В. Гайворонский – СПб.: СпецЛит, 2007. – Т. 1. – 423 с.
2. Забродин, В.А. Морфология тимуса взрослого человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Забродин. – М., 2004. – С. 27.
3. Мачаладзе, З.О. Опухоли вилочковой железы / З.О. Мачаладзе [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 1. – С. 47–58.

4. Никишов, В.Н. Эффективность торакоскопического доступа при новообразованиях тимуса / В.Н. Никишов [и др.] // Поволжский онкологический вестн. – 2010. – № 4. – С. 57–61.
5. Пищик, В.Г. Новообразования средостения: принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Пищик. – СПб, 2008. – С. 39.
6. Пищик, В.Г., Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения / В.Г. Пищик, П.К. Яблонский // Вестн. Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2008. – № 2. – С. 111–118.
7. Сигал, Е.И. Результаты видеоторакоскопической тимэктоми у пациентов с миастенией в сочетании с опухолевой патологией вилочковой железы / Е.И. Сигал [и др.] // Поволжский онкологический вестн. – 2015. – № 2. – С. 11–17.
8. Фатянова, А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения генерализованной миастении при опухолевом поражении вилочковой железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Фатянова. – М., 2009. – С. 24.
9. Яблонский, П.К. Сравнительная оценка эффективности традиционных и видеоторакоскопических тимэктоми в комплексном лечении миастенических тимом / П.К. Яблонский, В.Г. Пищик, С.М. Нуралиев // Вестн. хирургии имени И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 38–42.
10. Blalock, A. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus / A. Blalock, A.H. McGehee, F.R. Ford // JAMA. – 1941. – № 18. – P. 1529–1561.
11. Bramis, J. Video-assisted transcervical thymectomy / J. Bramis [et al.] // Surg. Endosc. – 2004. – № 18. – P. 1535–1538.
12. Detterbeck, F.C. Management of stage I and II thymoma / F.C. Detterbeck, A.M. Parsons // Thorac. Surg. Clin. – 2011. – № 21. – P. 59–67.
13. Frank, C. D. Thymoma: current diagnosis and treatment / C. D. Frank, A. Zeeshan // Chin. Med. J. – 2013. – Vol. 126, № 11. – P. 2186–2191.
14. Hentati, A. Thoracoscopic partial thymectomy for untraceable mediastinal parathyroid adenomas / A. Hentati, D. Gossot // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 542–544.
15. Iwata, T. Extended Thymectomy via Videothoracoscopy-assisted Stepwise-access Sternotomy / T. Iwata, T. Yasuoka, S. Hanada // Ann. Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – № 17. – P. 337–340.
16. Manoly, I. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma / I. Manoly [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – № 45. – P. 187–193.
17. Marulli, G. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis / G. Marulli [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2013. – Vol. 145, № 3. – P. 730–735.
18. Marx, A. Ectopic thymic tissue and ectopic thymic tumors / A. Marx [et al.] // J. Der Pathologie. – 2018. – Vol. 39, № 5. – P. 390–397.
19. Masaoka, A. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages / A. Masaoka [et al.] // Cancer. – 1981. – № 48. – P. 2485–2492.
20. Papatestas, A.E. Transcervical thymectomy in myasthenia gravis / A.E. Papatestas [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1975. – № 140. – P. 535–540.
21. Sanei, B. Distribution of mediastinal ectopic thymic tissue in patients without thymic disease / B. Sanei, S.A. Tabatabaie, H. Bigdelian // Adv. Biomed Res. – 2015. – № 2. – P. 4–18.
22. Scorsetti, M. Thymoma and thymic carcinomas / M. Scorsetti [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2016. – № 99. – P. 332–350.
23. Sivarajah, M. Robotic-Assisted Resection of a Thymoma After Two Previous Sternotomies / M. Sivarajah, B. Weksler // Ann Thorac Surg. – 2010. – № 90. – P. 668–670.
24. Ströbel, P. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens / P. Ströbel [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2008. – Vol. 201, № 2. – P. 64–73.
25. Toker, A. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma / A. Toker [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2011. – № 6. – P. 1739–1742.
26. Tomulescu, V. Unilateral extended thoracoscopic thymectomy for nontumoral myasthenia gravis: a new standard / V. Tomulescu, I. Popescu // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – № 24. – P. 115–122.
27. Uchiyama, A. Infrasternal mediastinoscopic surgery for anterior mediastinal masses / A. Uchiyama [et al.] // Surg. Endosc. – 2004. – № 18. – P. 843–846.
28. Wu, T.H. Ectopic cervical thymoma in a patient with myasthenia gravis / T.H. Wu [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – № 6. – P. 89.
29. Yim, A.P. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis / A.P. Yim, R.L. Kay, J.K. Ho // Chest. – 1995. – № 5. – P. 1440–1443.
30. Yokoyama, S. Ectopic cervical thymoma excised through a transcervical approach combined with video-assisted thoracoscopic surgery: a case report / S. Yokoyama [et al.] // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2015. – № 21. – P. 293–297.
31. Zielinski, M. Technique of the transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic maximal thymectomy / M. Zielinski [et al.] // J. Minim. Access. Surg. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 168–172.

I.I. Dzidzava, I.V. Dmitrochenko, E.E. Fufaev, B.N. Kotiv, O.V. Barinov, D.A. Yasyuchenya, V.A. Popov

Endovideosurgical removal of ectopic thymoma

Abstract. A clinical case of endovascular surgical removal of ectopic thymoma in the hospital surgery clinic of S. M. Kirov Military Medical Academy performed a planned surgical intervention - thymomectomy from left-side thoracoscopic access. 4 thoracoports used. The time of surgical intervention was 125 minutes, the volume of intraoperative blood loss was less than 50 ml. The postoperative period was uneventful. Drainage removed the next day. There were no postoperative complications. Discharged on the 5th day of the postoperative period in satisfactory condition. It is believed that ectopic thymomas arise from scattered ectopic thymus tissue, which could not migrate to the anteroposterior mediastinum. Currently, the surgical method is the «gold standard» in the treatment of patients with thymus neoplasms. Complete surgical removal of the thymus gland is a prerequisite for the effective treatment of thymic tumors. The basic principle of radicalism is the complete excision of the tumor surrounding the tissue with the lymph nodes. Particular care should be exercised when removing the spurs of the gland, which often go high on the neck, as the left tissue can cause a relapse of the disease. To remove the thymus, various «open» (transcervical, full, partial and oblique partial transsternal, right-, left- and bilateral transpleural), video-assisted (thoracoscopic, transcervical and subciphoidal, transoral) and robot-assisted surgical approaches are proposed. In this case, the choice of surgical access should be approached individually in each case.

Key words: video-assisted thymectomy, thymus gland, thymus, thymoma, ectopic thymoma, thymectomy, thymectomy, videothoracoscopy, myasthenia gravis.

Контактный телефон: 8-911-901-01-77; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Ю.В. Лаврищева¹, А.Н. Бельских¹,
А.А. Яковенко², А.Ш. Румянцев²

Скрининг саркопении у гемодиализных пациентов

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведена оценка информативности методики скрининга саркопении «Сила, помощь, вставание, подъем, падения» у гемодиализных пациентов. Согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении, при диагностике саркопении у пожилых людей исследуемая методика скрининга показала 53% индекс точности диагностирования саркопении, то есть её использование позволяет скорее исключить, чем подтвердить диагноз. В связи с низким уровнем индекса точности диагностирования саркопении для исследуемой методики скрининга была предпринята попытка разработки высокочувствительной и специфичной методики скрининга саркопении у гемодиализных пациентов. В ходе исследования была сформирована методика скрининга саркопении «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов». В данную методику включено два вопроса, задаваемых пациенту, анамнестические данные (стаж гемодиализной терапии), а также два лабораторных показателя (уровень преальбумина и С-реактивного белка сыворотки крови), где каждый показатель имеет балльную оценку от 0 до 2. По итогам скрининга пациент может набрать максимально 10 баллов. Итоговая сумма баллов 5 и более свидетельствует о высоком риске наличия саркопении у данного пациента. При диагностике саркопении, согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей разработанная методика продемонстрировала 89% чувствительность равную при специфичности 73,5%, индекс общей точности составил 77%.

Ключевые слова: саркопения, общая масса скелетной мускулатуры, индекс мышечной массы, мышечная сила, работоспособность скелетной мускулатуры, скрининг, гемодиализ, индекс общей точности.

Введение. Саркопения является одним из значимых осложнений длительной терапии программным гемодиализом (ГД) у 30% пациентов, находящихся в терминальной стадии почечной недостаточности [4]. Наличие саркопении оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни и выживаемость данной когорты пациентов [2, 7], поэтому своевременная диагностика данного состояния чрезвычайно важна для прогнозирования клинических исходов [6].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) [3] диагностика саркопении включает в себя оценку общей массы скелетной мускулатуры, используя биоимпедансометрию с обязательным расчётом индекса массы скелетной мускулатуры (ИМСМ), определение мышечной силы скелетной мускулатуры с помощью динамометра и работоспособности скелетной мускулатуры с помощью 6-минутной пробы. Высокая трудоемкость и необходимость специализированного инструментального оборудования делает обычную диагностику саркопении всем гемодиализным пациентам сложно выполнимой и весьма затратной процедурой [8]. В связи с этим актуальной проблемой является внедрение в повседневную практику проведение скрининга саркопении. Основная задача подобной процедуры состоит в том, что при помощи простых, относительно малобюджетных и при этом достаточно чувствительных методик выявлять пациентов с риском наличия саркопении, нуждающихся в проведении углубленной диагностики.

Единственной на сегодняшний день методикой скрининга саркопении является опросник «Сила, помощь, вставание, подъем, падения» (Strength, Assistance, Rise, Climb, Fall – SARC-F) [1]. При этом опросник SARC-F разрабатывался не на гемодиализных пациентах, а значит, не учитывал особенности их патогенеза и проявления саркопении.

Цель исследования. Разработать высокочувствительную и специфичную методику скрининга саркопении у гемодиализных пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 317 пациентов (171 женщина и 146 мужчин, в возрасте $57,1 \pm 11,3$ лет), получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 9 гемодиализных центрах в 5 регионах Европейской части Российской Федерации в течение $8,2 \pm 5,1$ лет. Процедуры ГД проводили с помощью аппаратов «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке способом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,7-2,1$ м². Сеансы ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч. Всем пациентам проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. Диагностика саркопении проводилась согласно рекомендациям EWGSOP [3]. Для оценки общей массы скелетной мускулатуры использовали биоимпедансометрию (БИМ) с использованием 8-точечного тактильного тетраполярного мультисегментного биоимпедансометра с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и

левая нога, туловище). После выполнения биоимпедансометрии проводился расчёт индекса массы скелетной мускулатуры (ИМСМ), как отношение массы скелетной мускулатуры (кг) к росту (m^2). Предельным уровнем нормальности ИМСМ для мужчин считался 8,87 и более $кг/м^2$, для женщин – 6,42 и более $кг/м^2$ [5]. Мышечная сила определялась с помощью кистевого динамометра с ручным захватом. Измерения были выполнены на доминантной руке, за результат принималось среднее значение трех последовательных измерений. Предельные значения, используемые для определения низкой мышечной силы, были <30 кг у мужчин и <20 кг у женщин [3]. Оценка работоспособности скелетной мускулатуры проводилась с помощью 6-минутной пробы, которая проводилась согласно рекомендациям EWGSOP. Предельным значением, используемым для определения низкой работоспособности скелетной мускулатуры, являлось прохождение дистанции при выполнении 6-минутной пробы более 400 метров [5].

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе оценивалась информативность методики скрининга саркопении SARC-F. На втором этапе исследования предпринималась попытка разработки высокочувствительной и специфичной методики скрининга саркопении у гемодиализных пациентов.

Для скрининга саркопении использовали опросник SARC-F, включающий в себя 5 вопросов. Для каждого вопроса представлены три варианта ответа. В зависимости от выбранного пациентом варианта ответа ему присваивается определенное количество баллов от 0 до 2. В случае если пациент набирает ответами 5 и более балла, можно говорить о возможном наличии у него признаков саркопении.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений, медиан, стандартных отклонений и квартилей, построение таблиц сопряженности. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа. Для оценки взаимосвязи переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Построение кривой операционной характеристики (receiver operating characteristic-ROC) осуществляли с помощью так называемых ROC-кривых с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ), вычисленных при помощи процедуры бутстрэпа, SPSS Statistics v.21.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что 95 (30,3%) пациентов имели дефицит общей массы скелетной мускулатуры по данным ИМСМ, у 153 (48,7%) была снижена мышечная сила скелетной мускулатуры по данным динамометрии, низкая ее

работоспособность по результатам 6-минутной пробы определялась у 134 (42,8%) пациентов. У 2 (0,7%) пациентов диагностирована пресаркопения, у 93 (29,6%) – саркопения.

При диагностике саркопении (1-й этап), согласно рекомендациям EWGSOP, информативность методики SARC-F оказалась недостаточно высокой. Так, индекс точности диагностирования саркопении равнялся 53%, то есть использование данной методики скрининга позволяет скорее исключить, чем подтвердить диагноз (табл. 1).

Таблица 1

Информативность методики скрининга саркопении SARC-F у гемодиализных пациентов

Показатель	Информативность
Чувствительность, %	46,2
Специфичность, %	89,81
Индекс общей точности, у. е.	0,535
Прогностичность положительного результата, у. е.	0,907
Прогностичность отрицательного результата, у. е.	0,493
Отношение правдоподобия для положительного результата, у. е.	2,86
Отношение правдоподобия для отрицательного результата, у. е.	0,206

При построении ROC-кривой для методики скрининга саркопении SARC-F площадь под ROC-кривой не превышала 57% (95% ДИ 53,5–61,1%), что свидетельствует о низкой предсказательной ценности данной методики.

В связи с неудовлетворительным результатом методики скрининга саркопении SARC-F была предпринята попытка разработки высокочувствительной и специфичной методики скрининга саркопении у гемодиализных пациентов. Для этого всем пациентам были заданы 20 вопросов, отражающих основные особенности патогенеза и проявления саркопении, с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 2. В схему также были включены основные антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела) и показатели компонентного состава тела, полученные методом БИМ (количество жировой и мышечной массы тела), данные динамометрии и 6-минутной пробы, лабораторные параметры (в том числе общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин, общий холестерин, абсолютное число лимфоцитов), уточнены данные анамнеза пациента (в том числе стаж гемодиализной терапии, терапия эритропоэтином, наличие гепатита и паратиреоидэктомии в анамнезе). Суммарно учитывалась взаимосвязь 59 параметров. Для оценки взаимосвязи всех переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена, выраженный в виде тепловой корреляционной карты. После уточнения взаимосвязей на основе корреляционного анализа была сформирована методика скрининга саркопении «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов» (табл. 2).

Таблица 2

Шаблон методики «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов»

Показатель	Балл		
	0	1	2
Насколько сложно для вас поднять 4,5 кг?	не сложно	с некоторым трудом	не могу или с большим трудом
Насколько сложно для вас подняться на 10 ступеней лестницы?	не сложно	с некоторым трудом	не могу или с большим трудом
Стаж гемодиализной терапии, годы?	менее одного года	от 1 года до 5 лет	более 5 лет
Уровень преальбумина в крови, мг/дл	более 30	30–28	менее 28
С-реактивный белок, мг/л	0,0–1,0	1,1–5,0	более 5,1
Сумма баллов:			

В методику скрининга «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов» включено два вопроса, задаваемых пациенту, анамнестические данные (стаж гемодиализной терапии), а также два лабораторных показателя (уровень преальбумина и С-реактивного белка сыворотки крови), каждый показатель имеет балльную оценку от 0 до 2. По итогам скрининга саркопении пациент может набрать максимально 10 баллов. Итоговая сумма баллов 5 и более свидетельствует о высоком риске наличия саркопении у данного пациента. При диагностике саркопении, согласно рекомендациям EWGSOP, методика скрининга саркопении «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов» продемонстрировала 89% чувствительность при специфичности 73,5%, индекс общей точности составил 77%. Также результативность методики скрининга «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов» была проверена при помощи ROC-анализа. При построении ROC-кривой для данной методики скрининга площадь под ROC-кривой составила 87,2% (95% ДИ 84,4–90,0%).

Заключение. Для проведения скрининга саркопении у гемодиализных пациентов использование методики скрининга SARC-F нецелесообразно ввиду ее низкой предсказательной ценности. Предлагаемая методика скрининга саркопении у гемодиализных пациентов «Скрининг саркопении гемодиализных пациентов» обладает хорошими операционными характеристиками и может быть рекомендована к повседневному использованию при проведении скрининга у данной категории пациентов для выявления, нуждающихся в углубленном обследовании. В связи с тем, что данная методика была разработана при обследовании гемодиализных пациентов она не может быть распространена на пациентов, страдающих хронической болезнью почек, не получающих заместительную почечную терапию.

Литература

1. Barbosa-Silva, T.G. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice / T.G. Barbosa-Silva [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2016. – № 17 (12). – P. 1136–1141.
2. Battaglia, Y. Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review. / Y. Battaglia [et al.] // G. Ital. Nefrol. – 2016. – № 33 (2). – P. 11–14.
3. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft [et al.] // Age Ageing. – 2010. – № 39 (4). – P. 412–423.
4. Giglio, J. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis / J. Giglio [et al.] // J. Ren Nutr. – 2018. – № 28 (3). – P. 197–207.
5. Guerri, S. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia / S. Guerri [et al.] // Quant Imaging Med. Surg. – 2018. – № 8 (1). – P. 60–85.
6. Kittiskulnam, P. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis / P. Kittiskulnam [et al.] // Kidney Int. – 2017. – № 92 (1). – P. 238–247.
7. Messina, C. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review / C. Messina [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2018. – № 8 (1). – P. 86–99.
8. Sergi, G. Imaging of sarcopenia / G. Sergi [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2016. – № 85 (8). – P. 1519–1524.

Yu.V. Lavrishcheva, A.N. Belskykh, A.A. Yakovenko, A.Sh. Rumyantsev

Screening of sarcopenia of haemodialysis patients

Abstract. The informativity of the screening method of sarcopenia «Strength, Assistance, Rise, Climb, Fall» in haemodialysis patients was evaluated. When diagnosing sarcopenia according to the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, the screening method studied showed a sarcopenia diagnosis accuracy index of 53%, that is, using this method eliminated rather than confirming the diagnosis of sarcopenia. Due to the low level of the sarcopenia diagnosis accuracy index for the screening method under investigation, at the second stage of the study, an attempt was made to develop a highly sensitive and specific screening method for sarcopenia in haemodialysis patients. In the course of the study, a screening method for «Screening of sarcopenia haemodialysis patients» sarcopenia was formed. This method includes two questions asked to the patient, anamnestic data (hemodialysis therapy experience), as well as two laboratory indicators (level of prealbumin and serum C-reactive protein), where each indicator has a score from 0 to 2. As a result of screening, the patient can score a maximum of 10 points. A total score of more than 5 indicates a high risk of sarcopenia in this patient. When diagnosing sarcopenia according to the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, the developed method demonstrated a sensitivity of 89% with a specificity of 73,5%, the overall accuracy index was 77%.

Key words: sarcopenia, lean body mass, muscle mass index, muscle strength, performance of skeletal muscles, screening, haemodialysis, total accuracy index.

Контактный телефон: 8-952-362-54-64; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Д.Ю. Сердюков¹, А.В. Гордиенко¹, И.И. Жирков¹,
А.С. Федорова¹, Д.А. Соколов¹, В.Т. Дыдышко²,
С.В. Апалько², С.Г. Щербак²

Метаболический статус, ультразвуковые изменения печени и сосудистой стенки артерий у мужчин, страдающих абдоминальным ожирением

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Резюме. Оценена распространенность метаболических, сосудистых и печеночных нарушений у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих абдоминальным ожирением. Установлено, что у мужчин, страдающих начальным ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным питанием, определяется высокая частота артериальной гипертензии (67 и 37%, $\chi^2=41,5$; $p<0,001$), атерогенной дислипидемии (59 и 34%, $\chi^2=26$; $p<0,001$), предиабета (47 и 17%; $p<0,001$), атеросклероза общих сонных артерий (26 и 15%, $\chi^2=8,2$; $p=0,004$) и неалкогольной жировой болезни печени (27 и 6%, $\chi^2=124$; $p<0,001$). При ожирении выявлена умеренно повышенная концентрация лептина ($p<0,001$), фактора некроза опухолей α ($p=0,005$) и грелина ($p=0,009$). У пациентов с индексом массы тела >30 кг/м² определены признаки ремоделирования левых камер сердца в виде увеличения объема левого предсердия и гипертрофии левого желудочка ($p<0,001$). Показатели артериальной жесткости в целом в выборке и в группах были в пределах нормальных значений без внутригрупповых отличий ($p>0,05$). Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь ожирения с предиабетом, дислипидемией и дисгликемией, гипертрофией левых камер сердца, стадией печеночного фиброза. На фоне начального ожирения определяется адипокиновый и углеводно-липидный дисбаланс, способствующий развитию инсулинорезистентности, хронического асептического воспаления и эндотелиальной дисфункции. Наличие неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с ее фиброзом у этой категории пациентов следует считать ранним маркером метаболического синдрома и атеросклероза.

Ключевые слова: метаболический синдром, субклинический атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, предиабет, адипокины, неалкогольная жировая болезнь печени, мужчины молодого и среднего возраста.

Введение. Образ жизни современного человека, связанный с неуклонно растущей механизацией физического труда и средств передвижения, а также сохраняющаяся широкая доступность пищевых ресурсов на основе простых рафинированных углеводов все чаще ведут к нарушению равновесия расхода и потребления энергии. Итогом положительного энергетического баланса является запасание макроэргов в виде жирных кислот, эволюционно направленное на выживание Homo Sapiens в меняющихся неблагоприятных условиях внешней среды. В современных реалиях пищевого изобилия и гиподинамии «расплатой» за стабильность стала пандемия абдоминального ожирения (АО), охватившая большинство постиндустриальных и индустриальных стран мира. По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭСССЕ-РФ) (2013) [1, 2], нарушение алиментарного статуса в возрасте 35–44 лет определялось у 26,6% мужчин и 24,5% женщин, в возрасте 45–54 лет – у 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55–64 лет – у 35,7 и 52,1% мужчин и женщин соответственно.

Избыточная масса и активность клеток жировой ткани ведут к развитию целого ряда заболеваний как

отдельных органов, так и их систем. Патология опорно-двигательного аппарата, систем пищеварения, кровообращения, эндокринных органов, расстройства половой и эмоциональной сферы, онкологические заболевания – вот далеко не полный перечень нозологических форм, ассоциированных с АО [1].

Наиболее актуальными заболеваниями, связанными с избыточной жировой массой, являются артериальная гипертензия (АГ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Их сочетание вместе с нарушениями углеводного и/или липидного обмена объединяются в метаболический синдром (МС), характеризующийся неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом и высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа [6, 10]. По данным завершеного в 2014 г. российского открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования DIREG 2, продемонстрировано увеличение общей заболеваемости НАЖБП до 37,3% от популяции, что оказалось взаимосвязано с ожирением и дислипидемией (ДЛП) [2].

В настоящее время научной общественностью активно обсуждается «метаболически здоровое ожирение» – нарушение алиментарного статуса без АГ и

инсулинорезистентности, т. е. без МС [4]. При этом гормональная активность адипоцитов, наличие ультразвуковых признаков жировой дистрофии печени, начальные изменения сосудистой стенки артерий в диагностические критерии не входят, что может вести к недооценке роли ожирения как со стороны пациента, так и со стороны лечащего врача.

Цель исследования. Оценить распространенность метаболических, сосудистых и печеночных нарушений у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих абдоминальным ожирением.

Материалы и методы. В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с 2015 по 2017 г. проведено одноцентровое одномоментное обсервационное выборочное обследование 586 военнослужащих-мужчин в возрасте $38,5 \pm 5,6$ года. Обследуемые в зависимости от наличия АО были разделены на 2 группы: I группа – 164 человека с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м², II группа – 422 мужчины с нормальной массой тела. Всем пациентам была проведена оценка расширенной липидограммы с определением концентрации липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГЛ), аполипептинов А и В (апоА, апоВ), уровня адипокинов. Гликемия рассчитывалась натощак и при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ); определялся индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Изменения сердца и сосудистой стенки оценивались при эхокардиографии и ультразвуковом исследовании толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА), а также в протоколе сфигмографии с расчетом скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и производных от нее индексов. У всех обследованных были исследованы биохимические показатели печеночного цитолиза, холестаза; эластичность печени оценивалась при помощи механоэластографии на аппарате «FibroScan 502».

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследуемых мужчин I группы (страдающих АО) составил $39,8$ [39–40,7] года, во II группе – $38,7$ [38,2–39,2] года ($p=0,023$). ИМТ в I и II группах составил 33 [32,5–33,4] и 26 [25,7–26,2] кг/м² соответственно ($p<0,001$); ОТ – $104,6$ [103,4–105,9] и $87,8$ [87–88,6]

см ($p<0,001$) при длительности ожирения $7,6$ [6,9–8,3] года. При клиническом обследовании и уточнении анамнеза жизни было установлено, что у пациентов, страдающих АО, по сравнению с представителями II обследуемой группы ожидаемо более часто выявлялась гиподинамия (38 и 23%, $\chi^2=21$, $p<0,001$) и АГ (67 и 37%, $\chi^2=41,5$, $p<0,001$), являющиеся также и факторами риска заболеваний, обусловленных атеросклерозом. В этой же группе определялась тенденция к некоторому снижению употребления свежих фруктов и овощей. Курение сигарет в группах было выявлено у 49 и 47% обследованных мужчин соответственно (рис. 1).

У пациентов, страдающих ожирением, отмечались достоверно значимые проатерогенные изменения липидного спектра: повышение уровня ЛПНП и ТГЛ, а также апоВ, что на фоне относительно нормальных значений общего холестерина свидетельствовало о наличии скрытой ДЛП (59% в I и 34% во II группе, $\chi^2=26$; $p<0,001$). Наиболее часто в этой категории пациентов встречался II В (35 и 12,5%) и II А (19 и 16,4%) тип ДЛП по Фредериксону ($\chi^2=33$; $p<0,001$). Средние значения гликемии натощак и через 2 часа ПГТТ в обеих группах находились в пределах нормы; в I группе эти показатели несколько превышали показатели II группы. В то же время для АО весьма характерными оказались гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, определяемая при расчете НОМА-IR ($p<0,001$), таблица 1.

Были установлены следующие изменения адипокинового профиля: при ожирении определялась повышенная концентрация секретируемого адипоцитами лептина ($p<0,001$), ФНО- α ($p=0,005$) и грелина ($p=0,009$). Уровень других адипокинов не претерпевал значимых изменений по сравнению с группой обследуемых с нормальной массой тела ($p>0,05$).

Выявлено, что у мужчин, страдающих ожирением, частота диагностированного предиабета и ДЛП оказалась в 3 и 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормальным алиментарным статусом ($p<0,001$). Обращала на себя внимание высокая (67%) распространенность МС и сочетанных расстройств липидного и углеводного обмена (32%) в I группе ($p<0,001$), рисунок 2.

У пациентов с ИМТ >30 кг/м² были выявлены признаки ремоделирования левых камер сердца в виде увеличения объема левого предсердия и гипертрофии левого желудочка ($p<0,001$). Показатели сосудистой эластичности в целом в выборке и в группах были в

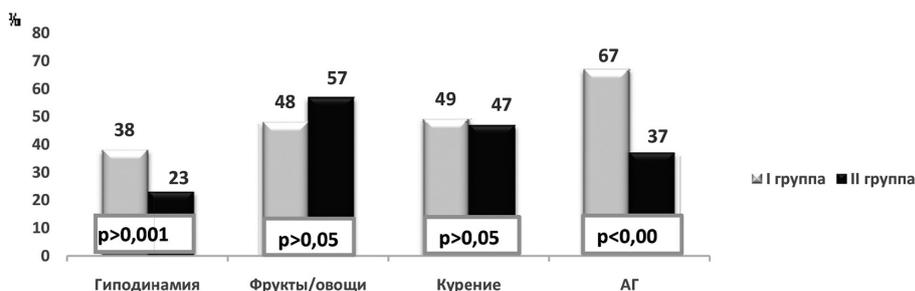


Рис. 1. Клинико-анамнестические особенности обследуемых пациентов

Особенности метаболического статуса в группах, М [95% ДИ]

Показатель	I группа	II группа	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [5,3–5,7]	5,2 [5,0–5,3]	=0,004
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 [0,9–1,2]	0,7 [0,6–0,8]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,6 [3,3–3,9]	3,2 [3,0–3,4]	=0,014
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2–1,4]	1,5 [1,4–1,6]	=0,005
ТГЛ, ммоль/л	2,2 [1,9–2,5]	1,5 [1,3–1,6]	=0,014
Коэффициент атерогенности	4,1 [3,7–4,7]	3,0 [2,5–3,2]	<0,001
апоА1, г/л	1,4 [1,3–1,5]	1,6 [1,5–1,7]	>0,05
апоВ, г/л	1,3 [1,2–1,4]	1,1 [1,0–1,2]	<0,001
апоВ/апоА1	1,0 [0,9–1,0]	0,8 [0,7–0,8]	=0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,3–5,6]	5,1 [5,0–5,2]	<0,001
Глюкоза через 2 часа ПГТТ, ммоль/л	6,0 [5,7–6,4]	5,7 [5,5–5,9]	>0,05
Инсулин, мкЕ/мл	15,8 [13,0–18,6]	8,4 [6,7–10,0]	<0,001
НОМА-IR, у.е.	3,6 [2,8–4,3]	2,0 [1,6–2,4]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	22,2 [16,8–27,5]	22,5 [18,9–26,1]	>0,05
Резистин, нг/мл	30,8 [26,7–34,9]	27,2 [24,9–29,6]	>0,05
Грелин пг/мл	10,3 [7,8–12,8]	7,4 [6,5–8,4]	=0,009
ИЛ-6, пг/мл	9,2 [7,6–10,7]	7,8 [6,8–8,8]	>0,05
Лептин, нг/мл	3,7 [2,8–4,6]	1,5 [1,3–1,8]	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,9 [1,5–2,2]	1,3 [1,2–1,5]	=0,005

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухолей α .

пределах нормальных значений без внутригрупповых отличий ($p > 0,05$). Начальные проявления атеросклероза в виде очагового утолщения интима-медиа ОСА и атеросклеротических бляшек чаще определялись у пациентов, страдающих АО (26 и 15% соответственно, $\chi^2=8,2$; $p=0,004$), таблица 2.

На фоне АО у обследованных мужчин были выявлены погранично высокие значения АЛТ ($p < 0,001$), значимые отличия по уровню АСТ и щелочной фосфатазы. При ультразвуковом исследовании в I группе признаки жирового гепатоза были установлены у 85% мужчин (30% во II группе, $\chi^2=139$; $p < 0,001$). С учётом дополнительной ориентации на ферменты цитолиза и обменные нарушения как более строгие критерии НАЖБП данная нозологическая форма была диагно-

стирована у 27% пациентов, страдающих АО, и 6% мужчин с нормальной массой тела ($\chi^2=124$; $p < 0,001$). Средние значения эластичности печени в I группе соответствовали диапазону начального фиброза по критериям международной группы по изучению гепатитов (METAVIR) и норме (II группа) ($\chi^2=5,0$; $p=0,05$), таблица 3.

Для оценки взаимосвязи ожирения с патологией липидного и углеводного обменов, ремоделированием миокарда, изменениями сосудистого русла и печени был проведен корреляционный анализ (табл. 4).

Известно, что ожирение тесно взаимосвязано с широким спектром кардиологических и эндокринных заболеваний, являясь либо их триггером, либо следствием. Патологические реакции на фоне АО в

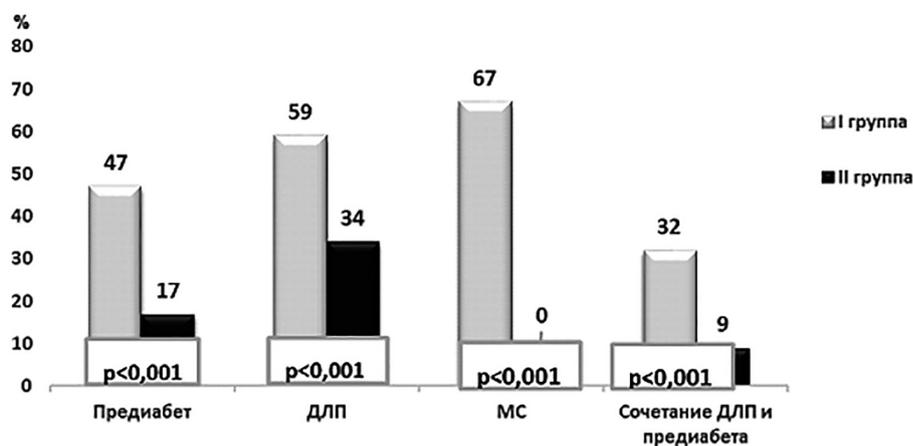


Рис. 2. Частота нарушений липидного и углеводного обмена в группах

Таблица 2

Ультразвуковая структура сердца и функциональное состояние сосудистой стенки в группах, М [95% ДИ]

Показатель	I группа	II группа	p
Объем ЛП, мл	61,9 [57,7–67,0]	50,5 [48,5–52,6]	<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	34,2 [31,8–36,6]	28,9 [27,6–30,2]	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	109,0 [105,3–112,6]	97,4 [95,2–99,6]	<0,001
Фракция выброса, %	64,6 [63,4–65,8]	64,3 [63,4–65,]	>0,05
Е/А, у. е.	1,23 [1,17–1,29]	1,33[1,29–1,37]	=0,01
ТИМ ОСА, мм	0,86 [0,79–0,93]	0,73 [0,7–0,76]	<0,001
СРПВ, м/с	7,4 [7,0–7,7]	7,2 [6,9–7,3]	>0,05
САVI, у. е.	6,8 [6,4–7,3]	6,9 [6,7–7,0]	>0,05
АВI, у. е.	1,1 [1,1–1,2]	1,1 [1,0–1,1]	>0,05

Примечание: ЛП – левое предсердие, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – диастолическая функция левого желудочка, САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, АВI – лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 3

Оценка функционального состояния и ультразвуковых изменений печени в группах, М [95% ДИ]

Показатель	I группа	II группа	p
Общий билирубин, мкмоль/л	13,8 [12,6–15,1]	14,7 [13,5–16,0]	>0,05
АЛТ, Ед/л	48,2 [41,2–55,2]	31,2 [28,0–34,4]	<0,001
АСТ, Ед/л	31,4 [27,8–34,9]	25,5 [23,8–27,1]	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	97,1 [84,3–109,8]	83,2 [75,2–91,2]	=0,05
ГГТП, ммоль/л	70,8 [55,8–85,9]	70,6 [26,5–114,7]	>0,05
Эластография, кПа	6,4[12,6–15,1]	4,7[12,6–15,1]	=0,01

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза.

Таблица 4

Взаимосвязь между нарушением алиментарного статуса и рядом лабораторно-инструментальных признаков

Фактор	Абдоминальное ожирение	
	r	p
Предиабет	0,33	<0,001
Сочетанные нарушения липидно-углеводного обмена	0,3	<0,001
Гипертрофия левого желудочка	0,3	<0,001
Степень фиброза по шкале METAVIR	0,42	=0,05

Примечание: в таблице представлены результаты только по факторам, продемонстрировавшим устойчивую значимую связь средней силы.

виде гиперволемии, увеличения общего периферического сосудистого сопротивления способствуют возникновению и закреплению АГ. По мере накопления гипертрофированных адипоцитов на аутокринном уровне запускается реакция их программированной гибели, конечным продуктом которой становится накопление телец апоптоза в межклеточном пространстве – мощных флогогенов [11]. Высокая плотность β1-, β2- и β3-адренорецепторов на мембранах адипоцитов обеспечивает их повышенную чувствительность к липолитическим эффектам катехоламинов, быструю мобилизацию свободных жирных кислот в портальную систему. Жирные кислоты в печени снижают скорость инактивации инсулина, способствуя развитию печеночной инсулинорезистентности, повышению продукции глюкозы печенью и системной гиперинсу-

линемии, что в дальнейшем ведет к периферической инсулинорезистентности. На этом фоне отмечается нарушение активности липопротеидлипазы и печеночной липазы; увеличивается синтез ТГЛ, ЛПОНП и апоВ в печени, что в целом складывается в картину атерогенной ДЛП [1]. Эти же метаболические изменения в виде дисгликемии, ДЛП и гиперинсулинемии и инсулинорезистентности были продемонстрированы и в нашем исследовании, несмотря на наличие у обследованных мужчин начальной степени АО.

Увеличение массы тела сопровождается компенсаторной гиперлептинемией, препятствующей избыточному запасанию ТГЛ в периферических тканях [1, 9]. При лептинорезистентности, наблюдаемой при АО и жировой дистрофии печени, в плазме крови растет концентрация свободных жирных кислот, ТГЛ,

ЛПНП; происходит депонирование ТГЛ в миокарде, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах; нарушается обмен глюкозы, активируется апоптоз измененных клеток. В этой связи диагностированную нами НАЖБП в сочетании с фиброзом печени можно рассматривать и как фактор риска, и как проявление МС и атеросклероза.

ФНО- α является одним из медиаторов инсулинорезистентности вследствие снижения тирозинкиназной активности инсулиновых рецепторов и экспрессии переносчиков глюкозы в мышечной и жировой тканях, блокирования синтеза адипонектина, а также стимуляции липолиза в адипоцитах [3, 7]. Контринсулярный эффект грелина [9] обусловлен воздействием на α -клетки поджелудочной железы и повышением выработки глюкагона. Таким образом, даже на начальных этапах ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, ведущий к каскаду метаболических нарушений, конечным итогом которых являются функциональные и морфологические изменения сосудистой стенки.

Заключение. Уже при первой степени алиментарного ожирения у мужчин молодого и среднего возраста определяется высокая частота негативных клинико-лабораторных изменений: АГ, атерогенная ДЛП, предиабет, МС. На фоне начального ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, способствующий развитию инсулинорезистентности, хронического асептического воспаления и эндотелиальной дисфункции. Морфологическим отражением этих процессов служит высокая (26%) распространенность атеросклероза общих сонных артерий у мужчин этой группы. В этой же категории пациентов выявлена аналогичная частота НАЖБП в сочетании с ее фиброзом, что позволяет определять это состояние как гастроэнтерологическое проявление, так и фактор риска атеросклероза.

Литература

1. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – 456 с.
2. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
3. Капустина, А.В. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)» / А.В. Капустина [и др.] // Проф. мед. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 26–31.
4. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 10 (6). – Прилож. 2. – 64 с.
5. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6. – С. 4–11.
6. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-й пересмотр. – М., 2013. – 42 с.
7. Хромова, Н.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции / Н.В. Хромова [и др.] // Артериал. гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 311–319.
8. Huby, A-C. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis / A-C Huby [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 2134–2145.
9. Mason, B.L. The central nervous system sites mediating the orexigenic actions of ghrelin / B.L. Mason, Q. Wang, J.M. Zigman // Annual Review of Physiology. – 2014. – Vol. 76. – P. 519–533.
10. Patil, R. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / R. Patil, G.K. Sood // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 51–58.
11. Ray, I. Obesity: an immunometabolic perspective. / I. Ray, S.K. Mahat, R.K. De // Front. Endocrinol. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–9.

D. Yu. Serdyukov, A. V. Gordienko, I. I. Zhirkov, A. S. Fedorova, D. A. Sokolov, V. T. Dyidyishko, S. V. Apalko, S. G. Scherbak

Metabolic status, ultrasound changes of liver and vascular artery wall in men with abdominal obesity

Abstract. The prevalence of metabolic, vascular and hepatic disorders in young and middle-aged men suffering from abdominal obesity was estimated. It was found that in men suffering from initial obesity, compared with patients with normal diet, a high frequency of arterial hypertension (67 and 37%, $\chi^2=41,5$; $p < 0,001$), atherogenic dyslipidemia (59 and 34%, $\chi^2=26$; $p < 0,001$), prediabetes (47 and 17%; $p < 0,001$), atherosclerosis of the common carotid arteries (26 and 15%, $\chi^2=8,2$; $p=0,004$) and non-alcoholic fatty liver disease (27 and 6%, $\chi^2=124$; $p < 0,001$). In obesity, a moderately elevated concentration of leptin ($p < 0,001$), tumor necrosis factor α ($p=0,005$) and ghrelin ($p=0,009$) were detected. Patients with a body mass index >30 kg/m² showed signs of remodeling of the left heart chambers in the form of an increase in the volume of the left atrium and left ventricular hypertrophy ($p < 0,001$). The arterial stiffness indices as a whole in the sample and in the groups were within normal values without intragroup differences ($p > 0,05$). A significant correlation between obesity and prediabetes, dyslipidemia and dysglycemia, hypertrophy of the left heart chambers, and stage of hepatic fibrosis was revealed. Against the background of initial obesity, an adipokine and carbohydrate-lipid imbalance is determined, which contributes to the development of insulin resistance, chronic aseptic inflammation and endothelial dysfunction. The presence of non-alcoholic fatty liver disease in combination with its fibrosis in this category of patients should be considered an early marker of metabolic syndrome and atherosclerosis.

Key words: metabolic syndrome; subclinical atherosclerosis; dyslipidemia; arterial hypertension, endothelial dysfunction, prediabetes; nonalcoholic fatty liver disease; young and middle-aged men.

Контактный телефон: 8-921-363-86-36; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Е.В. Крюков, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов, Е.Г. Захарова

Сравнительная характеристика больных, страдающих артериальной гипертензией и стенозирующим атеросклерозом, в зависимости от локализации патологического процесса в сосудистом русле

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Резюме. Дан сравнительный анализ клинико-функционального состояния больных, страдающих артериальной гипертензией, в зависимости от локализации сосудистых стенозов атеросклеротического генеза. Показано, что стенозирующим атеросклерозом чаще страдают мужчины, болеющие артериальной гипертензией. Поражения брахиоцефальных артерий и артерий почек у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, выявляются в более молодом, чем при других локализациях, возрасте. Больные, страдающие поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, характеризуются наличием у них концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка и гиперлипидемии. У пациентов, страдающих поражением почечных артерий, артерий ног и многососудистой патологией, гипертрофия миокарда носит эксцентрический характер; кроме того, у них наблюдаются атерогенная дислипидемия и существенные признаки почечных дисфункций. Чрезмерное снижение артериального давления в ночные часы чаще всего регистрируется у лиц, страдающих коронарным атеросклерозом, а избыточное его повышение – у пациентов, страдающих поражением артерий ног. Артериальная гипертензия у больных, страдающих стенозирующим атеросклерозом, в большинстве случаев хорошо корригируется медикаментозно, вместе с тем при стенозах почечных артерий и при многососудистых поражениях реже удается достичь уровня «нормального» или «высокого нормального» систолического артериального давления, чем при поражении других сосудистых бассейнов. Достоверные различия в уровнях как систолического, так и диастолического артериального давления во всех группах сравнения свидетельствуют о различном влиянии нарушений локальной гемодинамики на системное артериальное давление.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипертрофия миокарда, суточное мониторирование артериального давления, атеросклероз, комбинация артериальной гипертензии и атеросклероза, половые различия, почечные дисфункции.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное заболевание системы кровообращения [3]. В современной России распространенность АГ среди взрослого населения составляет около 40% [2]. Атеросклеротические изменения в различных сосудистых бассейнах и вызванные ими патологические процессы напрямую связаны с уровнем системного артериального давления (АД), развитием и формированием АГ как нозологической формы [1].

Цель исследования. Дать клинико-функциональную характеристику пациентов, страдающих АГ, в зависимости от локализации сосудистых стенозов атеросклеротического генеза.

Материалы и методы. Способом произвольной выборки сформировано 5 групп пациентов, страдающих АГ и атеросклеротическими стенозами различной локализации. Средний возраст больных составил $61,9 \pm 13,9$ года. Среди обследованных мужчин было 102 (64%), женщин – 58 (36%). В состав каждой группы вошло по 32 человека. В 1-ю группу вошли лица, страдающие коронарным атеросклерозом, во 2-ю – стенозами брахиоцефальных артерий (БЦА), в

3-ю – стенозами почечных артерий, в 4-ю – стенозами артерий нижних конечностей, в 5-ю – многососудистыми поражениями.

Условием включения в исследование являлось наличие стенозов артериального русла от 40 до 70%, диагностированных при ультразвуковом доплеровском исследовании сосудов и/или рентген-ангиографическими исследованиями. Для оценки функционального состояния системы кровообращения всем больным выполнялись эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование и суточное мониторирование АД.

В качестве статистических критериев достоверности различий использовали параметрические (критерий для качественных переменных и критерий Шеффе) и непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для количественных переменных, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [4].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что больные, страдающие стенозами БЦА ($58,3 \pm 13,5$ года) и почечных артерий ($56,5 \pm 15,9$ года), достоверно ($p \leq 0,05$) моложе тех, у которых выявлялся коронарный атеросклероз ($63,4 \pm 11,9$ года), стеноз артерий ног ($64,3 \pm 15,1$ года) или многососудистые поражения

(62,1±10,6 года). Количество мужчин почти в два раза превышало количество женщин. Наиболее значимые половые различия касались случаев коронарного атеросклероза, стенозов БЦА и многососудистых поражений.

Клинические проявления АГ в сочетании со стенозирующим атеросклерозом различных локализаций в целом характеризовались симптомами цереброваскулярной недостаточности (головные боли, головокружения) и недостаточности кровообращения (нагрузочная одышка), а также синдромом стенокардии. Эти проявления встречались во всех группах в отличие от синдрома «перемежающейся хромоты», который встречался только среди пациентов, страдающих стенозирующим атеросклерозом артерий ног (78,1%), и при многососудистых поражениях (9,4%). Вместе с тем головные боли и головокружения достоверно чаще встречались у пациентов, страдающих поражением БЦА (75 и 50,4% соответственно) и многососудистыми поражениями (62,5 и 37,5% соответственно).

На начало исследования такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как курение (8,1%) и систематическое употребление алкоголя (34,4%), встречались во всех группах. Столь небольшая доля курящих объясняется, вероятно, тем, что клинические проявления заболевания вынуждали больных отказаться от этой привычки. Косвенно в пользу этого предположения свидетельствует то, что среди пациентов, страдающих перемежающейся хромотой, курящих не было.

Сахарный диабет диагностировался практически у каждого пятого (20,6%) из числа обследованных больных, причем наиболее часто (31,2%) он выявлялся при поражении БЦА и многососудистых стенозах (34,4%).

Среднестатистический показатель индекса массы тела в группах соответствовал ожирению второй степени, и лишь у пациентов, страдающих стенозами почечных артерий, он достоверно отличался от других групп, но при этом все равно соответствовал ожирению первой степени (27,1±4,7).

Анализ медицинской документации включенных в исследование лиц показал, что анамнестически в 63,1% случаев диагностировалась АГ второй степени, в 20% случаев – первой степени и в 16,9% случаев – третьей степени.

Все больные на момент включения в исследование получали комбинированную 2–4-компонентную антигипертензивную терапию (АГТТ), что, несомненно, оказывало влияние на манометрические показатели АД. Наибольшие цифры «достигнутого» систолического АД (САД) регистрировались у пациентов, страдающих стенозами почечных артерий и многососудистыми поражениями (144,1±26,9 и 140,4±12,4 мм рт. ст. соответственно). Во всех остальных группах САД соответствовало «нормальному» (1-я и 2-я группы) или «высокому нормальному» (4-я группа). Что касается диастолического АД (ДАД), то во всех группах оно соответствовало «нормальному», хотя в группе

лиц, страдающих поражением почечных артерий, оно оставалось достоверно выше, чем в других группах (89,5±8,1 мм рт. ст.). Все вышеизложенное свидетельствует об адекватности проводимой АГТТ. Вместе с тем различия в уровне «достигнутого» АД между всеми группами были достоверными. По уровню САД в порядке убывания группы распределились следующим образом: 3-я > 5-я > 4-я > 2-я > 1-я (144,5±26,9; 140,4±12,4; 135,8±3,4; 130,1±9,2; 125,1±5,9 мм рт. ст. соответственно); по уровню ДАД – 3-я > 2-я > 5-я > 1-я > 4-я (89,5±8,1; 81,2±4,9; 78,1±8,2; 77,1±2,3; 75,2±8,1 мм рт. ст. соответственно). Такое распределение позволяет предположить, что локализация артериальных стенозов в различных сосудистых бассейнах по-разному влияет на уровень системного АД.

Показатели пульсового АД, индекса времени дневного САД и ДАД и ночного ДАД были наибольшими у пациентов 3-й и 5-й групп. Напротив, вариабельность как САД, так и ДАД на протяжении суток была наименьшей у больных 1-й группы, впрочем как систолическая, так и диастолическая нагрузка АД в течение суток. В то же время показатели, отражающие артериальную жесткость (индекс аугментации и индекс ригидности артерий), были достоверно выше у лиц 1-й группы, при этом скорость пульсовой волны в аорте и время распространения отраженной волны в группах существенно не различались.

Чрезмерное снижение АД в ночные часы (овердиппер) было свойственно 40,6% больных, страдающих коронарным атеросклерозом; напротив, повышение АД в ночные часы (найт-пикер) чаще (59,4%) регистрировалось у пациентов, страдающих поражением артерий ног. Большинство больных остальных групп характеризовались недостаточным снижением АД по ночам (нон-диппер).

Выявлено, что больным 1-й и 2-й групп была свойственна (по данным ЭхоКГ) концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, в то время как у лиц с недостигнутым «целевым» уровнем АД диагностировался эксцентрический тип гипертрофии миокарда (3-я, 4-я и 5-я группы).

У больных, страдающих многососудистыми поражениями, имела место гипергликемия натощак (6,17±1,88 ммоль/л), в остальных группах показатели глюкозы сыворотки крови находились в пределах референтных значений. Недостижение «целевых» уровней общего холестерина сыворотки крови наблюдалось у больных 1-й и 2-й групп (5,14±0,35 и 5,12±0,14 ммоль/л соответственно); напротив, «нецелевые» уровни липопротеидов низкой плотности имели место только у пациентов 4-й и 5-й групп (3,05±0,25 и 2,98±0,32 ммоль/л соответственно).

Показатели клиренса креатинина у больных 3-й группы свидетельствовали о выраженной почечной дисфункции (56,4±11,2 мл/мин) по сравнению с пациентами других групп (80,1±15,4 мл/мин). Кроме того, у них же был достоверно выше и уровень протеинурии (0,081±0,003 и 0,027±0,007 г/л соответственно).

Выводы

1. Стенозирующим атеросклерозом и АГ чаще страдают мужчины, в то же время поражения БЦА и артерий почек у пациентов, страдающих АГ, выявляются в более молодом, чем при других локализациях, возрасте.

2. Больные, страдающие поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, характеризуются наличием у них концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка и гиперлипидемии.

3. У пациентов, страдающих поражением почечных артерий, артерий ног и многососудистой патологией, гипертрофия миокарда носит эксцентрический характер; кроме того, им присущи атерогенная дислипидемия и существенные признаки почечных дисфункций.

4. Чрезмерное снижение АД в ночные часы чаще всего регистрируется у больных, страдающих коронарным атеросклерозом, а избыточное его повышение - у пациентов, страдающих поражением артерий ног.

5. АГ у больных, страдающих стенозирующим атеросклерозом, в большинстве случаев хорошо корри-

гируется медикаментозно. Вместе с тем при стенозах почечных артерий и при многососудистых поражениях реже удается достичь уровня «нормального» или «высокого нормального» САД, чем при поражении других сосудистых бассейнов.

6. Достоверные различия в уровнях как САД, так и ДАД во всех группах свидетельствуют о различном вкладе нарушений локальной гемодинамики на системное АД.

Литература

1. Крюков, Е.В. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий / Е.В. Крюков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 1. – С. 41–52.
2. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов, 2003 г. // Системные гипертензии. – 2019. – № 1. – С. 6–32.
3. Руководство по кардиологии: заболевания сердечно-сосудистой системы / Под ред. акад. Е.И. Чазова. – М.: Практика, 2014. – Т. 4. – 976 с.
4. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – М.: ЛКИ, 2008. – 320 с.

E.V. Kryukov, N.P. Potekhin, A.N. Fursov, E.G. Zakharova

Comparative characteristics of patients with arterial hypertension and stenosing atherosclerosis, depending on the localization of the pathological process in the vascular bed

Abstract. A comparative analysis of the clinical and functional state of patients suffering from arterial hypertension is given, depending on the localization of vascular stenosis of atherosclerotic origin. It is shown that stenosing atherosclerosis often affects men with hypertension. Lesions of the brachiocephalic arteries and renal arteries in patients suffering from arterial hypertension are detected at a younger age than with other localizations. Patients suffering from lesions of the coronary and brachiocephalic arteries are characterized by the presence of concentric left ventricular myocardial hypertrophy and hyperlipidemia. In patients suffering from damage to the renal arteries, leg arteries, and multivascular pathology, myocardial hypertrophy is eccentric, in addition, they have atherogenic dyslipidemia and significant signs of renal dysfunction. An excessive decrease in blood pressure at night is most often recorded in people suffering from coronary atherosclerosis, and its excessive increase in patients suffering from damage to the arteries of the legs. Arterial hypertension in patients with stenosing atherosclerosis in most cases is well-mediated, however, with stenosis of the renal arteries and with multivascular lesions, it is less likely to achieve a level of «normal» or «high normal» systolic blood pressure than with damage to other vascular pools. Significant differences in the levels of both systolic and diastolic blood pressure in all comparison groups indicate a different effect of local hemodynamic disturbances on systemic blood pressure.

Key words: arterial hypertension, hyperlipidemia, renal dysfunction, gender differences, myocardial hypertrophy, daily monitoring blood pressure, atherosclerosis, a combination of arterial hypertension and atherosclerosis.

Контактный телефон: 8-499-263-16-48; e-mail: fursovan@mail.ru

С.В. Воронин

Распространенность и особенности полиморбидности военнослужащих различных возрастных групп по результатам их медицинского освидетельствования для определения категории годности к военной службе

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследована распространенность полиморбидности и её особенности у военнослужащих различных возрастных групп. Установлено, что полиморбидность при медицинском освидетельствовании военнослужащих встречается во всех возрастных группах, увеличиваясь с возрастом. Для каждой возрастной группы военнослужащих формируются свойственные ей модели полиморбидности. Так, в возрастной группе до 35 лет полиморбидность встречается у трети обследованных и характеризуется как функциональными нарушениями системы кровообращения и органов пищеварения, так и наличием органической патологии системы кровообращения (врожденные аномалии (пороки развития), пролапс митрального и других клапанов), органов пищеварения (хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и костно-мышечной системы (плоскостопие, дорсопатии). В возрасте от 35 до 45 лет полиморбидность встречается у 93,5% освидетельствованных и характеризуется наличием во всех моделях полиморбидности кардиальной и гастроэнтеральной составляющей, в 80% моделей – опорно-двигательной составляющей, в 60% – метаболической составляющей, в 40% – эндокринной составляющей. Полиморбидность встречается у 97,5% освидетельствованных в возрасте старше 46 лет и характеризуется наличием во всех моделях полиморбидности кардиальной, цереброваскулярной и опорно-двигательной составляющей, в 75% моделей – метаболической составляющей, в 50% – эндокринной составляющей.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность, полипатии, индекс полиморбидности, сочетанные заболевания, транснозологическая полиморбидность, медицинское освидетельствование.

Введение. В современной клинике внутренних болезней серьезной проблемой является полиморбидность (наличие нескольких нозологических форм у одного пациента), что связано как с увеличением количества таких больных и трудностями в организации оказания им медицинской помощи, так и с тяжестью состояния этих пациентов, «маскированием» разных нозологий, сходными синдромами [6], ухудшением прогноза развития заболеваний и сложностями проведения их комплексной вторичной и третичной профилактики, увеличением смертности [7]. Непринятие во внимание этих факторов сопряжено со снижением приверженности пациентов к лечению из-за его низкой эффективности, что приводит к снижению качества жизни [10]. Полиморбидность имеет большое социальное и экономическое значение. Расходы на медицинское обслуживание и затраты на здравоохранение повышаются в геометрической прогрессии при увеличении числа заболеваний у одного пациента [9–11]. Вместе с тем очевидна недостаточность научных данных о закономерностях формирования и факторах, способствующих формированию полиморбидности как в популяции, так и у отдельных групп населения. Исследования, посвященные проблемам формирования полиморбидности у военнослужащих, в литературе встречаются в единичных случаях. При этом с учетом принятой в 2014 г. поправки в Федераль-

ный закон Российской Федерации «О воинской обязанности и военной службе» [8], которая ввела новые предельные сроки пребывания на военной службе, а также с учетом прав и социальных гарантий, которые в соответствии с указанным Федеральным законом распространяются на ряд офицеров, уволенных с военной службы, и на членов их семей, вероятность роста числа пациентов, имеющих полиморбидную патологию, получающих медицинскую помощь в военно-медицинских организациях, увеличивается. Таким образом, исследование полиморбидности у военнослужащих представляет собой актуальную проблему.

Цель исследования. Оценить распространенность и проанализировать особенности полиморбидности у военнослужащих различных возрастных групп по результатам их медицинского освидетельствования для определения категории годности к военной службе.

Материалы и методы. В рамках проведения медицинского освидетельствования для определения категории годности к военной службе (годности к службе по военно-учетной специальности) обследовано 139 военнослужащих в возрасте от 22 до 55 лет. Военнослужащие были разделены на три группы в соответствии с возрастом. Первую группу (43 чело-

века) составили военнослужащие первой возрастной группы (до 35 лет, средний возраст $25,6 \pm 4,6$ года), вторую группу (49 человек) составили военнослужащие второй и третьей возрастной групп (36–45 лет, средний возраст $41,3 \pm 2,7$ года), третью группу (47 человек) составили военнослужащие четвертой возрастной группы (старше 46 лет, средний возраст $50,0 \pm 2,6$ года).

С целью исследования полиморбидности применялся архивный метод, включающий анализ историй болезни обследованных военнослужащих и протоколов заседаний военно-врачебной комиссии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в части, касающейся установленного им диагноза.

Все диагнозы кодировались в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) [4, 7].

Транснозологическая полиморбидность оценивалась по количеству выявленных нозологических форм, соответствующих трехзначной рубрикации МКБ-10, у каждого обследуемого. Эта методика расчета предложена Л.Б. Лазебником и представляет собой математическую оценку количественной стороны полиморбидности с помощью расчета индекса: общее число болезней/один пациент в той или иной возрастной когорте. Данный показатель позволяет судить о степени обремененности болезнями, или о степени нозологической отягощенности [1–3]. Методика была опробована в ряде отечественных исследований [5, 6]. С целью оптимизации статистической обработки и из-за низкой частоты встречаемости (по результатам исследования) несколько трехзначных кодов были объединены и представлены группой класса или классом (например, коды D13.1, D13.5, D17, D18, D22, D23, D35 объединены в группу D 10–36; коды L20, L21, L28, L40, L50 – в класс L00–99; T90, 92, 93 – в группу T90–98). Общее количество кодов МКБ-10 после группировки отдельных диагнозов составило 40. При оценке полиморбидности в обследованных группах учитывали коды МКБ-10 и соответствующие им диагнозы, частота встречаемости которых превышала 3,2% (среднюю частоту встречаемости каждого из оцениваемых кодов МКБ-10).

Результаты и их обсуждение. Общее количество закодированных диагнозов составило 1244, количество кодов МКБ-10, им соответствующих, – 106. Выявлено, что во всех обследованных группах преобладают болезни, соответствующие кодам J30–35 (другие болезни верхних дыхательных путей, среди которых преобладают вазомоторный ринит, смещенная носовая перегородка, хронический тонзиллит), H00–99 (болезни глаза и его придаточного аппарата, где в 98% случаев преобладает код H52 – нарушение рефракции и аккомодации), K05–08 (болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, среди которых в 98,9% случаев преобладает код K08 – потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни), рисунок 1.

С учетом незначительного влияния указанных заболеваний на жизненный прогноз при рассмотрении моделей полиморбидности они исключались, при этом при расчетах коэффициентов транснозологической полиморбидности данные диагнозы учитывались.

В группе военнослужащих в возрасте до 35 лет преобладали заболевания, соответствующие следующим кодам МКБ-10: F45 (нейроциркуляторная астеня, НЦА) – 10,09%, I45–49 (другие нарушения проводимости: блокада правой ножки пучка Гиса, пароксизмальные тахикардии, экстрасистолия) – 3,94%, I34–37 (пролапсы митрального и других клапанов сердца) – 3,15%, K29.5 (хронический гастрит) – 5,94%, K80–86 (болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, с преобладанием кода K83 – дискинезии желчевыводящих путей) – 5,72%, M21.4 (приобретенное плоскостопие) – 3,94%, M42 (дорсопатии) – 7,87%, Q (врожденные аномалии (пороки развития)) – 4,15%, T90–98 (последствия травм, отравлений и воздействий других причин) – 4,72% (рис. 2).

При анализе комбинаций установленных диагнозов (кодов МКБ-10) наиболее часто между собой сочетались следующие коды:

- F45 + K 29,5 (80–86) + M21.4 (42) – 19,1%;
- K 29,5 (80–86) + M21.4 (42) + T90–98 – 19,1%;
- F45 + M21.4 (42) – 16,2%;
- K 29,5 (80–86) + M21.4 (42) – 8,1%.

Таким образом, наиболее частыми моделями полиморбидности в группе освидетельствованных в возрасте до 35 лет были 4 модели.

Модель 1: психосоматическая (нейроциркуляторная астеня) – гастроэнтеральная (болезни органов пищеварения) – опорно-двигательная (болезни костно-мышечной системы).

В этой модели отмечалось сочетание нейроциркуляторной астении с нарушениями сердечного ритма и проводимости в 27,3% случаев.

Модель 2: гастроэнтеральная – опорно-двигательная – последствия травм.

Модель 3: психосоматическая – гастроэнтеральная.

В модели 3 отмечалось сочетание НЦА с нарушениями сердечного ритма и проводимости в 8,9% случаев.

Модель 4: гастроэнтеральная – опорно-двигательная.

В группе военнослужащих в возрасте до 35 лет с частотой, приближающейся к 3%, встречались коды K21 (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) – 2,36%, E80.4 (ферментопатические (доброкачественные) гипербилирубинемии) – 2,57%.

В целом полиморбидность встречалась у 33,3% обследованных в данной группе. Индекс транснозологической полиморбидности составил 3,1 ($\sigma \pm 0,01$). Кроме того, у них отмечается достаточно высокое преобладание последствий травм (код T90–98) – 4,72% против 1,56–1,62% в старших возрастных группах.

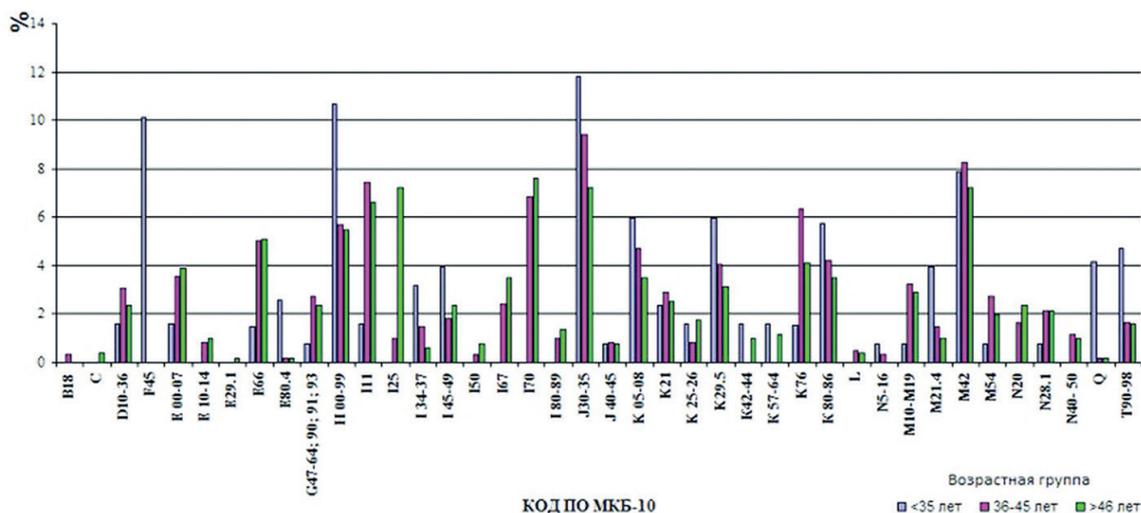


Рис. 1. Частота встречаемости кодов МКБ-10 в обследованных группах

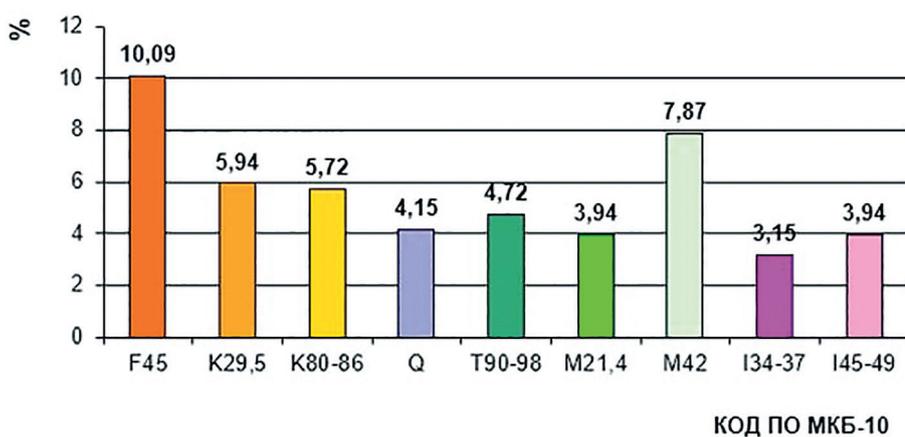


Рис. 2. Заболевания, преобладающие в группе военнослужащих в возрасте до 35 лет

В группе военнослужащих в возрасте от 36 до 45 лет преобладали заболевания, соответствующие следующим кодам МКБ-10: I11 (гипертоническая болезнь) – 7,46%; I70 (атеросклероз аорты) – 6,81%, M42 (дорсопатии) – 8,27%; M10-19 (артрозы) – 3,24%; E66 (ожирение) – 5,02%; E00-07 (болезни щитовидной железы) – 3,57%; K29.5 (хронический гастрит) – 4,05%; K76 (жировая дегенерация печени) – 6,32%; K80-86 (болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы) – 4,21% (рис. 3).

При анализе комбинаций установленных диагнозов (кодов МКБ-10) наиболее часто между собой сочетались следующие коды:

- E00-07 + E66 + I11 и/или I70 + K76 и/или K80-86 + M42 и/или M10-19 – 17,7%;
- E66 + I11 и/или I70 + K76 и/или K80-86 + M42 и/или M10-19 – 27,4%;
- E00-07 + I11 и/или I70 + K76 и/или K80-86 + M42 и/или M10-19 – 8,2%;
- I11 и/или I70 + K76 и/или K80-86 + M42 и/или M10-19 – 16,4%;
- E66 + I11 и/или I70 + K76 и/или K80-86 – 5,0%.

Таким образом, в группе освидетельствованных в возрасте от 36 до 45 лет наиболее часто встречались 5 моделей полиморбидности.

Модель 1: эндокринная (заболевания щитовидной железы) – метаболическая (ожирение) – кардиальная (болезни системы кровообращения) – гастроэнтеральная; опорно-двигательная.

Модель 2: метаболическая – кардиальная – гастроэнтеральная – опорно-двигательная.

Модель 3: эндокринная – кардиальная – гастроэнтеральная – опорно-двигательная.

Модель 4: кардиальная – гастроэнтеральная – опорно-двигательная.

Модель 5: метаболическая – кардиальная – гастроэнтеральная.

В группе освидетельствованных в возрасте от 36 до 45 лет с частотой, приближающейся к 3%, встречались коды: D10-36 (доброкачественные новообразования) – 3,08%; I67 (цереброваскулярные болезни: начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения) – 2,43%; M54 (дорсалгии) – 2,76%; G00-99 (болезни нервной системы, которые в 64,7% случаев

были представлены полиневропатией и синдромом обструктивного апноэ во сне. Сама группа этих заболеваний включала в себя коды: G25 – эссенциальный тремор, G47,3 – синдром обструктивного апноэ во сне, G56, G57, G62 – поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений, полиневропатия, K21 (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) – 2,53%.

В целом в данной группе полиморбидность встречалась у 93,5% обследованных. Индекс транснозологической полиморбидности составил 9,82 ($\sigma \pm 0,01$). Вместе с тем в этой группе появляются цереброваскулярные болезни (начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения), заболевания нервной системы (преимущественно полиневропатии), доброкачественные новообразования различных локализаций, дорсалгии, артрозы.

Появление цереброваскулярных заболеваний согласуется с наличием в данной группе гипертонической болезни и атеросклеротического поражения, дорсалгий – с процессами прогрессирования дорсопатии (частота выявления дорсопатий (8,27%) существенно не увеличилась в сравнении с возрастной группой до 35 лет (7,87%)). Развитие артроза, вероятно, обусловлено метаболической составляющей в виде ожирения (в 66,7% случаев выявлено сочетание ожирения с артрозом) вследствие избыточной нагрузки на крупные суставы нижних конечностей. С эндокринной составляющей можно

связать диагностируемый в данной группе синдром обструктивного апноэ во сне (в 75% случаев он ассоциирован с ожирением).

В группе военнослужащих в возрасте 46 лет и старше лет преобладали заболевания, соответствующие следующим кодам МКБ-10: I11 (гипертоническая болезнь) – 6,61%; I70 (атеросклероз аорты) – 7,59%; I25 (хроническая ишемическая болезнь сердца, в частности перенесенный в прошлом инфаркт миокарда) – 7,2%; I67 (цереброваскулярные болезни: начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия) – 3,5%; M42 (дорсопатии) – 7,2%; E66 (ожирение) – 5,06%; E00-07 (болезни щитовидной железы) – 3,89%; K76 (жировая дегенерация печени) – 4,09%; K80-86 (болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы) – 3,5% (рис. 4.)

При анализе комбинаций установленных диагнозов (кодов МКБ-10) наиболее часто между собой сочетались следующие коды:

- E66 + I11 и/или I70 и/или I25 + I67 + K76 и/или K80-86 + M42 и/или M10-19 – 15,2%;
- E66 + I11 и/или I70 и/или I25 + I67 + M42 и/или M10-19 – 14,6%;
- E00-07 + I11 и/или I70 и/или I25 + I67 + M42 и/или M10-19 – 12,2%;
- E66 + I11 и/или I70 и/или I25 + I67 + M42 и/или M10-19 – 6,9 %;

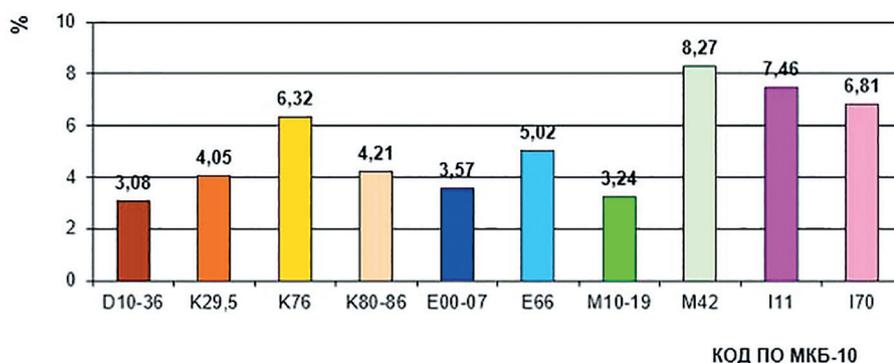


Рис. 3. Заболевания, преобладающие в группе военнослужащих в возрасте 36–45 лет

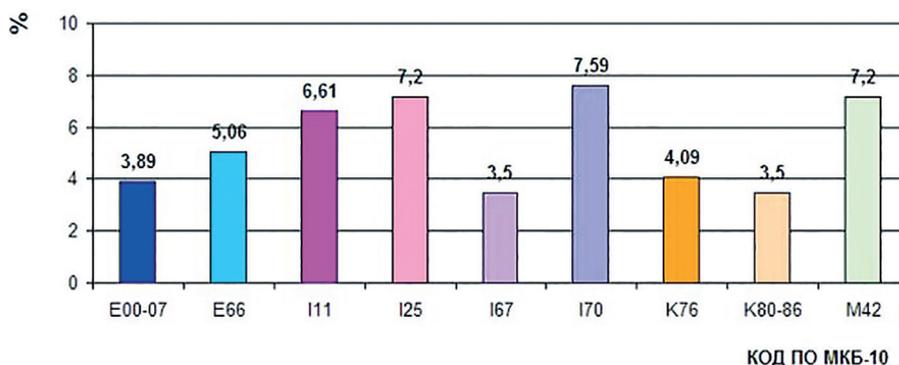


Рис. 4. Заболевания, преобладающие в группе военнослужащих в возрасте старше 46 лет

– E00-07 + E66 + I11 и/или I70 и/или I25 + I67 + K76 и/или K80-86 + M42 и/или M10-19 – 4,8%.

Таким образом, наиболее частыми моделями полиморбидности в группе освидетельствованных в возрасте старше 46 лет были 4 модели.

Модель 1: метаболическая – кардиальная – цереброваскулярная – гастроэнтеральная – опорно-двигательная.

Модель 2: метаболическая – кардиальная – цереброваскулярная – опорно-двигательная.

Модель 3: эндокринная – кардиальная – цереброваскулярная – опорно-двигательная.

Модель 4: эндокринная – метаболическая – кардиальная – цереброваскулярная – гастроэнтеральная – опорно-двигательная.

В группе освидетельствованных в возрасте 46 лет и старше лет с частотой, приближающейся к 3%, встречались коды: D10-36 (доброкачественные новообразования) – 2,33%; G00-99 (болезни нервной системы, которые в 50% случаев были представлены полиневропатией, в 14,2% случаев – синдромом обструктивного апноэ во сне, в 14,2% случаев – церебральными кистами. Сама группа этих заболеваний включала в себя коды: G25 – эссенциальный тремор, G47,3 – синдром обструктивного апноэ во сне, G56, G57, G62 – поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений, полиневропатия, G93 (церебральные кисты) – 2,33%, I45-49 (нарушения сердечного ритма и проводимости) – 2,33%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – 2,53%.

В целом в данной группе полиморбидность встречалась у 97,5% обследованных. Индекс транснозологической полиморбидности составил 12,09 ($\sigma \pm 0,01$).

В этой группе обследуемых военнослужащих отмечается появление такой группы заболеваний, как хроническая ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз), стабильное присутствие цереброваскулярных болезней (начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии), ожирение, заболевания щитовидной железы, доброкачественные новообразования.

В структуре полиморбидности в группе военнослужащих старше 46 лет отмечено появление злокачественных образований (код C – 0,39%), которые не отмечены в других возрастных группах. Вместе с тем код F45 (нейроциркуляторная астения) был присущ исключительно группе военнослужащих в возрасте младше 35 лет (10,09%).

Заболевания щитовидной железы (код E00-07) встречались во всех возрастных группах, несколько увеличиваясь с 1,57 до 3,57% в группе военнослужащих младше 35 лет и до 3,89% в группе военнослужащих в возрасте 36–45 лет и старше 46 лет. Ожирение (код E66) встречалось во всех группах с увеличением его встречаемости с 1,45 до 5,02–5,06% в старших возрастных группах.

С увеличением возраста закономерно появляются такие нозологические формы, как хроническая ише-

мическая болезнь сердца (I25): 0,97% в возрастной группе от 36 до 45 лет и 7,2% в группе старше 46 лет; гипертоническая болезнь с 1,57% в группе младше 35 лет до 7,46% в группе от 36 до 45 лет и 6,61% в группе старше 46 лет; сердечная недостаточность – 0,32% в группе от 36 до 45 лет и 0,78% в группе старше 46 лет; цереброваскулярные болезни (I67) – 2,43% в группе от 36 до 45 лет и 3,5% в группе старше 46 лет; атеросклероз (I70) с 6,81% в возрастной группе от 36 до 45 лет до 7,59% в группе старше 46 лет; болезни вен (I83, 84) с 0,97% в группе от 36 до 45 лет и до 1,36% в группе старше 46 лет. При этом вклад данных нозологий в полиморбидность с возрастом увеличивается.

Некоторые нозологические формы стабильно сохраняют вклад в полиморбидность. Так, дорсопатии (M42) составляют 8% во всех возрастных группах, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – 2,36–2,92%, хронический гастрит – 5,94–3,11%.

Для некоторых нозологических форм отмечено уменьшение их вклада в полиморбидность с увеличением возраста. В первую очередь это относится к таким кодам, как Q (врожденные аномалии (пороки развития)) – уменьшение с 4,15 до 0,19%; T90-98 (последствия травм, отравлений и других внешних воздействий) – уменьшение с 4,72 до 1,56%; I34-37 (пролапс митрального и других клапанов, соединительно-тканые дисплазии сердца) – уменьшение с 3,15 до 0,58%; M21.4 (приобретенное плоскостопие) – уменьшение с 3,94 до 0,97%; E80.4 (ферментопатические (доброкачественные) гипербилирубинемии) – уменьшение с 2,57 до 0,19% соответственно.

Таким образом, в зависимости от течения заболевания некоторые из них могут снижать (вплоть до отсутствия влияния) или увеличивать свой вклад в полиморбидность, а также оказывать на нее стабильное влияние.

Выводы

1. Полиморбидность среди военнослужащих встречается во всех возрастных группах в 40–98% случаев, увеличиваясь с возрастом.

2. Для каждой возрастной группы военнослужащих формируются свойственные ей модели полиморбидности.

3. Полиморбидность в возрастной группе военнослужащих до 35 лет характеризуется как функциональными нарушениями системы кровообращения (нейроциркуляторная астения) и органов пищеварения (дискинезии желчевыводящих путей), так и наличием органической патологии системы кровообращения (врожденные аномалии (пороки развития), пролапс митрального и других клапанов), органов пищеварения (хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и костно-мышечной системы (плоскостопие, дорсопатии).

4. В возрастной группе военнослужащих от 35 до 45 лет в 93,5% случаев все модели полиморбидности характеризуются наличием кардиальной и гастроэнтеральной составляющей, в 80% – опор-

но-двигательной составляющей, в 60% – метаболической составляющей, в 40% – эндокринной составляющей.

5. В возрастной группе военнослужащих старше 46 лет у 97,5% освидетельствованных все модели полиморбидности характеризуются наличием кардиальной, цереброваскулярной и опорно-двигательной составляющей, в 75% – метаболической составляющей, в 50% – эндокринной составляющей.

Литература

1. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность и старение / Л.Б. Лазебник // Новости мед. и фармац. – 2007. – № 1. – С. 205.
2. Лазебник, Л.Б. Семантические трудности при полиморбидности / Л.Б. Лазебник, Л.И. Ефремов, Ю.В. Конев // Клини. геронтология. – 2015. – № 3–4. – С. 44–46.
3. Лазебник, Л.Б. Формирование полиморбидности в социуме / Л.Б. Лазебник // Клини. геронтология. – 2015. – № 3–4. – С. 3–7.
4. Международная классификация болезней МКБ-10. – М.: Медицина, 1998. – 924 с.
5. Митрофанов, И.М. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней / И.М. Митрофанов [и др.] // Клини. мед. – 2013. – № 6. – С. 26–29.
6. Николаев, Ю.А. Транссистемные полиморбидные состояния и их связь с социальным статусом пациентов терапевтической клиники / Ю.А. Николаев [и др.] // Росс. мед. журн. – 2016. – № 22 (2). – С. 60–65.
7. Приказ Минздрава РФ от 27.05.1997 № 170 (ред. от 12.01.1998) «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра» (вместе с «Планом основных мероприятий по переходу органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на МКБ-X на 1997–1998 годы», «Программой обучающего центра по внедрению международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра») // Здравоохранение. – 1997. – № 7. – С. 3–14.
8. Федеральный закон от 28.03.1998 г. № 53-ФЗ (ред. от 29.05.2019 г.) «О воинской обязанности и военной службе» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2019 г.). – М.: Омега-Л, 2019. – 64 с.
9. Cassell, A. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study / A. Cassell [et al.] // British Journal of General Practice. – 2018. – № 4. – P. 245–251.
10. Fortin, M. Systematic Review of Prevalence Studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology / M. Fortin [et al.] // Ann. Fam. Med. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 142–151.
11. Ritchie, C. Health care quality and multimorbidity: the jury is still out / C. Ritchie // Med. Care. – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 477–479.
12. Willadsen, T.G. Multimorbidity and mortality: A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study / T.G. Willadsen [et al.] // Journal of Comorbidity. – 2018. – Vol. 8. – P. 9.

S.V. Voronin

Prevalence and features of polymorbidity of servicemen of different age groups according to the results of their medical examination to determine the category of fitness for military service

Abstract. *The prevalence of polymorbidity and its features in military personnel of various age groups was studied. It has been established that polymorbidity during medical examinations of military personnel occurs in all age groups, increasing with age. For each age group of military personnel, its characteristic polymorbidity models are formed. So, in the age group up to 35 years, polymorbidity occurs in one third of the examined and is characterized by both functional disorders of the circulatory system and digestive organs, and the presence of organic pathology of the circulatory system (congenital malformations (developmental defects), mitral and other valve prolapse), digestive organs (chronic gastritis, gastroesophageal reflux disease) and the musculoskeletal system (flat feet, dorsopathies). At the age of 35 to 45 years, polymorbidity occurs in 93,5% of those examined and is characterized by the presence of a cardiac and gastroenteric component in all polymorbidity models, in 80% of the models – the musculoskeletal component, in 60% – the metabolic component, in 40% – the endocrine component. Polymorbidity occurs in 97,5% of those examined over the age of 46 years and is characterized by the presence in all models of polymorbidity of the cardiac, cerebrovascular and musculoskeletal component, in 75% of the models – the metabolic component, in 50% – the endocrine component.*

Key words: *comorbidity, multimorbidity, polymorbidity, polyopathies, polymorbidity index, combined diseases, transnosological polymorbidity, medical examination.*

Контактный телефон: 8-921-345-04-09; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, В.В. Иванов,
М.А. Журкин, Б.А. Чумак, А.В. Николаев,
Ю.В. Рудаков, К.В. Асямов, А.Б. Богомолов,
А.А. Чугунов, О.А. Мальцева

Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проблема внебольничных пневмоний является одной из самых актуальных для военной медицины. Актуальность внебольничной пневмонии определяется высоким уровнем заболеваемости военнослужащих по призыву, тяжестью клинического течения, наличием тяжелых осложнений, длительностью трудопотери, склонностью к эпидемическому распространению, угрозой летальных исходов. Требуется совершенствование лабораторных методов исследования с внедрением экспресс-методов верификации бактериальных и вирусных агентов, определение особенностей клинической картины вирусно-бактериальных пневмоний, а также обоснование включения в схему этиотропного лечения противовирусных средств. Разработан расширенный комплекс микробиологической диагностики пневмоний, сочетающий классические бактериологические методики с экспресс-методиками (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, иммунохроматография), что позволило определять в короткие сроки помимо агентов бактериальной природы атипичные возбудители и вирусы. С помощью этих методик установлена современная этиологическая структура внебольничной пневмонии у военнослужащих, выявлено преобладание вирусно-бактериальных пневмоний. Среди вирусов установлено лидерство аденовирусной инфекции, показаны клинико-лабораторные особенности заболевания в зависимости от выявленных возбудителей, обоснована целесообразность дополнительного назначения противовирусных средств помимо антибиотиков в комплексной терапии вирусно-бактериальной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, тяжелая вирусно-бактериальная пневмония, иммунохроматографические тесты, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, вирусы, противовирусная терапия.

Введение. На сегодняшний момент заболевания органов дыхания являются одной из самых актуальных проблем медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ). Традиционно подъем заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями, бронхитами и пневмониями связан с сезонными и климатическими факторами, с периодами и особенностями воинской службы (адаптация новобранцев, военно-профессиональные и экологические воздействия и др.) [1–3, 19, 20, 25].

Военная служба всегда сопровождается высоким психоэмоциональным напряжением, интенсивными физическими нагрузками и различными стрессогенными ситуациями, что создает предпосылки к формированию у военнослужащих, особенно молодого пополнения, синдрома хронического адаптационного перенапряжения, проявляющегося нарушениями энергетического и метаболического обмена веществ организма, истощением антиоксидантной системы и дисбалансом всех звеньев иммунной системы [24]. В результате возрастает риск повышения заболеваемости инфекциями респираторного тракта. Кроме того, эпидемическому распространению инфекции верхних и нижних дыхательных путей способствует казарменный тип размещения личного состава [3, 9, 17–18, 20, 25].

Среди заболеваний нижних дыхательных путей острый бронхит и внебольничная пневмония (ВП) в человеческом сообществе едва ли не самые распространенные нозологические формы инфекционной природы [5, 6, 15, 16, 17, 20, 21, 23, 24]. В настоящее время ВП выступает в качестве наиболее частой причины смертности, причем в любом возрасте и независимо от климато-географического региона России [1–2, 3, 6, 7, 9, 11, 17, 18, 27–32].

Известно, что летальность при ВП в РФ не превышает 0,0005 – 0,001%, однако в РФ у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний она составляет 1–3%, а при тяжелой ВП достигает 10%, что определяет настоятельную необходимость изучения причин развития и особенностей течения ВП вообще и тяжелых ВП в частности [1–3, 5, 9, 11, 12, 14, 26, 28–32].

Цель исследования. Определить современную этиологическую структуру и клинико-лабораторные особенности ВП у военнослужащих в осенне-зимний период для совершенствования вопросов лечения и профилактики заболевания.

Материалы и методы. В осенне-зимний период с октября 2013 г. по май 2015 г. на фоне сезонного

подъема острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) были обследованы 50 военнослужащих Западного военного округа, страдающих тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП). Лечение проводилось в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и в пульмонологическом отделении 442-го Окружного военно-клинического госпиталя им. З.П. Соловьева. В исследование включались только лица мужского пола в возрасте 18–25 лет, проживающие в казарменных условиях, без сопутствующих хронических заболеваний. Всем пациентам при поступлении, через 7 дней лечения и перед выпиской из стационара выполнялись следующие лабораторные исследования: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий билирубин, аспартаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), фибриноген, С-реактивный белок, креатинфосфокиназа миокардиальная-фракция (КФК-МВ)). Исследование общеклинического и биохимического анализов крови проводилось согласно существующим стандартам. Забор венозной крови производился из локтевой вены в первые часы от момента поступления пациента в лечебное учреждение и в динамике на 6-е и 12-е сутки пребывания в стационаре, а также при необходимости. Исследование выполнялось на аппарате «Sysmex KX21N» (Япония) [25].

Для этиологической расшифровки возбудителей ВП одновременно применяли 4 методики исследования:

Бактериологический посев мокроты или промывных вод бронхов. Из полученной мокроты приготавливался мазок, который окрашивался по Грамму, проводилась его световая микроскопия. Исследование осуществлялось с использованием количественной методики, позволяющей определять число микробных клеток в 1 мл исследуемого материала. Диагностическим считались титры 10^6 для мокроты и 10^4 для промывных вод бронхов, при наличии которых выделенный возбудитель расценивался как причинно-значимый. Параллельно проводилось определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам (диско-диффузионная методика) [3].

2. Полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) мокроты и плазмы крови для обнаружения РНК/ДНК вирусов, бактерий, атипичных патогенов [3].

3. Иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови для обнаружения иммуноглобулинов класса М и G к вирусам и атипичным патогенам [9].

4. Иммунохроматографические тесты (ИХТ) мокроты (носоглоточного аспирата) для обнаружения антигенов вирусов гриппа А и В, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов [11].

Для ПЦР использовали тест-системы производства Центрального научного исследовательского института Роспотребнадзора с применением ПЦР-оборудования: многоканального амплификатора «Терцик», детектирующего амплификатора «ДТ-322», системы для гель-электрофореза, флуоресцентного ПЦР-детектора

«Джин-4» общества с ограниченной ответственностью «ДНК-Технологии» (Москва).

Для ИФА применяли тест-системы «NovaТес» (Германия) и «Вектор-Бест» (Новосибирск). Результаты ПЦР и ИФА получали через 5–8 ч.

Для ИХТ использовали тест-системы «Novamed АденоСтик» (респираторный), «BinaxNOW® Influenza A&B» (Грипп А и В), «Binax NOW®RSV».

Средний возраст пациентов, страдающих тяжелой ВП, составил $20,3 \pm 0,4$ года. Все больные не имели дефицита массы тела, хронических заболеваний внутренних органов и в большинстве своем не отмечали вредных привычек. Обращает на себя внимание факт поздней госпитализации военнослужащих в среднем на $5,5 \pm 2,8$ сутки от начала заболевания, что обуславливало развитие тяжелых форм пневмонии. По нашему мнению, задержка поступления пациентов на этапы специализированной медицинской помощи была связана с поздним обращением к врачу и неэффективным амбулаторным лечением в медицинском пункте части.

Рентгенография органов грудной полости для верификации диагноза выполнялась всем пациентам при поступлении в лечебное учреждение, через 7 и 14 дней лечения, а далее каждые 5–7 суток до полного разрешения пневмонии. Для полноценной рентгенологической картины и оценки объема и характера поражения легочной ткани выполнялась спиральная компьютерная томография [10]. Выписка больных определялась не только клинико-рентгенологическим выздоровлением, но и нормализацией лабораторных данных, проведением реабилитационных мероприятий и военно-врачебной экспертизы. Рентгенографическое исследование в прямой проекции проводили на передвижных рентгеновских аппаратах «Mobilet-Plus» фирмы «Siemens» (Германия) в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в последующем – в рентгеновских кабинетах клиник. Установлено, что в 78% случаев при ТВП наблюдались двусторонние поражения легочной ткани, в 46% случаев из которых воспалительная инфильтрация носила тотальный характер (табл. 1).

При поступлении в лечебное учреждение степень тяжести основного заболевания у всех пациентов оценивалась по шкале «SMRT-CO» [1, 2, 4, 9, 11, 14]. С помощью данной шкалы определяли степень тяжести основного заболевания и соответственно место размещения больного: общее отделение или ОРИТ. Также пациентам, страдающим ТВП, независимо от

Таблица 1
Рентгенологическая характеристика больных ТВП, абс. (%)

Показатель	Количество больных
Одностороннее поражение легочной ткани	11 (22)
Двустороннее поражение легочной ткани:	39 (78)
– субтотальное поражение легочной ткани	21 (54)
– тотальное поражение легочной ткани	18 (46)

инфекционного агента выполнялись курсы вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку пульмонологом аппаратом «ВКВ-01» [7, 8].

Выявлено, что 17 (45%) пациентов, страдающих внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией (ВБП), на протяжении $8,3 \pm 5,2$ суток находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При внебольничной бактериальной пневмонии (БП) количество больных на ИВЛ не превышало 13%. У 2 больных с крайне тяжелым течением ВБП искусственная вентиляция легких была неэффективной. Для предотвращения летального исхода впервые в лечебных организациях МО РФ успешно была применена методика экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Это так называемые «искусственные легкие», позволившие спасти данных военнослужащих и показавшие свою эффективность при терминальных формах дыхательной недостаточности (табл. 2).

Таблица 2

Применение ИВЛ и ЭКМО у больных ТВП различной этиологии, абс. (%)

Показатель	ВБП, n=38	БП, n=12
ИВЛ	17 (45)*	2 (13)
Продолжительность ИВЛ, дни	$8,3 \pm 5,2^*$	$6,1 \pm 0,2$
Количество трахеостомий	10 (26)*	2 (13)
ЭКМО	2 (5)*	0

Примечание: * – $p < 0,05$.

При первичном осмотре врача и в последующем обследованным больным ежедневно проводилась оценка сатурации крови кислородом с помощью пульсоксиметрии. Кроме того, использовали спирометрию, которая проводилась при поступлении в лечебное учреждение и перед выпиской из стационара.

Для статистической обработки результатов, полученных при обследовании пациентов, была создана электронная база данных с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 и «Statistica» ver. 7.0. Install Shield Software Corporation (Соединенные Штаты Америки) и представлением данных в виде средних значений и стандартной ошибки ($M \pm m$). Проверка однородности групп проводилась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В 2,5% случаев с помощью бактериологического анализа мокроты был обнаружен пневмококк, в 7,6% случаев – золотистый стафилококк, в 7,8% случаев – *Kl. Pneumoniae*. Кроме того, при посеве в 5,1% случаев была выявлена *Ps. Aeruginosae*. В 15,3% случаев удалось определить такой грозный возбудитель, как *A. Baumannii*. Часто высевались условно-патогенные микроорганизмы: *S. Miridians* – в 69,8% случаев, *C. Albicans* – в 46,1% случаев, что вызывало заблуждения и некоторые затруднения при определении истинного возбудителя (табл. 3).

При исследовании мокроты с помощью ПЦР были верифицированы следующие микроорганизмы бактериальной природы: *S. Pneumoniae* – 35,8%, *H. Influenzae* – 12,8%, *S. Aureus* – 8,1%. Обнаружены и атипичные возбудители: *M. Pneumoniae* – 20,5%, *Cl. Pneumoniae* – 5,1%. Вирусные агенты в 30,7% случаев были представлены аденовирусами, в 16,1% – вирусом гриппа А, в 4,5% – вирусом гриппа В, в 7,8% случаев – респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ).

Результаты ИФА позволили идентифицировать аденовирусную инфекцию почти у 60% больных, РСВ-инфекцию – у 55,3%, грипп А – у 23,6%, микоплазменную и хламидийную инфекции – у 25,6 и 10,2% соответственно. При проведении ИХТ аденовирусы

Таблица 3

Этиологическая характеристика инфекционных агентов у больных ТВП, %

Возбудитель	Посев мокроты	ПЦР мокроты	ПЦР плазмы крови	ИФА сыворотки крови	ИХТ
Аденовирусы	X	30,7	10,2	58,9	12,8
Вирус гриппа А	X	16,1	2,5	23,6	6,5
Вирус гриппа В	X	4,5	0	3,1	3,6
РСВ	X	7,8	0	55,3	4,5
<i>S. Pneumoniae</i>	2,5	35,8	12,8	X	X
<i>H. Influenza</i>	0	12,8	5,1	X	X
<i>M. Pneumoniae</i>	X	20,5	10,2	25,6	X
<i>Cl. Pneumoniae</i>	X	5,1	10,2	10,2	X
<i>Kl. Pneumoniae</i>	7,8	X	X	X	X
<i>S. Aureus</i>	7,6	8,1	0	X	X
<i>A. Baumannii</i>	15,3	X	X	X	X
<i>L. Pneumoniae</i>	X	0	0	X	X
<i>Ps. Aeruginosae</i>	5,1	17,9	2,5	X	X
<i>C. Albicans</i>	46,1	X	X	X	X
<i>S. Viridians</i>	69,2	X	X	X	X

Примечание: X – исследование в отношении данного возбудителя не проводилось.

были обнаружены лишь у 12,8%, РСВ – у 4,5%, вирус гриппа А и В – у 10% больных. Удалось установить наиболее часто встречающиеся сочетания возбудителей ВП (табл. 4).

Таблица 4

Наиболее частые сочетания возбудителей у больных ТВП, %

Возбудитель	Посев мокроты + ПЦР мокроты + ПЦР плазмы крови + ИФА сыворотки крови + ИХТ мокроты
Аденовирусы + S. Pneumoniae	22
Аденовирусы + M. Pneumoniae	24
Аденовирусы + РСВ + др. бактерии	18

Одновременное применение классической бактериологической методики исследования и трех современных экспресс-методик ПЦР, ИФА и иммунохроматографии (ИХ) позволило выявить широкий спектр разнообразных возбудителей при тяжелой пневмонии:

- возбудители бактериальной природы: пневмококки – у 24,1% больных, гемофильная палочка – у 8,3 % больных, золотистый стафилококк – у 6,5%, клебсиелла – у 3,7% больных; синегнойная палочка – в 7,4% случаев, акинетобактерия Бауманни – в 5,6% случаев;

- из атипичных возбудителей: микоплазма – в 21,3 % случаев, хламидии – в 10,2 % случаев;

- из агентов вирусной природы: у 51,9% больных – аденовирусы, у 34,3% – РСВ, у 16,7% – вирус гриппа А, у 2,8% больных – вирус гриппа В.

Таким образом, в 75% случаев ТВП имела место смешанная вирусно-бактериальная этиология.

Применение экспресс-методик этиологической диагностики позволило верифицировать возбудителей в течение первых суток от момента поступления пациентов в лечебное учреждение. Такая современная микробиологическая диагностика позволяет своевременно скорректировать эмпирическую терапию.

Все вышеописанные современные экспресс-методики диагностики не отменяют применение классического бактериологического посева мокроты для выявления инфекционных агентов. Это обусловлено тем, что, несмотря на замедленные сроки получения результатов посева (не ранее 3–5 суток) после отправки материала в лабораторию, посев мокроты позволяет определять возбудителей, для которых экспресс-системы пока не разработаны (*Kl. Pneumoniae*, *A. Baumannii* и др.).

Среди экспресс-методик диагностики, использованных нами, ИХ является самой оперативной методикой, позволяющей установить результат в течение 15 мин и доступной даже для среднего медицинского персонала. При анализе результатов, полученных с помощью ИХ, у обследованных больных не всегда удавалось обнаружить вирусные агенты, которые вы-

являлись с помощью ПЦР мокроты и ИФА сыворотки крови у этих же больных. Однако в определенных случаях это единственная методика, позволяющая выявить наличие вирусного агента в мокроте в течение 15 минут, что делает возможным назначение дополнительной противовирусной терапии без каких-либо промедлений и задержек при поступлении больного в лечебное отделение. Данную методику целесообразно внедрить в практику отечественного здравоохранения.

После проведенной этиологической диагностики у всех обследованных больных была проанализирована клиническая картина в зависимости от выявленных возбудителей с учетом наличия вирусного и бактериального компонента и степени тяжести заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Длительность синдромов и симптомов у больных ТВП различной этиологии, дни (M±m)

Показатель	ВБП, n=38	БП, n=12
Проявление СОИИ	11,5±1,4*	8,8±1,8
Одышка	9,0±4,4*	7,3±2,9
Влажный кашель	11,3±1,5*	9,2±1,8
Сухой кашель	7,9±1,2	8,8±0,9
Влажные хрипы	9,1±2,4	8,2±2,7
Сухие хрипы	5,6±1,3	6,5±1,8

Примечание: * – p < 0,05.

Так, синдром общей инфекционной интоксикации (СОИИ) у больных ТВП вирусной и бактериальной этиологии длился в среднем на 3 дня больше среди пациентов с вирусно-бактериальной ВП. Кроме того, у обследуемых больных этой группы были выявлены значимые различия в длительности сохранения одышки и влажного кашля, которые составили в среднем 9±4,4 и 11,3±1,5 дня соответственно.

К наиболее частым осложнениям ТВП относились острая дыхательная недостаточность (ОДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), парапневмонический плеврит, инфекционно-токсический миокардит, нефропатия.

При этом в группе ВБП осложнения наблюдались у 35 (92%) больных, у 17 (56%) из которых наблюдалось одновременное сочетание четырех осложнений – ОДН, ОРДС, парапневмонического плеврита и инфекционно-токсического миокардита, что значительно усугубляло состояние больных и требовало помимо длительного курса антибактериальной терапии дополнительных патогенетических мероприятий для купирования жизнеугрожающих состояний.

Количество осложнений в группе БП наблюдалось также у 10 (83%) больных. Однако в отличие от пациентов ВБП у них имелось преимущественно по одному осложнению у 5 (42%) пациентов, и лишь у 1 больного наблюдалось сочетание трех осложнений одновременно (табл. 6).

Таблица 6
Частота выявленных осложнений у пациентов, страдающих ТВП, абс. (%)

Осложнение	ВБП, n=38	БП, n=12
ОДН	8 (21)	4 (34)
Парапневмонический плеврит	6 (16)	1 (8)
ОРДС	12 (31)	2 (17)
Инфекционно-токсический миокардит	6 (16)	2 (17)
Нефропатия	3 (8)	1 (8)
Осложнения отсутствуют	3 (8)	2 (16)

При поступлении и на 6-е сутки лечения у больных типичной БП наблюдался закономерный лейкоцитоз ($15,8 \pm 5,8 \times 10^9/\text{л}$ и $10,4 \pm 3,69 \times 10^9/\text{л}$), а в группе ВБП, наоборот, уровень лейкоцитов был в пределах нормы ($8,1 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$ и $6,1 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), причем у 25-30% больных ВБП была отмечена тенденция к снижению лейкоцитов.

Отсутствие лейкоцитоза, а в ряде случаев лейкопении, у пациентов в группе ВБП объяснялось наличием доказанного вирусного компонента и его влиянием на основные показатели периферической крови. Такие же различия между группами были выявлены со стороны уровня палочкоядерных нейтрофилов.

Кроме того, в группе ВБП при поступлении на 6-е и 12-е сутки стационарного лечения наблюдался существенный лимфоцитоз в отличие от показателей в группе БП. Уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у пациентов, страдающих ВБП, в сравниваемых контрольных точках был значимо выше, что свидетельствовало о более выраженном и длительном воспалительном процессе у больных пневмонией со смешанной флорой возбудителей (табл. 7).

Результаты биохимического анализа крови при поступлении в стационар и в динамике на 6-е сутки лечения свидетельствовали о существенно более высокой ферментемии у пациентов в группе ВБП (КФК-МВ, АСТ, АЛТ) в сравнении с группой БП (табл. 8).

Динамика величин острофазовых показателей в исследованных группах представлена в таблице 9.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении острофазовых показателей в группах ВБП и БП в начальном периоде болезни. Однако у пациентов, страдающих ВБП, уровень фибриногена при поступлении составил $5,8 \pm 0,6$ г/л, а у страдающих БП был существенно ниже – $4,8 \pm 0,3$ г/л. Далее в динамике развития заболевания показатели фибриногена в сравниваемых группах существенно не отличались.

Уровень СРБ при поступлении, а также на 6-е сутки лечения был существенно выше в группе ВБП ($50,4 \pm 15,7$ и $26,5 \pm 7,8$ мг/л), чем в группе БП ($33,5 \pm 11,3$ и $15,5 \pm 6,2$ мг/л).

Пульсоксиметрия проводилась всем пациентам ежедневно с момента поступления в стационар (табл. 10).

Представленные результаты свидетельствуют об исходно более низкой сатурации у больных, страдающих ТВБП, в сравнении с пациентами БП, а также торпидной нормализации данного показателя в группе больных вирусной этиологии.

Всем больным ТВП с первых дней назначалась антибактериальная терапия в соответствии с методическими рекомендациями [4, 5, 14]. При ее неэффективности и при получении результатов микробиологического анализа она корректировалась в соответствии с выявленной флорой.

При выявлении вирусных агентов в этиотропную терапию включались противовирусные препараты прямого действия: осельтамивир, умифеновир, рибавирин. При верификации вирусов гриппа А и В

Таблица 7
Динамика показателей общего клинического анализа крови больных ТВП различной этиологии, $M \pm m$

Показатель	ВБП, n=38			БП, n=12		
	при поступлении	на 6-й день	на 12-й день	при поступлении	на 6-й день	на 12-й день
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,7 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,2$
Гемоглобин, г/л	$136,0 \pm 2,7$	$137,4 \pm 2,6$	$135,8 \pm 1,6$	$134,1 \pm 4,9$	$135,2 \pm 5,7$	$136,0 \pm 3,2$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$8,1 \pm 5,2^*$	$6,1 \pm 2,5^*$	$5,4 \pm 0,3$	$15,8 \pm 5,8$	$10,4 \pm 3,69$	$6,7 \pm 2,0$
П/я нейтрофилы, %	$2,2 \pm 1,2^*$	$2,5 \pm 0,9^*$	$1,7 \pm 0,7$	$8,2 \pm 3,6$	$4,6 \pm 1,0$	$2,1 \pm 1,2$
С/я нейтрофилы, %	$65,9 \pm 1,67$	$66,7 \pm 1,16$	$65,6 \pm 2,07$	$62,3 \pm 2,07$	$64,1 \pm 2,8$	$68,6 \pm 1,97$
Эозинофилы, %	$0,74 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,16$	$1,32 \pm 0,63$	$0,75 \pm 0,25$	$1,62 \pm 0,65$	$1,12 \pm 0,29$
Базофилы, %	$1,16 \pm 0,14$	$1,29 \pm 0,13$	$1,12 \pm 0,12$	$0,87 \pm 0,22$	$1,12 \pm 0,12$	$1,62 \pm 0,53$
Лимфоциты, %	$28,6 \pm 6,3^*$	$25,3 \pm 5,4^*$	$18,7 \pm 5,1^*$	$13,2 \pm 4,8$	$14,2 \pm 5,6$	$13,8 \pm 4,9$
Моноциты, %	$3,3 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,8$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$275,1 \pm 17,3$	$265,0 \pm 14,6$	$257,9 \pm 5,8$	$264,5 \pm 20,4$	$294,8 \pm 17,5$	$314,1 \pm 18,3$
СОЭ, мм/час	$23,5 \pm 2,1^*$	$20,0 \pm 6,6^*$	$17,2 \pm 6,8^*$	$18,1 \pm 6,4$	$17,9 \pm 1,8$	$10,0 \pm 1,1$

Примечание: * – различие между группами ВБП и БП в соответствующие сроки лечения, $p < 0,05$.

Таблица 8

Динамика показателей биохимического анализа крови больных ТВП различной этиологии, $M \pm m$

Показатель	ВБП, n=38			БП, n=12		
	при поступлении	на 6 день	на 12 день	при поступлении	на 6 день	на 12 день
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,2	4,8±0,2	5,1±0,1	5,1±0,2	5,2±0,2	4,9±0,1
Билирубин, мкмоль/л	9,3±0,5	7,9±0,6	8,8±0,5	9,7±1,9	6,3±1,2	7,7±0,8
КФК-МВ, МЕ/л	37,4±4,7*	45,1±5,1*	18,6±1,9	27,2±6,5	24,7±4,9	14,5±4,3
Креатинин, кмоль/л	79,4±2,7	78,8±1,5	77,6±2,7	87,3±5,7	82,1±2,6	84,0±2,1
АСТ, МЕ/л	59,1±8,7*	63,8±9,5*	26,5±2,2	24,2±5,2	22,1±7,1	24,0±4,9
АЛТ, МЕ/л	61,9±7,6*	62,9±17,3*	36,9±5,7	33,5±6,6	30,2±5,1	28,7±5,7

Примечание: * – различие между группами ВБП и БП в соответствующие сроки лечения, $p < 0,05$.

Таблица 9

Динамика острофазовых показателей крови больных ВП различной этиологии, $M \pm m$

Показатель	Референтные значения	ВБП, n=38	БП, n=12
Фибриноген при поступлении, г/л	2–4	5,8±0,6*	4,8±0,3
Фибриноген на 6-й день, Г/л	2–4	4,8±0,6	4,9±0,5
Фибриноген на 12-й день, г/л	2–4	4,3±0,8	4,0±0,5
СРБ при поступлении, мг/л	до 5	50,4±15,7*	33,5±11,3
СРБ на 6-й день, мг/л	до 5	26,5±7,8*	15,5±6,2
СРБ на 12-й день, мг/л	до 5	10,4±3,1	9,8±3,7

Примечание: * – различие между группами ВБП и БП в соответствующие сроки лечения, $p < 0,05$.

Таблица 10

Оценка сатурации кислорода SpO_2 , крови в динамике заболевания у больных ВП различной этиологии, % ($M \pm m$)

Показатель	Референтные значения	ВБП, n=38	БП, n=12
При поступлении	95 и выше	86,7±4,6*	91,9±5,5
Через 24 ч	95 и выше	88,4±4,8*	93,2±4,5
Через 48 ч	95 и выше	92,5±2,3*	96,1±2,5

Примечание: * – $p < 0,05$.

применялся осельтамивир 150 мг в сутки в течение 5–7 дней. В случаях выявления РСВ и аденовирусов применялись умифеновир 800 мг в сутки или рибавирин 800 мг в сутки в течение 3–5 дней. Назначение противовирусных препаратов в первые 48 ч от момента поступления больного приводило к контролируемому и прогнозируемому течению ТВП, а при более позднем назначении (в силу объективных причин, связанных с задержкой госпитализации) удавалось выявить положительную динамику в клинической и рентгенологической картине у тяжелых больных существенно позже, в том числе из-за искусственной вентиляции легких в ОРИТ на фоне крайне тяжёлого течения болезни.

Рентгенологическое разрешение инфильтративных изменений у военнослужащих, страдающих тяжелой ВБП, наступило позже в среднем на 4–5 суток в сравнении с пациентами, переносящими тяжелую БП, что, несомненно, удлиняло и сроки пребывания в стационаре (рис.)

Полученные данные свидетельствовали об отягчающем многообразном влиянии смешанной вирусно-бактериальной микрофлоры на патогенез, клиническую картину и динамику течения ВП. С целью ранней верификации возбудителей внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной природы для назначения адресной этиотропной терапии целесообразно внедрение современных методов этиологической диагностики, а именно ПРЦ мокроты и ИФА плазмы крови в военно-медицинских организациях МО РФ. При отсутствии возможности этиологической расшифровки возбудителей внебольничной пневмонии необходимо учитывать полученные нами данные об участии вирусных агентов в этиологии современной пневмонии, что является основанием для назначения эмпирической противовирусной терапии (в зависимости от эпидемиологической обстановки в регионе). Раннее назначение противовирусной терапии позволит снизить риск развития осложнений и сроки пребывания в стационаре.

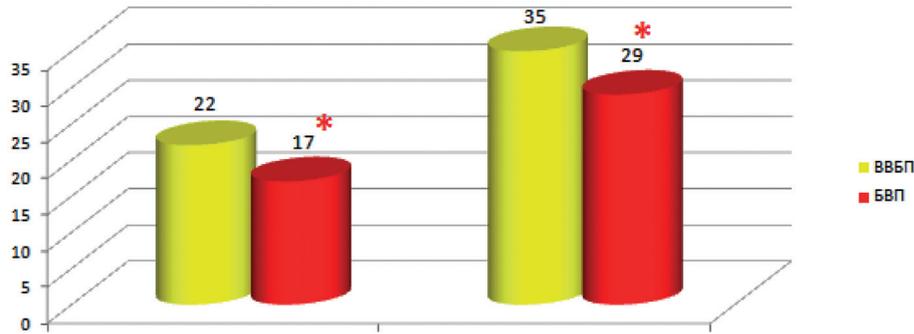


Рис. Сроки разрешения инфильтративных изменений и длительность лечения военнослужащих, страдающих тяжелой ВБП, * – $p < 0,05$

Выводы

1. Применение современных методик этиологической диагностики ВП, таких как ПЦР и ИФА, позволяет выявить у военнослужащих в ранние сроки заболевания широкий спектр возбудителей пневмонии, в том числе вирусы и трудно культивируемые атипичные возбудители.

2. Этиологическая структура возбудителей ТВП у обследованных военнослужащих в осенне-зимний период 2013–2015 г. в 75% случаев представлена сочетанием вирусной и бактериальной флоры и лишь в 25% случаев – различными бактериальными агентами. Наиболее значимыми бактериальными возбудителями ТВП остаются по-прежнему *S. Pneumonia* – 35,8%, среди атипичных возбудителей – *M. Pneumonia* (25,6%), среди вирусных агентов – аденовирусы (58,9%), РСВ – 55,3%, вирус гриппа А – 23,6%.

3. Ведущими этиологическими агентами смешанной вирусно-бактериальной пневмонии в осенне-зимний период 2013–2015 г. было сочетание аденовирусов с *M. Pneumonia* в 24% случаев; аденовирусов с *S. Pneumonia* в 22% случаев, вирусы гриппа А, В, аденовирусы в комбинации с различными бактериальными агентами в 23–30% случаев.

4. Клиническое течение тяжелой ВБП по сравнению с пациентами, страдающими типичной БП, имело свои существенные особенности в виде более длительного лихорадочного периода и синдрома общей интоксикации, явлений дыхательной и сердечной недостаточности с нарушениями вентиляционной функции легких и гемодинамики, большим объемом воспалительной инфильтрации в легких, выраженными нарушениями биохимического гомеостаза и сопровождалось более частым развитием острых жизнеугрожающих осложнений: ОРДС, плевритов, инфекционно-токсических миокардитов и нефритов.

5. Обнаруженные особенности этиологической структуры возбудителей внебольничных вирусно-бактериальных пневмоний тяжелого течения у военнослужащих требуют назначать своевременную стартовую антибактериальную терапию в комбинации с противовирусными препаратами, эффективными в отношении выявленных вирусных агентов.

Литература

1. Диагностика, лечение и профилактика внебольничных пневмоний тяжелого течения у военнослужащих: методические рекомендации / Н.Н. Рыжман [и др.]. – СПб.: ВМА, 2014. – 60 с.
2. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих: методические указания / Ю.В. Овчинников [и др.]. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2016. – 58 с.
3. Жданов, К.В. Профилактика, диагностика и лечение острых респираторных заболеваний и гриппа / К.В. Жданов [и др.] // Указания по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в ВС РФ. – М.: МО РФ ГВМУ, 2013. – 64 с.
4. Зайцев, А.А. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста / А.А. Зайцев, Ю.В. Овчинников, С.В. Чернов // Воен.-мед. журн. – 2014. – Т. 24. – С. 31–34.
5. Зайцев, А.А. Острый бронхит / А.А. Зайцев [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 14. – С. 92–97.
6. Зайцев, А.А. Острый бронхит: практ. пособ. для врачей / А.А. Зайцев М.А. Харитонов, В.В. Иванов. – М., 2016. – 41 с.
7. Иванов, В.В. Лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии / В.В. Иванов [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 187–195.
8. Иванов, В.В. Применение вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии / В.В. Иванов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 72–78.
9. Иванов, В.В. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих / В.В. Иванов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 1 (49). – С. 146–152.
10. Иванов, В.В. Новые подходы к применению спиральной компьютерной томографии у военнослужащих с внебольничной пневмонией тяжелого течения / В.В. Иванов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 114–118.
11. Иванов, В.В. Клинический случай сочетания тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких у военнослужащего / В.В. Иванов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2015. – Т. 336, № 5. – С. 53–56.
12. Иванов, В.В. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и диссеминированного заболевания легких / В.В. Иванов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 113–117.
13. Кучмин, А.Н. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ: метод. указания / А.Н. Кучмин, В.Г. Акимкин, А.И. Синопальников. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. – 66 с.

14. Казанцев, А.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей / А.П. Казанцев, В.А. Казанцев. – М.: Мед. информ. аг-во, 2013. – 496 с.
15. Казанцев, В.А. Инфекция нижних дыхательных путей: парадигма рациональной терапии / В.А. Казанцев // Consilium Medicum. – 2013. – № 11. – С. 28–32.
16. Казанцев, В.А. Мукоактивная терапия при лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей / В.А. Казанцев // Мед. совет. – 2015. – № 16. – С. 83–89.
17. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин [и др.]. – М: Гэотар-Медиа, 2014. – 91 с.
18. Львов, Н.И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Львов. – СПб.: ВМА, 2016. – 313 с.
19. Парфёнов, С.А. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву / С.А. Парфенов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – № 63. – С. 1–7.
20. Практическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. В.В. Салухова, М.А. Харитонов. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 410 с.
21. Харитонов, М.А. Пневмонии: Руководство для врачей / М.А. Харитонов, В.А. Андреев, Т.И. Оболенская // Мед. лаб. диагностика: программы и алгоритмы. – М.: Гэотар-медиа, 2014. – С. 430–458.
22. Харитонов, М.А. Клинико-диагностические особенности внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии / М.А. Харитонов, М.А. Журкин, В.В. Иванов // Практ. пульмонолог. – 2016. – № 1. – С. 36–44.
23. Харитонов, М.А. Функция внешнего дыхания: теория и практика / М.А. Харитонов [и др.]. – СПб.: Нормедиздат, 2013. – 288 с.
24. Харитонов, М.А. Роль современных методик этиологической диагностики в изучении структуры возбудителей внебольничной пневмонии у военнослужащих / М.А. Харитонов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2 (54). – С. 54–61.
25. Харитонов, М.А. Особенности пневмонии у военнослужащих в условиях боевой деятельности. Вопросы организации терапевтической помощи и профилактики в войсках: дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Харитонов. – СПб.: ВМА, 2003. – 313 с.
26. Чучалин, А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 5–7.
27. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 133–142.
28. Chalmers, J.D. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia / J.D. Chalmers [et al.] // Thorax. – 2010. – P. 13–16.
29. Choby, B.A. Respiratory infections: community-acquired pneumonia / B.A. Choby, P. Hunter // F.P. Essent. – 2015. – Vol. 429. – P. 11–21.
30. Jose, R.J. Community-acquired pneumonia / R.J. Jose, J.N. Periseneris, J.S. Brown // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 212–218.
31. Rozenbaum, M.H. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults / M.H. Rozenbaum, P. Pechlivanoglou., van der T.S. Werf // A meta-analysis. Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. – 2013. – P. 305–316.
32. Torres, A. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres, F. Blasi, W.E. Peetermans // Eur. J. Clin. Microbiol. Dis. – 2014. – Vol. 3, № 7. – P. 1065–1079.

V.V. Saluhov, M.A. Haritonov, V.V. Ivanov, M.A. Zhurkin, B.A. Chumak, A.V. Nikolaev,
Yu.V. Rudakov, K.V. Asyamov, A.B. Bogomolov, A.A. Chugunov, O.A. Malceva

Modern Aspects of Etiological Diagnostics, Clinical Picture and Treatment of Severe Community-Acquired Pneumonia in Soldiers

Abstract. *The problem of community-acquired pneumonia is one of the most relevant for military medicine. The relevance of community-acquired pneumonia is determined by the high incidence of conscription by military personnel, the severity of the clinical course, the presence of severe complications, the duration of labor losses, the tendency to epidemic spread, and the risk of deaths. It is necessary to improve laboratory research methods with the introduction of express methods for verifying bacterial and viral agents, determining the clinical features of the viral-bacterial pneumonia, and justifying the inclusion of antiviral agents in the etiotropic treatment regimen. An expanded complex of microbiological diagnosis of pneumonia has been developed, combining classical bacteriological methods with express methods (polymerase chain reaction, enzyme-linked immunosorbent assay, immunochromatography), which made it possible to determine atypical pathogens and viruses in addition to agents of a bacterial nature. Using these techniques, the modern etiological structure of community-acquired pneumonia in the military has been established, the prevalence of viral-bacterial pneumonia has been revealed. Among viruses, the leadership of adenovirus infection has been established, clinical and laboratory features of the disease are shown depending on the pathogens identified, the feasibility of additional prescribing of antiviral agents in addition to antibiotics in the treatment of viral-bacterial pneumonia is justified.*

Key words: *community-acquired pneumonia, severe viral-bacterial pneumonia, immunochromatographic tests, enzyme immunoassay, polymerase chain reaction, viruses, antiviral therapy.*

Контактный телефон: 8-903-096-15-01; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

К.Н. Мовчан^{1,2}, К.Е. Чернов², Б.С. Артюшин^{1,2},
А.В. Жарков², В.В. Татаркин²,
А.Ю. Чернова², Е.В. Железный¹

Особенности оценки качества медицинской помощи больным раком предстательной железы на поздних стадиях онкологического процесса

¹Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Несмотря на успехи в обследовании и лечении больных раком предстательной железы, проблемы, связанные с организацией медицинской помощи пациентам, страдающим этим заболеванием, сохраняются. Дефекты в верификации онкологических заболеваний предстательной железы нередко обуславливают снижение параметров, отражающих качество и продолжительность жизни мужчин. Представленные в работе данные о клиническом случае демонстрируют сложности верификации заболевания больного раком предстательной железы, несмотря на привлечение к лечебно-диагностическому процессу многих специалистов нескольких лечебных учреждений. При значительных объемах лечебных мероприятий качество оказанной медицинской помощи на всех этапах может быть признано ненадлежащим прежде всего по причине нарушения преемственности в ведении больного. Ресурсы здравоохранения использованы нерационально, несмотря на то, что попытки спасти жизнь больному на всех уровнях и этапах оказания медицинской помощи осуществлялись. Вероятно, дефекты оказания медицинской помощи можно было бы предотвратить при применении единых подходов в лечебно-диагностическом процессе с использованием преимуществ информационных технологий в современных компьютерных базах данных лечебных учреждений, позволяющих мониторировать этапы и объем оказываемой медицинской помощи больным индивидуально. Кроме того, должную организацию медицинской помощи, а также целенаправленную маршрутизацию потоков пациентов должны обеспечивать не столько клиницисты, сколько менеджеры здравоохранения. При отсутствии в лечебно-профилактических учреждениях, куда порой незапланированно в неотложном порядке поступают пациенты, возможностей для осуществления лечебно-диагностических манипуляций организаторы здравоохранения вместе с клиницистами должны изыскивать резервы для направления больных в специализированные медицинские организации, в которых обследование и лечение больных может быть осуществлено гарантированно. При этом роль, значение и эффективность деятельности менеджеров здравоохранения при экспертизе качества медицинской помощи в каждом конкретном случае должны оцениваться отдельно.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, опухоли, рак предстательной железы, генерализованное метастазирование, качество медицинской помощи в онкоурологии, полифокальная биопсия простаты, орхэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия.

Введение. Одной из основных причин смерти населения всех стран остаются злокачественные новообразования (ЗНО) [3, 11, 13]. Заболеваемость мужчин России раком предстательной железы (РПРЖ) в настоящее время занимает ведущее место среди всех ЗНО, а как причина смерти случаи опухолей РПРЖ располагаются на 3–4-м месте [3, 4]. В Санкт-Петербурге в 2018 г. заболеваемость РПРЖ составила 66,3 случая на 100 тыс. населения (грубый показатель смертности в 2017 г. – 23,9 на 100 тыс. населения) [8]. Удельный вес наблюдений запущенной (IV) стадии онкологического процесса в Санкт-Петербурге составил 12,4% [4, 8].

Метастатические поражения при РПРЖ проявляются неоднозначной клинической картиной, что затрудняет верификацию опухоли без предшествующего скрининга онкологического заболевания, столь распространенного среди мужчин. Клинические ситуации, обусловленные метастатическим раком

предстательной железы (мРПРЖ), преимущественно возникают у людей пожилого и старческого возраста, нередко на фоне выраженной коморбидности [3, 4, 8, 12]. Таким пациентам показаны гормональная или химиотерапия [6, 14–17]. Прогноз для жизни больных метастатическим РПРЖ при своевременном использовании современных методик консервативного лечения нередко оказывается относительно благоприятным, а частота случаев смерти колеблется в пределах 50–75% [6, 16, 17].

Проблемы организации оказания медицинской помощи (МП) пациентам, страдающим мРПРЖ, сочетаемые с высокими показателями их инвалидизации и смертности, сохраняются [1, 2]. При распространенности опухолевого процесса и его инвазии в шейку мочевого пузыря, устья мочеточников пациенты обычно доставляются в дежурные хирургические подразделения стационаров, в штате которых, как

правило, не предусмотрены должности специалистов онкоурологического направления медицинской деятельности [1]. В отделениях общей хирургии (в лучшем случае – урологии) объемы лечения пациентов, страдающих РПрЖ, нередко ограничиваются мероприятиями экстренного плана (устранением острой задержки мочи посредством катетеризации мочевого пузыря, цистостомией либо выполнением чрескожного пункционного дренирования полостной системы почек) с последующим переводом больных в профильные медицинские организации для дальнейшего противоопухолевого (радикального или симптоматического) лечения [1].

При традиционной градации качества организации оказания МП больным РПрЖ тактические и стратегические ошибки не только не исключаются, но и фактически оказываются программными [10]. В связи с этим совершенствование технологии оценки качества оказания МП (КМП) больным РПрЖ, особенно в случаях неблагоприятных исходов заболевания, составляет важный аспект деятельности по модернизации системы управления КМП в онкоурологической практике [5]. Однако сложности оценки КМП больным РПрЖ в медицинских организациях (МО) с разным уровнем специализации в предоставлении онкоурологической помощи сохраняются. Поэтому всесторонний разбор и обсуждение данных об экспертизе КМП, оказываемой больным РПрЖ, особенно на терминальных IV стадиях онкологического процесса, является важным направлением клиничко-экспертной деятельности в поиске путей улучшения эффективности управления качеством и безопасностью медицинской деятельности при оказании МП больным заболеваниями онкоурологического профиля.

Цель исследования. Продемонстрировать особенности оценки качества оказания медицинской помощи пациентам, страдающим РПрЖ IV стадии, при метастатическом поражении головного мозга.

Материалы и методы. В качестве иллюстрации приводим клинический случай оказания медицинской помощи больному С., 56 лет. Житель Санкт-Петербурга, который 01.01.2015 г. обратился в один из многопрофильных стационаров города по поводу впервые возникшей острой задержки мочеиспускания. В анамнезе: наблюдается по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (перенес субтотальную резекцию желудка), гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа. Медицинская помощь пациенту оказана амбулаторно посредством катетеризации мочевого пузыря. Уретральный катетер удален в поликлинике по месту жительства 12.01.2015 г. Спланировано комплексное обследование больного на 11.02.2015 г. с госпитализацией в режиме дневного стационара.

22.01.2015 г. обследован в поликлинике специализированного онкологического учреждения. Заподозрен РПрЖ. Принято решение о выполнении биопсии

простаты. Пациент на данную процедуру не прибыл. Проводил самолечение.

29.01.2015 г. бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в экстренном порядке больной доставлен в один из дежурных стационаров СПб с диагнозом «Острая задержка мочеиспускания. Острый пиелонефрит». При поступлении предъявлял жалобы на затрудненное мочеиспускание, повышение температуры тела до 40°C, боли в пояснице. В объективном общем статусе – без особых изменений. При пальцевом исследовании per rectum: простата увеличена, с участками уплотнения в обеих долях. Состояние пациента расценено как относительно удовлетворительное. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена гиперплазия ПрЖ, острая задержка мочеиспускания (365 мл остаточной мочи), а также умеренная каликопиелозктазия справа. Спланировано выполнение внутривенной урографии. По данным клинического анализа крови: снижение уровня гемоглобина до 89 г/л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 70 мм/ч. Установлен уретральный катетер, назначен ципрофлоксацин 500 мг перорально по 2 раза в день, омник 400 мкг по 1 капсуле в день.

30.01.2015 г. при обзорной рентгенографии груди обнаружена инфильтрация легочной ткани в прикорневых зонах с обеих сторон. Заподозрена двусторонняя нижнедолевая пневмония. Однако терапевт убедительных клинических данных за воспаление легких не обнаружил. Назначен эгилек 25 мг по 2 раза в день. По данным контрольной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) от 04.02.2015 г., свежих очаговых и инфильтративных изменений в обоих легких нет.

03.02.2015 г. с целью исключения злокачественного новообразования ПрЖ выполнена трансректальная мультифокальная биопсия простаты.

05.02.2015 г. удален уретральный катетер, восстановлено самостоятельное мочеиспускание. УЗИ мочевого пузыря: объем остаточной мочи составил 28 мл.

09.02.2015 г. выполнено контрольное УЗИ почек, предварительные сведения о каликопиелозктазии справа не подтверждены. В связи с этим от проведения внутривенной урографии решено воздержаться.

09.02.2015 г. заключение гистологического исследования: мелкоацинарная аденокарцинома ПрЖ Gleason 8 (4+4).

Клинический диагноз: основной – РПрЖ T3NxMx Gleason 8 (4+4); осложнения – острая задержка мочеиспускания от 29.01.2015 г.; сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз; гипертоническая болезнь II стадии; сахарный диабет 2-го типа; язвенная болезнь, язва желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии; анемия лёгкой степени.

11.02.2015 г. в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение врачей по месту жительства с рекомендацией целенаправленного обследования и лечения под контролем онкоуролога. Принимал омник 400 мкг по 1 капсуле в день в течение 1 месяца.

12.02.2015 г. больной впервые осмотрен в лечебно-профилактическом учреждении, специализирующемся на оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВтВМП) (онкологической). Сформирован план обследования по поводу впервые выявленной распространенной формы РПрЖ (спланировано проведение остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и других исследований).

13.02.2015 г. урологом консультативно-диагностической поликлиники (КДП) по месту жительства пациент направлен на осмотр районного онкоуролога.

18.02.2015 г. госпитализация в стационар для проведения планового хирургического лечения. 19.02.2015 г. выполнена билатеральная орхэктомия по программе максимальной андрогенной блокады.

25.02.2015 г. больной осмотрен онкологом поликлиники по месту жительства. Пациент предъявлял жалобы на слабость, болезненные ощущения в зоне послеоперационных швов на мошонке. За 2 месяца похудел на 40 кг. Отмечал затрудненное мочеиспускание. Признан нетрудоспособным. Оказание медицинской помощи осуществлялось по программе ее высокотехнологичного варианта.

По результатам остеосцинтиграфии сформулирован диагноз «Аденокарцинома ПрЖ сТЗbN0Ml(oss.)». В дальнейшем больному проводилась гормонотерапия.

В общем плане наблюдался онкологом-урологом по месту жительства. На фоне гормонотерапии отмечал слабость, боли в суставах, дизурию. Однако с течением времени в клинической картине заболевания стала отмечаться и положительная динамика: показатель простатического специфического антигена (ПСА) снизился до 134 нг/мл (уровень ПСА до начала лечения от 13.01.2015 г. – 1708 нг/мл). После завершения курса лечения диагноз сформулирован как «Аденокарцинома ПрЖ сТЗbN0Ml(oss.), состояние после билатеральной орхэктомии (февраль 2015 г.) на фоне гормональной терапии».

С 19.03.2015 г. пациент приступил к трудовой деятельности. Ему рекомендовано осуществлять регулярный контроль уровня ПСА, УЗИ органов малого таза.

26.05.2015 г. на очередном приеме врачей по месту жительства отметил выраженные боли в костях. Онкологом КДП пациенту назначено симптоматическое лечение (сильнодействующие анальгетики, по показаниям – наркотические препараты). Сформулирован диагноз: «Аденокарцинома ПрЖ сТЗbN0Ml(oss.), состояние после билатеральной орхэктомии (февраль 2015 г.) на фоне гормонотерапии. Болевой синдром 2 ст.».

Пациент регулярно в амбулаторном режиме наблюдался участковым терапевтом и специалистами хосписа. 15.10.2015 г. стал отмечать боли в спине (в проекции позвоночника) и в животе, головокружения, общую слабость, отеки нижних конечностей. Терапия симптоматически осуществлялась анальгетиками (трамадол), мочегонными средствами (верошпирон), препаратами железа. В октябре 2015 г. комиссией

медико-социальной экспертизы больной признан инвалидом 1 группы (бессрочно).

21.10.2015 г. при обследовании в специализированном онкологическом лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) выявлено увеличение показателя ПСА до 400 нг/мл, констатирована гормонорезистентность. 29.10.2015 г. специалистами онкоучреждения сформулирован диагноз «Cancer prostatae T3bN0M1(oss.), болевой синдром». Спланирована консультация радиолога для решения вопроса о проведении лучевой терапии. 19.11.2015 г. врачебной комиссией принято решение о госпитализации пациента в отделение химиотерапии для проведения 1-й линии химиотерапии доцетакселом. С 23.11.2015 г. по 10.02.2016 г. осуществлены 4 цикла монотерапии этим препаратом. После их завершения эффект терапии врачебной комиссией (ВК) оценен как позитивный. Принято решение о завершении одного из этапов специализированного лечения.

Повторно ВК с оценкой эффекта лечения проведена 14.03.2016 г. в поликлиническом отделении ЛПУ, специализирующемся на оказании ВтВМП. По клинической картине и данным КТ, анализов крови отмечена положительная динамика. Принято решение о продолжении химиотерапии. С 23.03.2016 г. по 18.04.2016 г. проведены еще 2 цикла монотерапии доцетакселом. Пациент вновь обследован с оценкой эффекта лечения и повторно представлен на ВК. Принято решение о целесообразности динамического наблюдения этапными обследованиями. Запланированную ранее на 25.03.2015 г. консультацию радиолога пациент проигнорировал.

03.06.2016 г. больной обратился за МП, предъявлял жалобы на слабость в ногах, головокружение, шаткость походки, нарушение чувствительности кожи терминальных отделов нижних конечностей, затруднение мочеиспускания. При осмотре: состояние больного средней тяжести, 09.06.2016 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и пояснично-крестцового отдела позвоночника, исследованы количественные параметры ПСА. Выявлено многоочаговое поражение головного мозга. Смещение срединных структур вправо на 0,6 см. В анализе крови на ПСА отмечен рост показателя. Пациент вновь представлен на заседание ВК для оценки результатов обследования и выработки дальнейшей тактики. С учетом клинической картины заболевания и данных специальных методик обследования больному рекомендовано осуществлять противоопухольную терапию и системную химиотерапию ломустаном, повторный осмотр – через 1,5 мес. для решения вопроса о целесообразности проведения локальной терапии.

В течение 2016 г. пациент прибыл на прием онкоуролога КДП по месту жительства лишь однократно (03.08.2016 г.). После осмотра специалиста и исследования уровня ПСА крови больной направлен на консультацию к онкологу-урологу специализированного онкологического учреждения. Исполнение этих рекомендаций пациент проигнорировал.

06.06.2016 г. в 13:45 больной доставлен в отделение скорой медицинской помощи (ОСМП) одного из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга с диагностированной закрытой черепно-мозговой травмой. Ушибом головного мозга от 03.06.2016 г.? Метастазированием опухоли предстательной железы в головной мозг? Острым нарушением мозгового кровообращения с правосторонним гемипарезом от 03.06.2016 г.? В результате осмотра и обследования пациента установлен диагноз: множественные образования головного мозга (Mts cerebri). С противоточной целью больному введены дексазон – 12 ед., лазикс – 20 мг, 4% раствор хлорида калия – 20 мл. С учетом хронического характера процесса и отсутствия показаний для экстренной госпитализации выписан из ОСМП для дальнейшего лечения под наблюдением специалистов в учреждениях по профилю заболевания.

24.06.2016 г. пациент обращался на прием в базисное онкологическое учреждение, где диагностирован рак предстательной железы T3bN0M1(oss.), гормонорезистентность. 01.07.2016 г. проконсультирован заведующим урологическим отделением, рекомендована симптоматическая терапия под наблюдением врачей по месту жительства.

В период с 11.07.2016 г. по 22.07.2016 г. больной проходил стационарное лечение в одном из специализированных лечебно-диагностических центров (ЛДЦ) Санкт-Петербурга. Осуществлен курс лучевой терапии на весь объем головного мозга: разовая очаговая доза (РОД) – 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 30 Гр. 18.07.2016 г. осуществлен сеанс радиохирургии на конгломерат очагов в затылочной доле с РОД 12 Гр, предписанная изодоза 90%. 21.07.2016 г. проведен сеанс радиохирургии на конгломерат очагов опухоли правой височной доли с РОД 14 Гр, предписанная изодоза 80% на линейном ускорителе электронов «TrueBeam STx», энергия 6 МэВ. Проводилась противоопуховая, симптоматическая терапия. 22.07.2016 г. пациент выписан из стационара в стабильном состоянии под наблюдение районного онколога.

25.07.2016 г. проведен однократный сеанс паллиативной лучевой терапии по поводу множественных метастазов РПРЖ в головной мозг. От дальнейшего лучевого лечения пациент стал отказываться ввиду плохой переносимости последнего. При КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием (17.08.2016 г.) выявлена выраженная распространенность онкологического процесса (метастазирование в регионарные лимфоузлы, инвазия опухоли в стенку мочевого пузыря, рост количества метастатических поражений в костях). По просьбе родственников пациент повторно проконсультирован радиологом 29.08.2016 г. Рекомендовано проведение химиотерапии, при положительной динамике – повторная консультация радиолога. 31.08.2016 г. при осмотре больного в региональном головном онкоучреждении рекомендовано продолжить симптоматическое лечение под наблюдением районного онколога.

С 10.08.2016 г. больной находился под наблюдением выездной службы одного из Санкт-Петербургских хосписов с формулировкой основного диагноза «РПРЖ IVст. Состояние после комбинированного лечения (билатеральная орхэктомия в 2015 г., химиотерапия, гормонотерапия). Прогрессирование заболевания. Множественные метастазы в кости, позвоночник, головной мозг. Осложнения – раковая интоксикация, хронический болевой синдром, гипохромная анемия». Сопутствующий диагноз – ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Атеросклероз сосудов головного мозга и аорты, энцефалопатия смешанного генеза. Хроническая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ремиссия). Состояние после субтотальной резекции желудка по 2-му способу Бильрота (2013 г.). Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая нейропатия. Хроническая обструктивная болезнь легких. Хронический бронхит.

Первичное посещение на дому бригадой хосписа осуществлено 10.08.2016 г. При опросе больной предъявил жалобы на выраженную слабость, снижение массы тела, плохой аппетит. Состояние пациента расценено как средней тяжести, сознание ясное. Больной в сопровождении близких ему людей выходил на улицу, в превентивном обезболивании не нуждается. Родственники, инструктированные в вопросах ухода за пациентом, соблюдали контроль за использованием назначений симптоматического лечения. Госпитализация в хоспис для продолжения лечения в паллиативном режиме рекомендована в плановом порядке.

В начале сентября 2016 г. больной в порядке оказания скорой помощи поступил в один из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга с явлениями гематурии без направления и предварительной договоренности. 19.09.2016 г. больной по настоянию родственников выписан и доставлен в приемное отделение хосписа. При поступлении в хоспис пациента беспокоили боли в костях скелета, головокружение, снижение массы тела, ухудшение аппетита. Состояние расценивалось как тяжелое, сознание ясное, положение активное в пределах постельного режима. При внешнем осмотре отмечены множественные гематомы на коже тела, нижних конечностей, области правой орбиты (на фоне тромбоцитопении, количество тромбоцитов при поступлении – $16 \times 10^9/\text{л}$). С учетом тяжести состояния больной госпитализирован. В качестве симптоматической терапии назначена обезболивающая терапия (р-р трамадола 100 мг 4 раза в день, конвалис 300 мг 2 раза в день), адьювантная гормонотерапия (дексаметазон 8 мг в день), гемостатическая терапия (этамзилат, аминокaproновая кислота). Вечером 19.09.2016 г. у больного наблюдались непроизвольные кратковременные судорожные сокращения мышц лица. В качестве противосудорожной терапии 19.09.2016 г. внутримышечно введен сибазон 5 мг 2 мл в 22 ч. В течение ночи судороги

не повторялись 20.09.2016 г. состояние больного ухудшилось до крайне тяжелого, периодически наблюдались судорожные подергивания мышц нижних конечностей. Отмечалось пассивное положение в постели, глубокий сон. В качестве противосудорожной терапии назначено введение сибазона в 22 ч. С 21 ч 20.09.2016 г. дежурным врачом зафиксировано ухудшение состояния больного, которое проявлялось как агональное. Программированные инъекции трамадола и сибазона отменены. В 23 ч 10 мин в связи с сохранением судорог внутримышечно введено 250 мг сульфата магния 5 мл.

В 23 ч 40 мин 20.09.2016 г. констатирована смерть больного. Реанимационные мероприятия на фоне прогрессирования достоверно установленного неизлечимого заболевания не проводились на основании статьи 66 Федерального закона от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [7].

Через 3 месяца (в январе 2017 г.) родственники пациента обратились в административно-юридические инстанции, предъявив претензии к качеству МП, оказанной в лечебных учреждениях города, настаивая на том, что к смерти пациента привело бездействие медицинских работников и несвоевременное исполнение мероприятий обследования и лечения, что, по мнению заявителей, послужило фактором, ускорившим летальный исход.

Случай рассмотрен на заседании Городской клинико-экспертной комиссии Санкт-Петербурга. При подготовке к заседанию экспертами осуществлено целенаправленное ознакомление с данными медицинской документации пациента. Оценка качества МП методически осуществлялась по В.Ф. Чавпецову и др. [9].

При анализе данных об оказании МП больному, следует обратить внимание на то, что во время амбулаторного лечения пациента с 12.02.2015 г. по 03.06.2016 г. усматриваются дефекты сбора информации, формулировки диагноза и содержания лечебных мероприятий, которые могли повлиять на качество лечебно-диагностического процесса (ЛДП).

Весь период амбулаторного лечения больной наблюдался участковым терапевтом, но не осматривался ни одним из так называемых «узких» специалистов (урологом, неврологом, окулистом), что не способствовало дополнению содержания лечения, используемого участковым терапевтом, рядом специфических медикаментозных средств и, в свою очередь, не повлияло положительно на качество жизни больного с запущенным онкологическим процессом. Больному назначались сильнодействующие анальгетики.

Наблюдение пациента в специализированном онкологическом учреждении стало осуществляться лишь после непосредственно гистологической идентификации диагноза злокачественного новообразования ПрЖ, проведения хирургической кастрации и установления факта вторичного поражения костной

системы. Несмотря на выявление множественных очагов поражения костей, больной целенаправленно не был проконсультирован химиотерапевтом по поводу назначения химиотерапии таксанами, также не был обсужден и вопрос об осуществлении пациенту альтернативной терапии (абиратерона ацетат). Монотерапию антиандрогенами при метастатическом процессе, вероятно, нельзя считать единственно доступным и самодостаточным способом лечения.

Курсы химиотерапии таксанами больному осуществлены через 9 месяцев наблюдения за ним, что привело к временному положительному эффекту (улучшение самочувствия, снижение ПСА). Выполнение 6 курсов химиотерапии доцетакселом происходило при выявлении по данным МРТ множественных вторичных поражений головного мозга со смещением его срединных структур. Клинически это сопровождалось появлением у больного шаткой походки, головокружения и эпизодов падения. От проведения больному лучевой терапии специалисты изначально воздерживались. Курс лучевой терапии впоследствии был осуществлен, однако оптимальные сроки его проведения, вероятно, были упущены, и эффект оказался не столь ожидаемым.

Несомненно, у больного РПрЖ изначально констатировалась высокая степень риска прогрессирования опухолевого процесса (гистологическая градация, уровень ПСА, наличие костных метастазов) и выбор вариантов терапии не представлялся широким. Ограниченный набор лечебных технологий в период наблюдения в противовес современным клиническим рекомендациям, не позволил обеспечить больному надлежащее качество жизни.

Целенаправленное обследование пациента с целью подтверждения/исключения метастатического процесса в головном мозге проведено с запозданием. Тактика лечения не в полной мере соответствовала изначально выявленному и должным образом не интерпретированному специалистами диагнозу: «Метастатическое поражение головного мозга».

Ретроспективно установить показания к проведению пациенту радиохирургической операции не представляется возможным, так как необходимость ее проведения зависит от состояния больного на момент коллегиального обсуждения специалистами. Основное преимущество радиохирургических операций – высокая эффективность воздействия на метастатические очаги, отсутствие осложнений, связанных с открытой хирургической операцией, возможность лечения множественных, глубоко расположенных метастазов при компенсированном удовлетворительном состоянии пациента. В случаях состояния пациента средней или тяжелой степени проявления заболевания ставится вопрос о необходимости проведения тотального облучения головного мозга (при 10 и более метастазах). Такой вариант лучевого лечения позволяет продлевать сроки выживаемости больных до 6 месяцев. Метастазы в головной мозг – тяжелое, часто фатальное (при отсутствии лечения) осложне-

ние онкологических заболеваний, которое отмечается у многих больных. Воздействие на множественные метастазы в головном мозге (в первую очередь – паллиативное) проводится с целью попытки снижения выраженности порой мучительных для пациентов расстройств со стороны ЦНС и повышения качества их жизни посредством применения кортикостероидной и противосудорожной терапии.

Неблагоприятный прогноз течения раковой болезни и тяжесть состояния пациента обусловлены прежде всего степенью запущенности патологии, что отражено в формулировке диагноза «Рак предстательной железы T3bN0M1b. Гормонорезистентность (вторичная кастрационно-резистентная форма). Химиорезистентность. Прогрессирование». Заболевание больного изначально характеризовалось агрессивным течением (IV ст.) с метастатическим поражением системы опоры и движения, а также ЦНС – головного мозга. Возможности лечения ограничивались также сопутствующей патологией, сниженной реактивностью и резистентностью организма пациента. Негативно на состояние пациента могли повлиять несколько запоздалое дообследование, ограниченное использование ресурсов диагностики и лечения, отсутствие должной интерпретации полученных данных специальных исследований (лабораторных, инструментальных и др.). Нельзя не отметить несвоевременность проведения консультаций и созыв консилиумов специалистов (химиотерапевтов, радиологов, нейрохирургов др.) для уточнения степени распространенности патологического процесса, выработки коллегиального решения в плане тактики и преемственности на этапах оказания помощи. Все это не создало условий для замедления развития исходного и развития новых патологических состояний в виде осложнений основного заболевания.

В целом, несмотря на участие в оказании МП пациенту многих специалистов нескольких лечебных учреждений и очевидность существенного объема обследования и мероприятий лечения, качество оказанной МП на всех этапах может быть признано ненадлежащим – 2-го класса по В.Ф. Чавпецову и др. [9]. Прежде всего такой вердикт может быть вынесен по причине нарушения преемственности в ведении больного. Ресурсы здравоохранения использованы нерационально, несмотря на то, что попытки спасти жизнь больному на всех уровнях и этапах оказания МП осуществлялись. Вероятно, дефекты преемственности лечения могли бы быть предотвращены, если бы применялись единые подходы с использованием преимуществ информационных технологий в современных компьютерных базах данных лечебных учреждений, позволяющих мониторировать этапы и объем оказываемой МП каждому больному.

Заключение. Представленное наблюдение в очередной раз позволяет продемонстрировать не только сложности лечения пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями урологического

профиля, но и трудности оценки КМП этой категории больных. Вместе с тем должную организацию МП должны обеспечивать не столько клиницисты, сколько руководители организаций здравоохранения. Организационные и технические проблемы, возникающие в процессе оказания медицинской помощи больным, должны устраняться оперативно, в максимально короткие сроки, без ущерба здоровью находящегося на обследовании и лечении пациента. При отсутствии в ЛПУ возможностей для осуществления лечебно-диагностических манипуляций организаторы здравоохранения вместе с клиницистами должны изыскивать резервы для незамедлительного направления больных в специализированные медицинские организации, в которых обследование и лечение может быть осуществлено гарантированно. При этом роль, значение и место деятельности менеджеров здравоохранения при экспертизе КМП в каждом конкретном случае должны оцениваться отдельно.

Литература

1. Аляев, Ю.Г. Урология. Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь. – М.: Гэотар-Медиа, 2016. – 496 с.
2. Засухина, Т.Н. Основные итоги работ в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2017 году и основные задачи на 2018 год / Т.Н. Засухина [и др.]. – СПб.: МИАЦ, 2018. – 60 с.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с.
4. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 236 с.
5. Мовчан, К.Н. О системе оценки качества медицинской помощи пациентам хирургического профиля / К.Н. Мовчан [и др.] // Альм. Инст. хир. им. А.В. Вишневского: тез. второго съезда хирургов Урала. – Екатеринбург. – 2017. – № 3. – С. 192–193.
6. Устинова, Т.В. Неoadъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт / Т.В. Устинова [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 58–67.
7. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Рос. газета. – 2011. – № 263 (5639).
8. Хижа, В.В. Оценка основных медико-статистических показателей оказания медицинской помощи жителям Санкт-Петербурга со злокачественными новообразованиями предстательной железы в 2016–2018 гг. / В.В. Хижа [и др.] // Вестн. Башкирского гос. мед. ун-та. – 2019. – № 5. – С. 209–211.
9. Чавпецов, В.Ф. Основы экспертизы качества медицинской помощи и автоматизированная технология его оценки: метод. пособие. Ч. 1 / В.Ф. Чавпецов [и др.]. – СПб., 2007. – 47 с.
10. Шевцов, В.Д. К вопросу о врачебной ошибке как одном из видов дефектов медицинской помощи при хирургических вмешательствах / В.Д. Шевцов, О.А. Дмитриева // Проблемы экспертизы в медицине. – 2007. – Т. 7, № 2–3. – С. 4–7.
11. Щербакова, Е.М. Демографическая ситуация в странах СНГ, 2014 год / Е.М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2016. – С. 675–676.
12. Юрков, Е.Ф. Модель диагностики с учётом врачебных предпочтений. Прогноз клинического статуса рака

- предстательной железы / Е.Ф. Юрков [и др.] // Информационные процессы. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 243–260.
13. Ferlay, J. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015 / J. Ferlay [et al.] // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 5, № 136. – P. 359–386.
14. Eisenberger, M.A. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer / M.A. Eisenberger [et al.] // N. Engl. J. Med., – 1998. – Vol. 15, № 339. – P. 1036–1042.
15. Fizazi, K. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer / K. Fizazi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 4, № 377. – P. 352–360.
16. James, N.D. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy / N.D. James [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 4, № 37. – P. 338–351.
17. Pagliarulo, V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer / V. Pagliarulo [et al.] // Eur. Urol. – 2012. – Vol. 1, № 61. – P. 11–25.

K.N. Movchan, K.E. Chernov, B.S. Artyushin, A.V. Zharkov, V.V. Tatarkin, A.Yu. Chernova, E.V. Zheleznyy

Features of assessing the quality of medical care for patients with prostate cancer in the late stages of the oncological process

Abstract. *Despite the successes in the examination and treatment of patients with prostate cancer, the problems associated with the organization of medical care for patients suffering from this disease remain. Defects in the verification of oncological diseases of the prostate often cause a decrease in parameters reflecting the quality and life expectancy of men. The data on the clinical case presented in the work demonstrate the difficulties of verifying a disease of a patient with prostate cancer, despite the involvement of many specialists of several medical institutions in the diagnostic process. With significant amounts of medical measures, the quality of the medical care provided at all stages can be considered inappropriate, primarily due to a violation of continuity in the management of the patient. Health care resources were used irrationally despite the fact that attempts were made to save the patient's life at all levels and stages of medical care. Probably, defects in the provision of medical care could have been prevented by applying unified approaches in the diagnostic and treatment process using the advantages of information technology in modern computer databases of medical institutions, which make it possible to monitor the stages and volume of medical care provided to patients individually. In addition, the proper organization of medical care, as well as the targeted routing of patient flows should be provided not so much by clinicians as health managers. In the absence of opportunities in the treatment and prevention facilities, where patients are sometimes unplanned in urgent cases, the possibilities for carrying out diagnostic and treatment procedures, the healthcare organizers, together with the clinicians, must find reserves for referring patients to specialized medical organizations, in which examination and treatment of patients can be guaranteed. At the same time, the role, importance and effectiveness of the activities of health managers in the examination of the quality of medical care in each case should be evaluated separately.*

Key words: *malignant neoplasms, tumors, prostate cancer, metastases, quality of care in oncology, polyfocal prostate biopsy, orchiectomy, radiation therapy, chemotherapy, hormone therapy.*

Контактный телефон: +7-967-302-33-30, e-mail: chernov_ke@mail.ru

Д.П. Курило, М.И. Савченко, И.А. Соловьёв,
И.С. Железняк, А.М. Першко, И.В. Бойков

Возможности компьютерно-томографической энтерографии в диагностике осложнённых форм болезни Крона

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Обосновываются возможности компьютерно-томографической энтерографии при диагностике осложнённых форм болезни Крона. Представлены 2 клинических наблюдения больных, находившихся на лечении в клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по поводу осложнённой формы болезни Крона. Установлено, что ранняя диагностика заболевания и наиболее точное определение формы болезни Крона позволяют увеличить период ремиссии данного заболевания. Стандартом диагностики болезни Крона является эндоскопическое исследование с множественной биопсией. Выявление внекишечных осложнений определяет прогноз течения болезни Крона и напрямую влияет на выбор тактики лечения. В данном аспекте на первое место выходит компьютерно-томографическая энтерография, которая помимо определения характера, локализации и протяженности структурных изменений кишечной стенки позволяет оценить состояние брыжейки и паренхиматозных органов брюшной полости. Высокая доступность, быстрота и неинвазивность исследования делают компьютерно-томографическую энтерографию методом выбора среди других методик визуализации. В настоящее время компьютерно-томографическая энтерография является надёжной и своевременной методикой исследования при осложнённых формах болезни Крона. Её результаты позволяют выбрать максимально подходящую тактику консервативного или хирургического лечения, что позволяет улучшить прогноз заболевания в каждом конкретном случае, а также отслеживать динамику патологического процесса и эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: болезнь Крона, компьютерно-томографическая энтерография, стриктуры кишечника, кишечная непроходимость, инфильтрат/абсцесс брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи, терминальный илеит, колит, илеоколит, противорецидивное лечение.

Введение. Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [2]. В настоящее время заболеваемость БК колеблется в пределах 6–7,1 случаев на 100 тыс. человек в развитых странах Европы и Северной Америки.

К сожалению, до сих пор нет точных данных о распространенности данного заболевания в России. Однако, согласно исследованию, проводимому среди взрослого населения Московской области, заболеваемость БК находится в пределах 3,4 случаев на 100 тыс. населения, при этом ежегодный прирост составляет 7–9 новых случаев [3]. В то же время результаты подобного исследования уже через год показали, что заболеваемость БК увеличилась и составила 3,7 случаев на 100 тыс. человек.

Сложность лечения БК заключается в том, что окончательное излечение невозможно достигнуть ни консервативным, ни хирургическим путём. А естественное течение БК всегда переходит к осложнённой форме (даже на фоне консервативного лечения – в этом случае переход будет более длительным по

времени): от воспалительного фенотипа заболевания в стенозирующие и пенетрирующие формы.

Клиническая картина БК отличается разнообразием, что обусловлено многими факторами: тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения желудочно-кишечного тракта, внекишечными проявлениями и кишечными осложнениями, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводимой терапии [7].

Консервативные способы лечения БК в первую очередь направлены на достижение максимально возможного длительного периода ремиссии, профилактику осложнений. Прогрессирование БК влечет за собой развитие осложнений, таких как наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректовагинальные), инфильтрат в брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры желудочно-кишечного тракта, кишечная непроходимость, анальные трещины, парапроктит, кишечное кровотечение [6].

Чаще всего при БК наблюдается поражение тонкой кишки. Так, у 80% пациентов, страдающих БК, наблюдается поражение тонкой кишки с преобладанием изменений в терминальном отделе подвздошной кишки [8]. При этом изолированное по-

ражение толстой кишки при БК наблюдается только у 15–20% больных, в то время как и толстой и тонкой кишки – в 50% случаев [9]. В итоге через 10 лет от момента постановки диагноза БК 75–90% пациентов подвергаются оперативным вмешательствам, порой неоднократным.

В то же время ранняя диагностика БК дает возможность пролонгировать момент развития осложнений или вовсе их избежать, поэтому так важно при данном заболевании использовать максимально эффективные методики диагностики.

Затруднение диагностики БК заключается в том, что данное заболевание не имеет четких, присущих только ему патогномичных клинических, морфологических, эндоскопических и рентгенологических признаков. Чаще всего диагноз БК устанавливается по совокупности определенных симптомов. В связи с этим в последнее время предлагается множество различных вариантов шкал прогностической оценки БК, где учитываются форма и тяжесть заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований [2].

«Золотого стандарта» в диагностике болезни Крона и её осложнений среди инструментальных методик исследования нет. Однако компьютерно-томографическая энтерография (КТЭ) позволяет с 90% вероятностью диагностировать воспалительные процессы при БК [9].

Суть методики заключается в приеме per os большого объема (около 1,5 л) специальной нейтральной контрастной среды с целью достижения оптимального распределения просвета кишки и адекватной контрастности стенки. Контрастной средой выступают гиперосмолярные растворы, которые не всасываются в тонкой кишке (полиэтиленгликоль, маннитол). Для высококонтрастной визуализации слизистой оболочки и остальных слоев стенки кишки, а также питающих сосудов исследование проводится с внутривенным болюсным контрастированием [10].

Преимущества данной методики диагностики заключаются в том, что она легко выполнима, не инвазивна, не требует сложной подготовки и поэтому хорошо переносится пациентами.

Цель исследования. Показать ценность применения КТЭ при диагностике осложненных форм БК.

Материалы и методы. Представлены 2 клинических наблюдения больных, находившихся на лечении в клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) по поводу осложнённой формы БК.

Пациент В. 27 лет поступил в клинику 08.06.2018 г. с диагнозом направления «Спаечная болезнь, болевой синдром».

Пациент Ч. 38 лет поступил в клинику 06.12.2018 г. в плановом порядке с диагнозом направления «Болезнь Крона с поражением толстой кишки, стриктурирующая форма».

Результаты и их обсуждение. При поступлении в клинику пациент В. предъявлял жалобы на постоянные ноющие боли во всех отделах живота (наиболее выраженные в правой подвздошной области), периодические запоры. Из анамнеза известно, что в мае 2013 г. он был прооперирован в одном из стационаров субъекта РФ по поводу перфорации тонкой кишки. Выполнена лапаротомия, резекция 30 см подвздошной кишки, аппендэктомия. Диагноз: «Перфорация подвздошной кишки. Вторичный аппендицит».

С 22.05.2018 г. по 29.05.2018 г. находился на лечении в одной из хирургических клиник ВМА с диагнозом «Спаечная болезнь брюшины, болевой синдром». С 08.06.2018 г. отметил появление ноющих болей в правой подвздошной области, периодические запоры, повышение температуры тела до 38° С.

При поступлении отмечалась положительная перитонеальная симптоматика, в клиническом анализе крови – лейкоцитоз ($13,4 \times 10^9/\text{л}$), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости – пневматоз петель кишечника. При выполнении рентгенограммы органов брюшной полости свободный газ и уровни жидкости не выявлены.

Пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, во время которой в брюшной полости выявлен прозрачный выпот объемом до 50 мл, который был отправлен на бактериологическое и цитологическое исследование (рост микроорганизмов, знаки атипичии не обнаружены).

В нижнем этаже брюшной полости – выраженный спаечный процесс, купол слепой кишки не изменен, петли тонкой кишки спаяны между собой плоскостными спайками. Брыжейка подвздошной кишки инфильтрирована. Послеоперационный диагноз: «Острый мезаденит».

В послеоперационном периоде на фоне проводимой спазмолитической, антибактериальной терапии болевой синдром уменьшился, в правой подвздошной области определялся инфильтрат 6 5 см, болезненный при пальпации и умеренно подвижный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

В клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз ($11,2 \times 10^9/\text{л}$). На УЗИ органов брюшной полости – свободная жидкость в брюшной полости и межпетельно. Больной был проконсультирован гастроэнтерологом. Заподозрена болезнь Крона, инфильтративная форма. Рекомендовано выполнение компьютерно-томографической энтерографии (КТЭ).

При выполнении КТЭ выявлены воспалительные изменения стенки терминального отдела подвздошной кишки со стенотическим сужением просвета, наличием межпетельного инфильтрата и межпетельных фистул, регионарной лимфаденопатией и признаками кишечной непроходимости (рис. 1).

В срочном порядке пациенту выполнено оперативное вмешательство. Интраоперационно отмечались раздутые петли кишечника. Терминальный отдел подвздошной кишки, купол слепой кишки и восходящий отдел ободочной кишки с выраженными

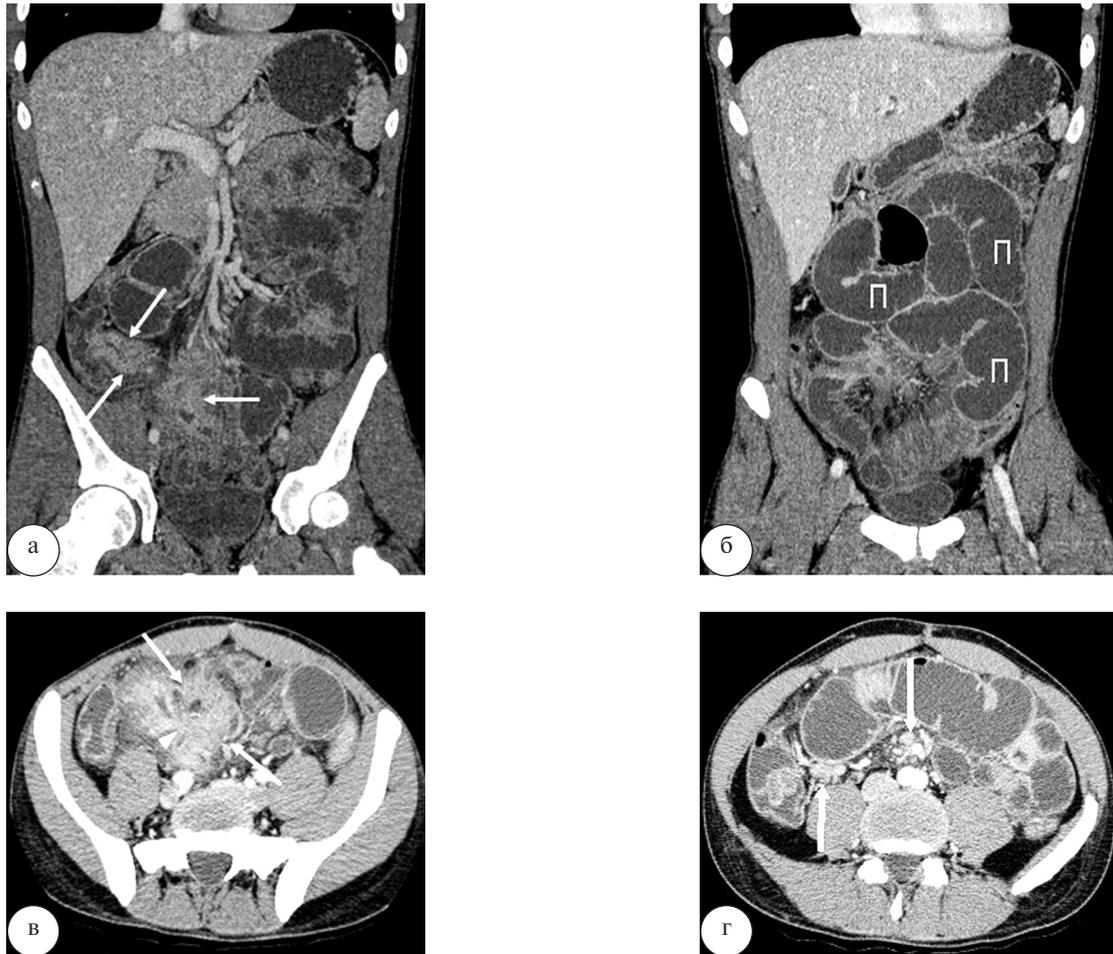


Рис. 1. КТЭ брюшной полости пациента В. 27 лет, фронтальная плоскость: а – выраженное утолщение стенки терминального отдела подвздошной кишки с активным контрастным усилением стенки и сужением просвета (стрелки); б – расширение интактных приводящих петель тонкой кишки (буква П); аксиальная плоскость: в – межпетельный инфильтрат (стрелки) и фистулы между пораженными сегментами подвздошной кишки (головка стрелки); г – многочисленные брыжеечные лимфатические узлы (стрелки).

воспалительными изменениями, определяется межпетельный инфильтрат. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия с формированием тонко-толстокишечного анастомоза «бок-в-бок» (рис. 2).

Заключение по результатам гистологического исследования: фрагменты стенки тонкой и толстой кишки; хронический эрозивный колит с формированием щелевидных язв, очаговым формированием грануляционной ткани и гранулем с гигантоклеточной реакцией, распространяющихся на мышечную оболочку и клетчатку. Морфологическая картина соответствует болезни Крона. Лимфатические узлы с признаками фолликулярной гиперплазии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан из клиники на 10-е сутки. Послеоперационный диагноз: «БК с поражением терминального отдела подвздошной, слепой кишки и восходящего отдела ободочной кишки, смешанная форма (пенетрирующая, стриктурирующая), осложненная стриктурой подвздошной кишки, с нарушением кишечной проходимости, формированием межпетельных фистул и

инфильтрата». Спустя 2 недели после оперативного лечения гастроэнтерологом назначена противорецидивная терапия: месалазин по 500 мг (по 2 таблетки 3 раза в сутки) постоянно; преднизолон по 5 мг (по 10 таблеток в день в течение 5 дней), затем постепенное снижение дозировки до 1 таблетки в неделю до полной отмены; фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в сутки – 10 дней.

Пациент Ч. при поступлении в клинику предъявлял жалобы на ноющие боли в левых отделах живота, тошноту, задержку стула в течение 4 дней, общую слабость. Из анамнеза известно, что с июня 2018 г. стал отмечать периодический дискомфорт в мезогастральной области. Наблюдался у гастроэнтеролога с диагнозом «Болезнь Крона с поражением толстой кишки». Получал противорецидивную терапию (месалазин по 500 мг 3 раза в сутки). 18.11.2018 г. появились ноющие боли в нижних отделах живота, стал отмечать нарушение отхождения газов и стула. С 24.11.2018 г. по 26.11.2018 г. находился на лечении в одном из городских хирургических стационаров с

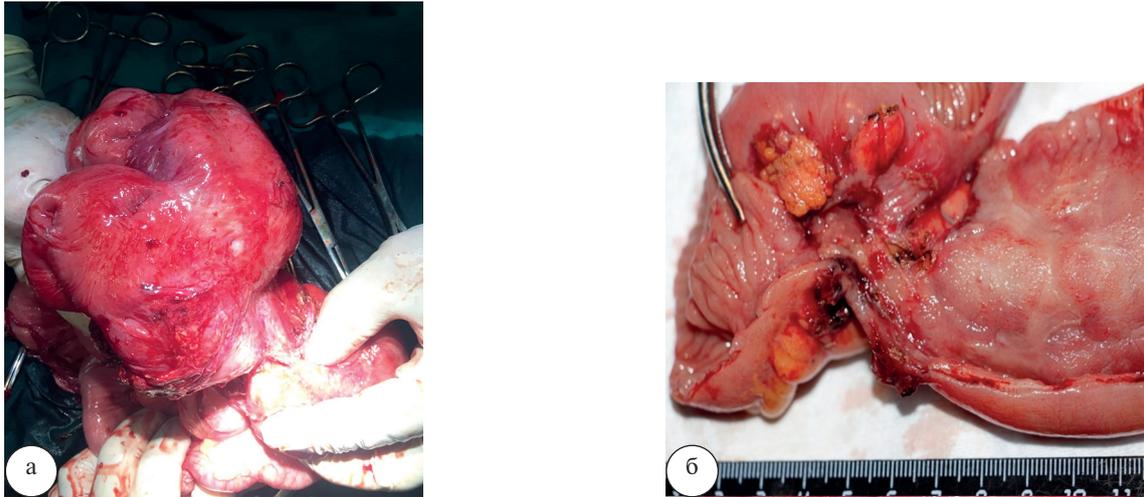


Рис. 2. Болезнь Крона с поражением подвздошной, слепой кишки и восходящего отдела ободочной кишки, смешанная форма (пенетрирующая, стриктурирующая), тяжелая форма, осложненная стриктурой подвздошной кишки, с нарушением кишечной проходимости: а – макропрепарат резецированного участка кишечника; б – макропрепарат участка пораженной болезнью Крона подвздошной кишки со стриктурой протяженностью 3 см (стрелка)

диагнозом «Динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся консервативно». Гастроэнтерологом рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. В процессе дообследования с целью уточнения распространенности воспалительных изменений кишечника и исключения развития осложнений пациенту выполнена КТЭ (рис. 3).

В результате выполнения КТЭ были выявлены воспалительные изменения стенки нисходящей ободочной кишки с признаками активности процесса, резким сужением просвета и развитием кишечной непроходимости.

Ввиду неэффективности консервативной терапии, наличия признаков декомпенсированного стеноза пациенту выполнено оперативное вмешательство в срочном порядке – левосторонняя обструктивная гемиколэктомия (рис. 4).

При гистологическом исследовании выявлен эрозивный колит с дисрегуляторными изменениями слизистой и очаговым формированием грануляционной ткани и гранул с гигантоклеточной реакцией (клетки Тютон). Гранулемы распространяются на всю толщину мышечной оболочки и перифокальную жировую клетчатку. Морфологическая картина соот-

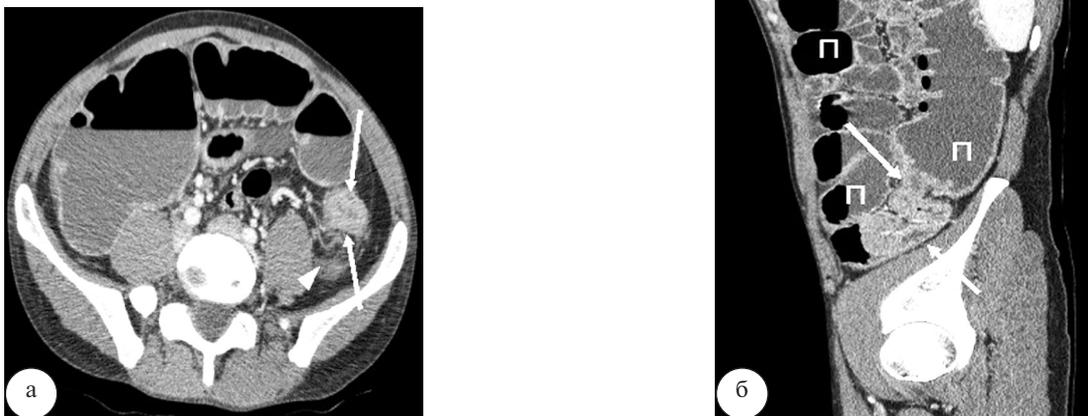


Рис. 3. КТЭ брюшной полости пациента Ч. 38 лет: а – аксиальная плоскость; б – сагиттальная плоскость. Определяется циркулярное утолщение стенки нисходящего отдела ободочной кишки с активным контрастным усилением, сужением просвета (стрелки), престенотическим расширением проксимальных отделов толстой кишки и петель тонкой кишки с формированием горизонтальных уровней «газ – жидкость» (буква П). Визуализируются следы жидкости по левому боковому фланку (головка стрелки)

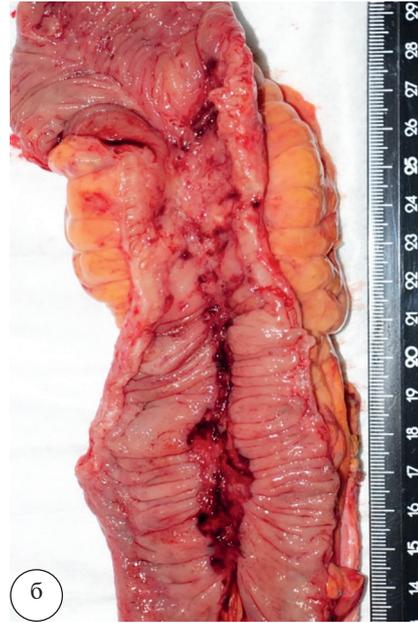
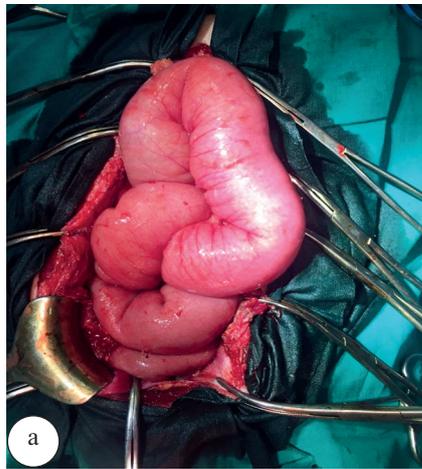


Рис. 4. Болезнь Крона с поражением толстой кишки, среднетяжелая форма, осложненная стриктурой сигмовидной кишки с нарушением кишечной проходимости: а – приводящий конец кишки увеличен в диаметре до 5 см, отводящий – спавшийся; б – макропрепарат участка сигмовидной кишки, поражённого БК со стриктурой (стрелка)

ветствует клиническому диагнозу «Болезнь Крона».

Послеоперационный диагноз: «БК с поражением толстой (сигмовидной) кишки, стриктурирующая форма, среднетяжелое течение. Декомпенсированный стеноз сигмовидной кишки». Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан из клиники на 9-е сутки.

На 14-е сутки после оперативного лечения назначена противорецидивная терапия: месакол 400 мг (по 2 таблетки 3 раза в сутки) в течение 3 месяцев с последующим переходом на дозировку 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 3 месяцев, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в сутки – 10 дней.

За время дальнейшего динамического наблюдения обоих пациентов данных за рецидив БК не выявлено.

Заключение. Показаниями к выполнению КТЭ пациентам, поступивших в неотложном порядке, являлись подозрения на БК и необходимость уточнения распространенности воспалительных изменений кишечника, а также исключение развития осложнений.

Результаты КТЭ позволили получить данные о локализации и протяженности патологических изменений, активности процесса, наличии внекишечных осложнений, что и позволило определиться с тактикой ведения пациентов.

Таким образом, КТЭ в настоящее время – это надёжная методика исследования при осложненных формах БК, результаты которой позволяют выбрать максимально подходящую тактику консервативного или хирургического лечения.

Своевременная точная диагностика посредством КТЭ в целом позволяет улучшить прогноз БК в каждом конкретном случае, а также отслеживать динамику патологического процесса и эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Ликутев, А.А. Возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника / А.А. Ликутев [и др.]. – М.: ГНЦК им. А.Н. Рыжих, 2017. – 146 с.
2. Лохматов, М.М. Развитие энтероскопии на современном этапе / М.М. Лохматов // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 11 (4). – С. 88–92.
3. Никулина, И.В. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области / И.В. Никулина [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67–71.
4. Савельева, Т.В. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии / Т.В. Савельева // Боткинские чтения. – СПб., 2018. – 65 с.
5. Семионкин, Е.И. Колопроктология / Е.И. Семионкин. – СПб: Эко-Вектор, 2018. – 124 с.
6. Халиф, И.Л. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей / И.Л. Халиф, А.Е. Белоусова. – М., 2014. – 39 с.
7. Jaffe, T.A. Abdominal pain: coronal reformations from isotropic voxels with 16-section CT—reader lesion detection and interpretation time / T.A. Jaffe [et al.] // Radiology. – 2017. – № 242 (1). – P. 175–181.
8. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. Reston, Va: American College of Radiology, 2014. – 150 p.
9. Triester S.L. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease / S.L. Triester [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2006. – № 101 (5). – P. 954–964.
10. Fletcher, J.G. Computed Tomography Enterography and Inflammatory Bowel Disease / J.G. Fletcher // Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. – 2017. – P. 205–215.

11. Boriskin, H.S. CT enterography vs. capsule endoscopy / H.S. Boriskin [et al.] // *Abdom Imaging*. – 2009. – № 34 (2). – P. 149–155.
12. Soop, M. What is at the Cutting Edge of IBD? Proceedings of the European Crohn's and Colitis Organisation 2018 Congress from a Surgical Perspective / M. Soop, A. Spinelli // *Dis Colon Rectum*. – 2018. – № 61 (8). – P. 879–882.
-

D.P. Kurilo, M.I. Savchenko, I.A. Solov'yev, I.S. Zheleznyak, A.M. Pershko, I.V. Bojkov

Possibilities of computed tomography enterography in the diagnosis of complicated forms of Crohn's disease

***Abstract.** The possibilities of computed tomographic enterography in the diagnosis of complicated forms of Crohn's disease are substantiated. Presented are 2 clinical observations of patients being treated at the clinic of naval surgery of S.M. Kirov Military Medical Academy regarding the complicated form of Crohn's disease. It was established that early diagnosis of the disease and the most accurate determination of the form of Crohn's disease allows you to increase the period of remission of this disease. The standard for diagnosing Crohn's disease is an endoscopic examination with multiple biopsies. Identification of extraintestinal complications determines the prognosis of the course of Crohn's disease and directly affects the choice of treatment tactics. In this aspect, computed tomographic enterography comes first, which, in addition to determining the nature, localization and extent of structural changes in the intestinal wall, makes it possible to assess the state of the mesentery and parenchymal organs of the abdominal cavity. The high availability, speed and non-invasiveness of the study makes computed tomography enterography the method of choice among other imaging techniques. Currently, computed tomography enterography is a reliable and timely research technique for complicated forms of Crohn's disease. Its results allow you to choose the most suitable tactics of conservative or surgical treatment, which allows you to improve the prognosis of the disease in each case, as well as track the dynamics of the pathological process and the effectiveness of the therapy*

***Key words:** Crohn's disease, computed tomography enterography, bowel strictures, intestinal obstruction, infiltration/ abscess of the abdominal cavity, internal or external intestinal fistulas, terminal ileitis, colitis, ileocolitis, anti-relapse treatment.*

Контактный телефон: 8-981-739-25-28; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Н.В. Кириллова, О.М. Спасенкова, А.Г. Платонова

Исследование прооксидантной активности и некоторых показателей гипофизарно-гонадной системы у больных, страдающих хроническим эндометритом

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург

Резюме. Исследованы состояние перекисного окисления липидов и окислительная модификация белков в крови у 29 женщин, больных хроническим эндометритом, в возрасте от 27 до 40 лет. Контрольную группу составили 19 здоровых женщин в возрасте от 27 до 44 лет. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивалась по уровню диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, окислительная модификация белков – по уровню карбонильных производных. Показано, что в крови женщин, больных хроническим эндометритом, в 3,3 раза увеличивается концентрация алифатических альдегидных групп и в 1,9 раз карбонильных групп в молекулах белков по сравнению с контрольной группой. Установлено достоверное увеличение диеновых конъюгатов на 34% и малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах соответственно на 47 и 43%. Нарастание продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в крови указывает на развитие окислительного стресса у женщин, страдающих хроническим эндометритом. В группе больных хроническим эндометритом женщин, по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы, выявлена убедительная тенденция повышения пролактина, антимюллерова гормона на фоне снижения прогестерона. Для прогнозирования возможных осложнений у больных, страдающих хроническим эндометритом, целесообразно исследовать в качестве маркеров окислительного стресса и выраженности воспалительного процесса показатели перекисного окисления белков и липидов. Кроме того, таким больным необходимо рекомендовать прием лекарственных средств антиоксидантного действия в комплексе с основной базовой терапией.

Ключевые слова: хронический эндометрит, продукты перекисного окисления липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, окислительная модификация белка, гормоны, пролактин, прогестерон, гормональный дисбаланс.

Введение. Известно, что хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой полиэтиологичный процесс, в развитии которого запускающим фактором является экзогенный вирусно-бактериальный возбудитель. Течение ХЭ во многом определяется состоянием иммунной и гормональной систем, ослабление которых позволяет условно-патогенной микрофлоре выходить на первое место как основному возбудителю заболевания. Неотъемлемым патогенетическим звеном любой воспалительной реакции является активация свободно-радикально окисления, которое как часть молекулярного механизма самого процесса воспаления носит защитный, адаптационный характер для организма. Выполняя важные адаптационные и регуляторные функции, активные формы кислорода в избытке приводят к процессам перекисного окисления молекул белков и липидов и вместе с инфекционными агентами изменяют структуру, пролиферацию и цикличность обновления эндометрия, создавая отрицательные условия для вынашивания беременности.

Ранее нами было изучено состояние ферментов-антиоксидантов у больных, страдающих ХЭ [4]. Было установлено, что у женщин, больных ХЭ, не только достоверно снижена активность таких ферментов антиоксидантной защиты, как супероксиддисмутаза,

каталаза и параоксаназа, но и наблюдается нарушение дисбаланса активностей данных ферментов. Полученные в работе результаты свидетельствовали о том, что антиоксидантная система крови у больных женщин находится в «напряженном» состоянии вследствие активной защиты организма от избытка молекул супероксидного радикала и перекиси водорода, образующихся в процессе хронического воспалительного процесса.

Нарушение в системе «антиоксидантная защита – активные формы кислорода» в сторону избыточного образования последних приводит к структурным повреждениям клеток.

Окислительная деструкция белков является индикатором повреждения ткани, причем наличие в белках алифатических альдегидных групп считается наиболее ранним маркером окислительной деструкции белков. Содержание карбонильных групп в циркулирующих и тканевых белках является чувствительным и достаточно стабильным показателем свободно-радикального повреждения этих молекул [3, 11]. Наличие повышенного содержания диеновых конъюгатов в сыворотке крови выступает более ранним маркером окислительной деструкции липидов по сравнению с присутствием в ней малонового альдегида [2].

В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих [6] указывают, что в 60–80% случаев причиной бесплодия и невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста является ХЭ. Главной причиной заболеваемости последних лет является распространение инфекции, передаваемой половым путем, а также активация условно-патогенной микрофлоры [5]. Одним из осложнений воспалительного процесса эндометрия является нарушение чувствительности рецепторного аппарата гормонозависимой ткани к действию стероидных гормонов яичников, что и определяет их вторичную недостаточность [1]. В то же время ХЭ представляет собой воспалительный процесс, направленный на защиту организма от возбудителей инфекционного характера и приводящий к свободнорадикальной активации. Запуск процессов перекисного окисления белков и липидов сопровождается повреждением не только мембран клеток, белковых рецепторов, ферментов эндометрия, но и влияет на метаболизм организма в целом.

Цель исследования. Изучить окислительную модификацию белков и перекисного окисления липидов в крови у женщин с ХЭ, позволяющую оценить степень выраженности оксидативного стресса при данной патологии.

Материалы и методы. Обследованы 29 пациенток в возрасте от 27 до 40 лет, обратившихся к врачу-гинекологу в связи с отсутствием беременности или невынашиванием плода. После проведения микробиологического и гистологического исследований эндометрия, а также ультразвукового обследования матки всем женщинам был поставлен диагноз «ХЭ». В контрольную группу вошли 19 здоровых женщин в возрасте от 27 до 44 лет. Забор крови проводили натощак. Для получения эритроцитов цельную кровь собирали в центрифужные пробирки, куда предварительно вносили 1 мл антикоагулянта (3,8% раствор цитрат натрия) и центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин. Плазму крови сливали и использовали в дальнейших исследованиях, в частности, для получения сыворотки также путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 15 мин, а эритроциты дважды отмывали тройным объемом 0,85% ледяного раствора натрия хлорида, каждый раз центрифугируя при указанных выше условиях и отбрасывая надосадочную жидкость.

Биохимические показатели крови обследованных женщин определяли в сыворотке, плазме и эритроцитах. Для исследования окислительной модификации белков в плазме крови по уровню карбонильных производных использовали методику, основанную на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином, которые регистрируются спектрофотометрически при длине волны $\lambda = 370$ нм. Алифатические альдегидные группы основных аминокислот определяли в тех же пробах при длине волны, равной 280 нм, а степень модификации белков выражали в единицах оптической плотности, отнесенных на мг белка [3, 11]. Содержание первичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов – определяли в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) сыворотки крови при длине волны поглощения 233 нм [7]. Конечный продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид плазмы крови и эритроцитов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой по образованию окрашенного в розовый цвет комплекса, имеющего максимум поглощения при длине волны поглощения 530 нм [8]. Содержание общего белка в плазме крови определяли по методике Лоури [12].

Для определения уровня пролактина, прогестерона, тиреотропного (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеонизирующего (ЛГ), антимюллерова гормонов (АМГ) в крови использовали набор реагентов фирмы «Алкор» для определения концентрации гормонов в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Гормональный анализ производился на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei Q.S. Био».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Biostat, Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у женщин, страдающих ХЭ, уровень алифатических альдегидных групп увеличен в 3,3 раза, карбонильных групп – в 1,9 раза, диеновых конъюгатов – в 1,3 раза, а малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах, соответственно, в 1,5 и в 1,3 раза по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 1). Следовательно, у женщин, страдающих ХЭ, нарушено прооксидантное равновесие, что,

Таблица 1

Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в плазме крови больных, страдающих ХЭ

Группа	Карбонильные группы, нмоль/мг	Алифатические альдегидные группы, D280/мг	Малоновый диальдегид, мкмоль/л		Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл
			плазма крови	эритроциты	
Контрольная	2,89±0,46	0,069±0,003	2,64±0,19	16,75±0,79	15,48±1,63
Больных ХЭ	5,43±0,57*	0,23±0,03*	3,89±0,62*	22,12±2,47*	20,74±1,09*

Примечание: * – различие между группами, $p < 0,05$.

по-видимому, способствует прогрессированию воспалительного процесса.

Морфофункциональные изменения эндометрия при ХЭ, по данным R.T. Dean et al. [10], приводят к снижению чувствительности его рецепторного аппарата к действию половых стероидных гормонов, следствием чего является снижение функции яичников, приводящее к недостаточности лютеиновой фазы как одной из причин репродуктивных нарушений. Кроме того, так как хроническая воспалительная реакция эндотелия матки подавляет его рецепцию, то по принципу обратной связи это может отражаться на гормональном статусе организма женщины. Нередко у женщин, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности, наблюдается дисфункция гипофизарно-адrenalно-гонадной и тиреоидной систем.

Выявлено, что содержание исследованных гормонов в крови как у обследуемых контрольной группы, так и у больных пациенток находилось практически на уровне референтных значений. При этом все пациентки, страдающие ХЭ, по содержанию исследованных гормонов были разделены на 2 подгруппы (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что у 3% женщин, страдающих ХЭ, наблюдается достоверное повышение уровня пролактина в 3,9 раза (1-я подгруппа), а у 97% (2-я подгруппа) – в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Содержание ФСГ и АМГ у 20% женщин 1-й подгруппы было достоверно повышенным в 1,3 и 3,8 раза соответственно по сравнению с контрольной группой.

В то же время у 60% больных пациенток 2-й подгруппы наблюдалось снижение содержания прогестерона в 1,6 раз, а у 80% женщин, страдающих ХЭ, уровень ФСГ и АМГ практически не менялся по сравнению с группой здоровых женщин. Достоверных различий ЛГ и ТТГ между больными и здоровыми не наблюдалось.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии гормонального дисбаланса в гипофизарно-гонадной системе у 60% обследованных женщин, страдающих ХЭ, по сравнению с группой контроля.

Заключение. Анализ гормонального статуса обследованных женщин, страдающих ХЭ, не выявил патологических сдвигов в гипофизарно-гонадной

системе. Вместе с тем у 20% больных 1-й подгруппы по сравнению с группой здоровых женщин достоверно повышался ФСГ и АМГ и наблюдалась убедительная тенденция повышения пролактина. Кроме того, у 60% больных 2-й подгруппы концентрация прогестерона была достоверно снижена по сравнению со здоровыми женщинами.

R.L. Levine et al. [11] показали, что атаке активными формами кислорода подвергаются вначале не липиды, а белковые молекулы, в том числе плазматической мембраны, что сопровождается нарушением ее структуры и функциональной активности и приводит к инактивации натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, деполаризации мембраны и цитолизу. Полученные нами результаты свидетельствуют об активации процессов перекисного окисления белков крови у женщин, страдающих ХЭ, на что указывает достоверное увеличение уровня алифатических альдегидных и карбонильных групп (в 3,3 и 1,9 раза соответственно). Увеличение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в 1,3 и 1,5 раза соответственно свидетельствует о деструктивных процессах, которым подвергаются молекулы липидов. Все это позволяет рассматривать показатели перекисного окисления белков и липидов в качестве маркеров выраженности воспалительного процесса, а также рекомендовать женщинам, страдающим ХЭ, прием лекарственных средств антиоксидантного действия в комплексе с основной базовой терапией.

Литература

1. Али-Риза, А.Э. Влияние хронических воспалительных процессов органов репродуктивной системы на рецепторы стероидных гормонов в эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности / А.Э. Али-Риза [и др.] // Сиб. мед. экспресс. – 2005. – № 2. – С. 12–17.
2. Владимиров, Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов / Ю.А. Владимиров // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1989. – № 4. – С. 7–19.
3. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – № 6. – С. 561–581.
4. Кириллова, Н.В. Исследование активности ферментов антиоксидантной защиты у больных с хроническим эндометритом / Н.В. Кириллова [и др.] // Естественные и технические науки. – 2017. – № 7 (109). – С. 15–19.

Таблица 2

Показатели гормонов гипофиза и яичников у женщин, страдающих ХЭ, и здоровых, абс. (%)

Гормон	Контрольная группа	Больные, страдающие ХЭ	
		1-я подгруппа	2-я подгруппа
Прогестерон, нмоль/л	35,32±4,95	55,27±14,47(40)	22,48±4,73(60)*
Пролактин, мЕд/л	157,44±20,57	626,5±154,24 (3)*	236,50±44,24(97)*
ФСГ, мМЕд/л	7,65±1,54	10,03±1,08(20)*	6,50±1,45 (80)
ЛГ, мМЕд/л	5,65±1,56	7,85±0,94 (50)	3,46±0,82 (50)
ТТГ, мЕд/л	1,58±0,73	3,49±0,87 (20)	1,02±0,14 (80)
АМГ, нг/мл	1,31±0,56	5,03±0,87 (20)*	1,15±0,33 (80)

Примечание: * – различие между подгруппами больных пациенток и контрольной группой, p≤0,05.

5. Радзинский, В.Е. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / В.Е. Радзинский, Р.С. Козлов, А.О. Духин. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. – 16 с.
6. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Медицина, 2011. – 546 с.
7. Стальная, И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–64.
8. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Таюкина, И.П. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием / И.П. Таюкина [и др.] // Сиб. мед. журнал. – 2010. – Т. 25. – Вып. 2, № 25. – С. 110–112.
10. Dean, R.T. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R.T. Dean [et al.] // Biochem. J. – 1997. – Vol. 324 (Pt1). – P. 1–18.
11. Levine, R.L. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R.L. Levine [et al.] // Methods Enzymol. – 1990. – Vol. 186. – P. 464–478.
12. Lowry, O.H. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.

N.V. Kirillova, O.M. Spasenkova, A.G. Platonova

Study of prooxidant activity and some indicators of the pituitary-gonadal system in patients suffering from chronic endometritis

Abstract. The state of lipid peroxidation and the oxidative modification of proteins in the blood of 29 women with chronic endometritis aged 27 to 40 years were studied. The control group consisted of 19 healthy women aged 27 to 44 years. The intensity of lipid peroxidation was estimated by the level of diene conjugates and malondialdehyde, the oxidative modification of proteins – by the level of carbonyl derivatives. It was shown that in the blood of women with chronic endometritis, the concentration of aliphatic aldehyde groups and 1,9 times the carbonyl groups in protein molecules increases by 3,3 times compared with the control group. A significant increase in diene conjugates by 34% and malondialdehyde in blood plasma and red blood cells by 47 and 43%, respectively, was established. The increase in lipid peroxidation products and oxidative protein modification in the blood indicates the development of oxidative stress in women suffering from chronic endometritis. Compared with healthy patients with chronic endometritis, a convincing tendency toward an increase in prolactin and anti-Muller hormone against a decrease in progesterone was revealed in the group compared to healthy ones. To predict possible complications in patients with chronic endometritis, it is advisable to study the indicators of protein and lipid peroxidation as markers of oxidative stress and the severity of the inflammatory process. In addition, such patients should be advised to take antioxidant drugs in combination with the basic therapy.

Key words: chronic endometritis, the products of lipid peroxidation, diene conjugates, malondialdehyde, oxidative modification of proteins, hormones, prolactin, progesterone, imbalance of hormones.

Контактный телефон: +7-911-789-45-51; e-mail: nadezhda.kirillova@pharminnotech.com

О.Н. Озерянская¹, В.П. Орлов², С.Д. Мирзаметов²,
А.В. Голубин², Д.В. Свистов²

Опыт применения динамической межостистой фиксации в лечении стеноза поясничного отдела позвоночника

¹Городская больница, Невинномысск

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проанализированы результаты хирургического лечения поясничного стеноза с использованием динамического межостистого фиксатора «Coflex» в период с сентября 2016 г. по февраль 2019 г. у 36 пациентов, из них 25 – с моноsegmentарными стенозами, 11 – с двухуровневыми. Каудогенная перемежающаяся хромота наблюдалась у 27 больных. Динамическая межостистая фиксация выполнена на 38 позвоночно-двигательных сегментах поясничного отдела. Оценка качества жизни и интенсивности болевого синдрома в спине и ноге до и после операции, а также исхода операции в отдаленный период после операции проведена валидизированными шкалами и опросниками. Интраоперационных осложнений не было. В отдаленном периоде после операции по результатам контрольной функциональной спондилографии поясничного отдела выявлена прямая зависимость мобильности оперированного позвоночно-двигательного сегмента от величины индекса высоты диска. Во всех наблюдениях отмечено снижение мобильности оперированного уровня, что свидетельствовало о качественном функционировании межостистого имплантата. Увеличение высоты межпозвонкового отверстия дополнительно обеспечивало непрямую декомпрессию спинномозгового нерва во всех случаях. Синдром каудогенной перемежающейся хромоты к моменту выписки регрессировал во всех наблюдениях. За период наблюдения случаев развития послеоперационной нестабильности и рестеноза на оперированном уровне не отмечено. Удовлетворительные исходы получены в 33 (91,7%), а неудовлетворительные – в 3 (8,3%) наблюдениях. Неудовлетворительные исходы в двух случаях были обусловлены хроническим болевым синдромом в нижней части спины из-за симптомного стеноза позвоночного канала на смежном уровне, а в одном наблюдении – выраженным болевым синдромом в правой ноге в связи с образованием секвестрированной грыжи межпозвонкового диска на смежном уровне. В целом межостистая динамическая стабилизация хорошо зарекомендовала себя при лечении стеноза позвоночного канала поясничного отдела позвоночника в качестве завершения операции после декомпрессионного этапа.

Ключевые слова: дегенеративный каскад, поясничный стеноз, каудогенная перемежающаяся хромота, фасетэктомия, задняя поясничная декомпрессия, межостистый имплантат, динамическая стабилизация, рестеноз, послеоперационная нестабильность.

Введение. Дегенеративные заболевания позвоночника являются одними из самых распространенных нозологий. Это обуславливает большое число различных методов их лечения, которое с каждым годом продолжает увеличиваться. Исследования, посвященные данной тематике, свидетельствуют как о большой частоте дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, так и об отсутствии тенденции к уменьшению заболеваемости [6, 8–10]. Патогенетически это связано с развитием возрастных изменений в межпозвонковом диске, приводящих к segmentарной нестабильности. При естественном течении дегенеративного каскада стадия нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) завершается снижением высоты межпозвонкового диска, приводящего к перегрузке дугоотростчатых суставов. Это в свою очередь, с одной стороны, приводит к рестабилизации данного сегмента, а с другой – к гипертрофии суставов и утолщению желтой связки, что является основным фактором стеноза позвоночного канала [17, 19, 21]. Процесс

снижения высоты диска после агрессивной (субтотальной) дискэктомии значительно ускоряется, что ускоряет развитие стеноза позвоночного канала. Для уменьшения нагрузки на дугоотростчатые суставы необходимо завершить агрессивную дискэктомию межостистой фиксацией [7]. Однако использование двустороннего доступа для этой цели увеличивает травматичность оперативного вмешательства. Поэтому целесообразно разработать более современный межостистый имплантат, который можно установить из одностороннего доступа – со стороны выполнения дискэктомии.

Фасетэктомия, как частичная, так и тотальная, может привести к нестабильности при сохраненной высоте диска на уровне абсолютного стеноза [16]. Напротив, у пациентов с коллапсом диска (индекс высоты диска (ИВД) < 0,15 у. е.), что чаще наблюдается при стенозах, риски развития послеоперационной нестабильности нивелируются из-за прочной рестабилизации ПДС как сзади, так и спереди. При абсолютном стенозе с сохраненной высотой диска на этом уровне после задней декомпрессии с

фасетэктомией оперативное вмешательство чаще завершается установкой динамического межостистого имплантата для снижения риска развития послеоперационной нестабильности ПДС и рестеноза позвоночного канала [3, 4]. Поэтому межостистая динамическая стабилизация хорошо зарекомендовала себя в качестве завершения операции после декомпрессивного этапа [13, 14, 18, 20].

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения поясничного стеноза путем использования динамического межостистого имплантата «Coflex».

Материалы и методы. Проанализированы результаты декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения с использованием динамического межостистого фиксатора «Coflex», выполненного в период с сентября 2016 по февраль 2019 г. 36 пациентам (17 мужчин и 19 женщин) по поводу стеноза позвоночного канала поясничного отдела. Из них 11 (30,5%) пациентов за 71–123 мес. до настоящей госпитализации перенесли микродискэктомию на уровне стеноза. Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 9,5$ года. Из исследования исключены пациенты, перенесшие только декомпрессивное вмешательство, ригидную фиксацию после декомпрессивного этапа, страдающие выраженными сопутствующими заболеваниями, влияющими на исход лечения и качество жизни, и отказавшиеся от участия в исследовании.

При дооперационном планировании проводили оценку клинко-неврологического статуса, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ),

компьютерной томографии (КТ) и функциональной спондилографии поясничного отдела, анкетирование пациентов с оценкой интенсивности болевого синдрома в спине и ноге по визуальной аналоговой шкале (ВАШ-С и ВАШ-Н) и выраженности нарушений функциональной активности по индексу Освестри (Oswestry Disability Index – ODI). Каудогенная перемежающаяся хромота наблюдалась в 27 наблюдениях. Выраженность последней оценивалась по пройденному расстоянию в течение часа и составила $4–1009$ м (294 ± 250 м). По данным КТ определяли ИВД. Функциональную спондилографию выполняли в боковой проекции стоя, в положении сгибания и разгибания. Отмечали величину переднего или заднего смещения вышележащего позвонка относительно нижележащего, сагиттальную трансляцию и сегментарную ангуляцию [12, 15]. Для снижения вероятности ошибок измерения данных параметров всем пациентам с дефансом мышц поясничного отдела предварительно выполняли паравертебральную блокаду дугоотростчатых суставов на уровнях стеноза. Клинико-неврологические проявления уровня стеноза позвоночного канала во всех наблюдениях соответствовали данным МРТ и КТ. Хирургическое вмешательство выполняли в положении пациента на животе на раме Вильсона под общей многокомпонентной анестезией. Доступ к позвоночному каналу осуществляли со стороны поражения при одностороннем стенозе и обязательно дополняли скелетизацией остистых отростков с противоположной стороны. Удаляли надостистую и межостистую связки для последующей установки динамического стабилизатора «Coflex». На декомпрессивном этапе операции на уровне абсолютного стеноза выполняли интерляминэктомию с экономной резекцией выше- и нижележащих дуг позвонков, удаление гипертрофированной желтой связки, частичную медиальную фасетэктомию, удаление остеофитов и оссифицированных грыж, а при сочетании стеноза позвоночного канала с неоссифицированной грыжей межпозвоночного



Рис. 1. Сочетание стеноза позвоночного канала на уровне $L_{IV}-L_V$ с неоссифицированной грыжей на том же уровне: а – Т2-взвешенные изображения (ВИ) в сагиттальной плоскости; б – Т2-ВИ в аксиальной плоскости

диска на том же уровне данный этап дополняли микродискэктомией (рис. 1).

На этапе стабилизации ПДС выполняли подготовку межостистого промежутка и установку межостистого имплантата «Coflex». После этого выполняли интраоперационную контрольную рентгенографию для оценки положения имплантата, изменений высоты межпозвонкового отверстия и межтелового промежутка. Целью данного этапа являлась профилактика послеоперационной нестабильности оперированного ПДС и рестеноза позвоночного канала. У пациентов, страдающих одноуровневым стенозом позвоночного канала (n=25), оперативное лечение заключалось в устранении стеноза позвоночного канала и динамической фиксации ПДС. Распределение этих пациентов по уровню оперативного вмешательства приведено в таблице 1.

При двухуровневой локализации (n=11) устранение стеноза выполняли на обоих уровнях. На уровне относительного стеноза выполняли интерламинэктомию с экономной резекцией выше- и нижележащих дуг позвонков, удаление гипертрофированной желтой связки, микродискэктомию, удаление остеофитов и оссифицированных грыж.

Динамическую стабилизацию при этом выполняли только на уровне абсолютного стеноза – у 2 пациентов на обоих уровнях, у 9 – на одном.

Таким образом, динамическая фиксация выполнена на 38 ПДС у 36 пациентов. Распределение пациентов с двухуровневыми стенозами позвоночного канала по уровню операции приведено в таблице 2.

При выписке пациентов определяли уровень снижения интенсивности болевого синдрома в спине и ноге по ВАШ и оценивали динамику регресса каудогенной перемежающейся хромоты после операции. Оценку результатов хирургического лечения проводили при контрольных осмотрах через 6, 12 и 24 мес. после операции. Всем пациентам в указанные сроки выполняли функциональную спондилографию поясничного отдела, проводили анкетирование с определением интенсивности болевого синдрома в спине и ноге по ВАШ и выраженности нарушений функциональной активности по ODI. Удовлетворенность пациентов в хирургическом лечении определяли по шкале удовлетворенности результатами оперативного вмешательства. Значения шкал и опросников, соответствующие удовлетворительному исходу операции, представлены в таблице 3 [1, 11].

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программных пакетов Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Соединенные Штаты Америки – США), IBM SPSS Statistics Version 23 (IBM Corp., США) и Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). При анализе данных использовались общепринятые и рекомендованные для медико-биологических исследований статистические методы [5].

Результаты и их обсуждение. Интраоперационных осложнений не было. Вместе с тем послеоперационные осложнения были напрямую связаны с исходами лечения и представлены рецидивом болевого синдрома в спине в двух наблюдениях и образованием грыжи межпозвонкового диска на смежном уровне операции в одном случае.

Таблица 1

Распределение пациентов, страдающих моносегментарным стенозом позвоночного канала, по уровню оперативного вмешательства

Уровень стеноза и динамической фиксации	Количество пациентов	
	абс.	%
L _I -L _{III}	1	2,7
L _{III} -L _V	7	19
L _{IV} -L _V	17	45,9

Таблица 2

Распределение пациентов, страдающих двухуровневыми стенозами позвоночного канала, по уровню оперативного вмешательства

Уровень стеноза	Уровень абсолютного стеноза и динамической фиксации	Уровень относительного стеноза
L _I -L _{III} -L _{IV}	L _I -L _{III}	L _{III} -L _{IV}
L _I -L _{III} -L _{IV}	L _I -L _{III}	L _{III} -L _{IV}
L _I -L _{III} -L _{IV}	L _{III} -L _{IV}	L _I -L _{III}
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV} -L _V	-
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV} -L _V	-
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV}	L _{IV} -L _V
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV}	L _{IV} -L _V
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV}	L _{IV} -L _V
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV}
L _{III} -L _{IV} -L _V	L _{IV} -L _V	L _{III} -L _{IV}

Таблица 3

Шкалы и опросники, использованные в исследовании

Опросник и шкала	Интервал значений	Значения удовлетворительного исхода операции
ВАШ-С, см	0–10	0–4
ВАШ-Н, см	0–10	0–4
ODI, %	0–100	0–40
Удовлетворенность результатами оперативного вмешательства	1 – полностью удовлетворён 2 – удовлетворён, но с маленькими оговорками 3 – удовлетворён частично и с большими оговорками 4 – полностью не удовлетворён	1–2



Рис. 2. Спондилография поясничного отдела в боковой проекции пациента, страдающего поясничным стенозом на уровне L_{IV}-L_V: а – до операции; б – после операции

При контрольной спондилографии поясничного отдела во всех случаях отмечали увеличение высоты межпозвонкового отверстия. Увеличения высоты межтелового промежутка добились у пациентов с ИВД более 0,21 у.е. до операции (рис. 2).

При контрольных функциональных спондилографиях, выполненных через 6–24 мес. после операции, на уровнях динамической фиксации выявлена статистически значимая прямая зависимость мобильности ПДС от величины ИВД. При этом подвижность ПДС после операции несколько снизилась, что свидетельствовало о качественной стабилизации (табл. 4).

Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ-С и ВАШ-Н и выраженности нарушений функциональной активности по ODI до операции, при выписке и в сроки 6–24 мес. после операции представлены в таблице 5.

Синдром каудогенной перемежающейся хромоты к моменту выписки регрессировал во всех наблюдениях. За период наблюдения не отмечено случаев развития послеоперационной нестабильности и рестеноза на оперированном уровне. При оценке по шкале удовлетворенности результатами

оперативного вмешательства удовлетворительные исходы получены в 33 (91,7%), а неудовлетворительные – в 3 (8,3%) наблюдениях (рис. 3).

Неудовлетворительные исходы в двух случаях были обусловлены хроническим болевым синдромом в нижней части спины из-за симптомного стеноза позвоночного канала на смежном L_{III}-L_{IV} уровне через 7 и 10 мес. после первичной операции на уровне L_{IV}-L_V. Эти пациенты частично удовлетворены исходом в связи с регрессом симптомов стеноза на фоне курсовой консервативной терапии. В одном наблюдении неудовлетворительный исход был обусловлен выраженным болевым синдромом в правой ноге в связи с образованием секвестрированной грыжи межпозвонкового диска также на смежном L_{III}-L_{IV} уровне через 20 мес. после первичной операции на уровне L_{IV}-L_V. В данном случае была необходима операция в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии. Пациенту выполнена эндоскопическая поясничная дискэктомия правосторонним трансфораминальным доступом с положительным эффектом в виде регресса болевого синдрома в правой ноге [2].

Таблица 4

Изменение мобильности ПДС в зависимости от ИВД

ИВД, у. е.	Количество ПДС	Сегментарная ангуляция, градусы		p
		до операции	после операции	
<0,20	9	2–4**	0–2**	<0,01*
0,21–0,25	21	3–5**	1–3**	
0,26–0,30	6	5–8**	2–5**	
>0,31	2	7 и 10	4 и 7	

Примечание: * – U-критерий Манна – Уитни; ** – min – max.

Таблица 5

Динамика интенсивности боли и нарушений функциональной активности

Показатель	До операции	При выписке	Отдаленные результаты
ВАШ-С, см	6,1 (4,9–7,2)*	1,9 (1,7–2,1)*	1,3 (0,9–1,5)*
ВАШ-Н, см	5,2 (4,2–6,1)*	0,3 (0,1–0,4)*	0,2 (0,1–0,3)*
ODI, %	59,7 (55,4–63,1)*	–	11,8 (5,3–16,9)*

Примечание: * – интерквартильный размах (25–75%).



Рис. 3. Отдаленные результаты операции по шкале удовлетворенности результатами оперативного вмешательства

Заключение. Использование динамического межостистого фиксатора «Coflex» после фасетэктомии снижает риск развития послеоперационной нестабильности и рестеноза оперированного уровня. Увеличение высоты межпозвоночного отверстия приводит к непрямой декомпрессии спинномозгового нерва даже при сниженном ИВД. Однако при ИВД <0,20 у. е. отдаленные результаты показывают максимальное ограничение движений в оперированном сегменте, вплоть до их полного отсутствия. Снижение мобильности оперированного ПДС также наблюдается и при ИВД >0,21 у. е. Это свидетельствует как о сохранении движений в ПДС, так и о его стабилизации, т. е. о нормальном функционировании динамического стабилизатора.

Литература

- Бикмуллин, В.Н. Ретроспективный анализ исходов 493 случаев открытой поясничной микродискэктомии / В.Н. Бикмуллин [и др.] // Росс. нейрохирург. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 13–20.
- Булыщенко, Г.Г. Основные параметры чрескожного эндоскопического трансфораминального доступа с применением TESSYS / Г.Г. Булыщенко [и др.] // Росс. нейрохирург. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 14–19.
- Бывальцев, В.А. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза / В.А. Бывальцев [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. – 2015. – Т. 79, № 3. – С. 45–54.
- Давыдов, Е.А. Применение межостистого дистрактора из нитинола при хирургическом лечении сегментарной нестабильности в поясничном отделе позвоночника / Е.А. Давыдов [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 1. С. 76–82.
- Зубов, Н.Н. Методы статистического анализа данных в медицине и фармации: учебное пособие / Н.Н. Зубов, В.И. Кувакин. – СПб., 2017. – 216 с.
- Кондаков, Е.Н. Итоги работы нейрохирургической службы Санкт-Петербурга за 2000–2006 гг. / Е.Н. Кондаков, В.П. Берснев, И.А. Симонова // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 4. – С. 113–116.
- Кравцов, М.Н. Рецидивы грыж межпозвоночных дисков после поясничной микродискэктомии: общие сведения, анализ факторов риска / М.Н. Кравцов [и др.] // Росс.

- нейрохирург. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 34–41.
- Крылов, В.В. Состояние нейрохирургической помощи больным с травмами и заболеваниями позвоночника и спинного мозга в г. Москве (по данным нейрохирургических стационаров Комитета здравоохранения за 1997–1999 гг.) / В.В. Крылов // Нейрохирургия. – 2001. – № 1. – С. 60–66.
- Крылов, В.В. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации / В.В. Крылов [и др.] // Нейрохирургия. – 2016. – № 3. – С. 3–44.
- Хорева, Н.Е. Некоторые показатели качества оказания нейрохирургической помощи больным дегенеративными заболеваниями позвоночника в стационарах Департамента здравоохранения г. Москвы / Н.Е. Хорева [и др.] // Нейрохирургия. – 2010. – № 2. – С. 65–71.
- Asch, H.L. Prospective multiple outcomes study of outpatient lumbar microdiscectomy: should 75 to 80% success rates be the norm? / H.L. Asch [et al.] // Journal of Neurosurgery: Spine. – 2002. – Vol. 96, № 1. – P. 34–44.
- Boden, S.D. Lumbosacral segmental motion in normal individuals. Have we been measuring instability properly? / S.D. Boden, S.W. Wiesel // Spine. – 1990. – Vol. 15, № 6. – P. 571–576.
- Chen, X.L. Interspinous dynamic stabilization adjacent to fusion versus double-segment fusion for treatment of lumbar degenerative disease with a minimum follow-up of three years / X.L. Chen [et al.] // International orthopaedics. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 1275–1283.
- Davis, R.J. Decompression and Coflex interlaminar stabilization compared with decompression and instrumented spinal fusion for spinal stenosis and low-grade degenerative spondylolisthesis: two-year results from the prospective, randomized, multicenter, Food and Drug Administration Investigational Device Exemption trial / R.J. Davis [et al.] // Spine. – 2013. – Vol. 38, № 18. – P. 1529–1539.
- Iguchi, T. Lumbar Instability and Clinical Symptoms: Which Is the More Critical Factor for Symptoms Sagittal Translation or Segment Angulation? / T. Iguchi [et al.] // Clinical Spine Surgery. – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 284–290.
- Johnsson, K.E. Postoperative instability after decompression for lumbar spinal stenosis / K.E. Johnsson, S. Willner, K. Johnsson // Spine. – 1986. – Vol. 11, № 2. – P. 107–110.
- Kirkaldy-Willis, W.H. Instability of the lumbar spine / W.H. Kirkaldy-Willis, H.F. Farfan // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1982. – Vol. 165. – P. 110–123.
- Kumar, N. Role of Coflex as an adjunct to decompression for symptomatic lumbar spinal stenosis / N. Kumar [et al.] // Asian spine journal. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 161–169.

19. Lin, S.I. Disability in patients with degenerative lumbar spinal stenosis / S.I. Lin, R.M. Lin, L.W. Huang // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2006. – Vol. 87. – P. 1250–1256.
20. Park, S. Minimum 2-year follow-up result of degenerative spinal stenosis treated with interspinous U (Coflex™) / S. Park [et al.] // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2009. – Vol. 46, № 4. – P. 292–299.
21. Wu, W.J. Complications and clinical outcomes of minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of one- or two-level degenerative disc diseases of the lumbar spine in patients older than 65 years / W.J. Wu [et al.] // Chin. Med. J. – 2012. – Vol. 125. – P. 2505–2510.

O.N. Ozeryanskaya, V.P. Orlov, S.D. Mirzametov, A.V. Golubin, D.V. Svistov

Experience in the use of dynamic interspinous fixation in the treatment of lumbar spine stenosis

Abstract. The results of surgical treatment of lumbar stenosis using the dynamic intercostal fixator Coflex in the period from September 2016 to February 2019 were analyzed in 36 patients, 25 of them with monosegmental stenosis, 11 with two levels. Caudogenic intermittent claudication was observed in 27 patients. Dynamic interspinous fixation was performed on 38 vertebral-motor segments of the lumbar. Assessment of the quality of life and the intensity of pain in the back and leg before and after the operation, as well as the outcome of the operation in the distant period after the operation, was carried out by validated scales and questionnaires. There were no intraoperative complications. In the distant period after surgery, the results of control functional spondylography of the lumbar revealed a direct dependence of the mobility of the operated vertebral-motor segment on the value of the disk height index. In all observations, a decrease in the mobility of the operated level was noted, which indicated the high-quality functioning of the interspinous implant. An increase in the height of the intervertebral foramen additionally provided indirect decompression of the spinal nerve in all cases. Syndrome of caudogenic intermittent claudication by the time of discharge regressed in all cases. For the period of observation of cases of development of postoperative instability and restenosis at the operated level was not noted. Satisfactory outcomes were obtained in 33 (91,7%), and unsatisfactory outcomes in 3 (8,3%) cases. Unsatisfactory outcomes in two cases were due to chronic pain in the lower back due to symptomatic stenosis of the spinal canal at an adjacent level, and in one observation, severe pain in the right leg due to the formation of sequestered herniated discs at an adjacent level. In general, interspinous dynamic stabilization has proven itself in the treatment of spinal stenosis of the lumbar spine, as the completion of the operation after the decompression phase.

Key words: degenerative cascade, lumbar spine stenosis, caudogenic intermittent claudication, facetectomy, posterior lumbar decompression, interspinous implant, dynamic stabilization, restenosis, postoperative instability.

Контактный телефон: +7-921-632-85-69; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Опыт использования ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты оценки эффективности применения ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина (валсартан/сакубитрил) в дополнение к стандартной терапии у коморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Выявлено, что комбинация валсартан/сакубитрил оказывает более выраженный терапевтический эффект, нежели отдельное использование валсартана. При этом уменьшается уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида, особенно у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40%, что говорит о воздействии на патогенетические механизмы, связанные с формированием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Эффективность рекомендованной комбинации валсартан/сакубитрил подтверждается достоверным приростом фракции выброса левого желудочка больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, что в значительной степени влияет на повышение толерантности к физической нагрузке и на улучшение качества жизни. Улучшение качества жизни подтверждается положительной динамикой блоков «симптомы», «активность» опросника для больных, страдающих заболеваниями органов дыхания, госпиталя Святого Георгия и «подвижность», «привычная повседневная деятельность» опросника качества жизни, что также показывает преимущество применения валсартана/сакубитрила и повышает приверженность пациентов к назначенной терапии. Уменьшение полости левого предсердия и снижение давления в легочной артерии свидетельствуют не только об улучшении функции левых камер сердца, но и правого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь, коморбидность, натрийуретические пептиды, неприлизин, валсартан, сакубитрил, опросник госпиталя Святого Георгия, опросник качества жизни.

Введение. В настоящий момент хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуются высокой распространенностью, коморбидностью и летальностью, в связи с чем представляют серьезную медицинскую и социальную проблему. Распространенность ХСН среди лиц моложе 60 лет составляет от 1,8 до 2% взрослой популяции, а среди лиц старше 65 лет может составлять уже от 6 до 10%. [3]. Распространенность ХОБЛ во взрослой популяции составляет в среднем 10–12%. При этом заболеваемость увеличивается с возрастом – от 2,6% в возрастной группе от 18 до 34 лет, до 12,5 % у пациентов в возрасте 75 лет и старше [1, 4].

Распространенность ХОБЛ у пациентов, страдающих ХСН, составляет от 10 до 50%, причем у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка цифры выше, чем со сниженной ФВ [2]. Это обусловлено тем, что пациенты с сохраненной ФВ старше и имеют большее количество коморбидных заболеваний. С другой стороны, распространенность ХСН среди пациентов с ХОБЛ составляет в среднем 10–20%, хотя De Miguel J., Chansafe J., Jiménez R. [5] указывают на более высокий процент – 50%.

Основной задачей лечения обеих патологий является предупреждение прогрессирования заболевания, облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни; а с точки зрения долгосрочных перспектив – предотвращение прогрессирования заболевания, профилактики и лечение обострений, снижение смертности.

Цель исследования. Оценить эффективность применения ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина (валсартан/сакубитрил) в дополнение к стандартной терапии у коморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Обследованы 103 пациента, страдающих ХОБЛ и ХСН. Все обследованные больные методом случайной выборки были разделены на две группы. В первую группу вошло 50 пациентов в возрасте $72 \pm 7,8$ лет, во вторую – 53 пациента в возрасте $68 \pm 6,6$ лет.

У пациентов 1-й группы встречались следующие сопутствующие заболевания: у 9 в анамнезе – инфаркт миокарда, у 12 – сахарный диабет 2-го типа, контролируемый приемом сахароснижающих препаратов,

у 26 – артериальная гипертензия, у 19 – фибрилляция предсердий (10 случаев – постоянная форма, 9 – пароксизмальная форма). Для контроля частоты сердечных сокращений в случае постоянной формы фибрилляции предсердий применяются дигоксин, селективные БАБ, кордарон; с целью восстановления синусового ритма – кордарон с последующим приемом верапамила или селективных БАБ. У 31 пациента диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), преобладали пациенты со 2-м функциональным классом (ФК) стенокардии напряжения. Распределение по ФК ХСН: 1-й ФК – 7 пациентов, 2-й ФК – 19 пациентов, 3-й ФК – 24 пациента. 22 (54%) больных 1-й группы имели II стадию ХОБЛ, I стадия регистрировалась у 9 (18%) больных, III стадия – у 14 (28%) больных. 38 (76%) пациентов 1-й группы курили в среднем 36 лет. Индекс курения (пачко-лет) составил 35,4 у. е. [30, 42]. Индекс коморбидности Charlson составил 6 у. е. [5, 7].

У пациентов 2-й группы встречались следующие сопутствующие заболевания: у 15 в анамнезе – инфаркт миокарда, у 17 – сахарный диабет 2-го типа, контролируемый приемом сахароснижающих препаратов, у 34 – артериальная гипертензия, у 32 – фибрилляция предсердий (18 случаев – постоянная форма, 14 случаев – пароксизмальная форма). У 36 пациентов диагностирована ИБС, преобладали пациенты со 2-м ФК стенокардии напряжения. Распределение по ФК ХСН: 1-й ФК – 6 пациентов, 2-й ФК – 18 пациентов, 3-й ФК – 29 пациентов. 33 (62,3%) пациента 2-й группы имели II стадию ХОБЛ, I стадия регистрировалась у 8 (15,1%), III стадия – у 12 (22,6%) больных. 38 (71,6%) пациентов 2-й группы курили в среднем 33 года. Индекс курения составил 34,2 у. е. [31, 40]. Индекс коморбидности Charlson также оставался высоким и составил 6 у. е. [5, 8].

В дальнейшем по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) обе группы были разделены еще на 2 подгруппы: с сохранённой ФВ ЛЖ (более 50%) и со сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%). Таким образом, в 1-й группе было 39 пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ и 11 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, во 2-й группе – 36 и 17 пациентов соответственно.

Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование исходно на момент включения в исследование и через 6 месяцев. Пациентам выполнялось комплексное обследование, а именно сбор и анализ жалоб, физикальный осмотр, общеклинический анализ крови, мочи, развернутый биохимический анализ крови, определение N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), регистрация электрокардиограммы, проведение рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), проведение пробы 6-минутной ходьбы. Оценивались индексы Charlson, массы тела, обструкции дыхательных путей, одышки и работоспособности (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity – BODE), суммарной оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE), результаты шкалы

оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН [3] и опросника для больных, страдающих заболеваниями органов дыхания, госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) [4].

При поступлении в стационар для коррекции проявлений ХСН больным 1-й группы назначался валсартан, мочегонные (торасемид, гидрохлортиазид), блокатор минералокортикоидных рецепторов – эплеренон в терапевтических дозировках; пациентам 2-й группы также назначались мочегонные (торасемид, гидрохлортиазид), эплеренон в сопоставимых с 1-й группой дозировках, вместо валсартана был назначен препарат валсартан+сакубитрил в дозировке 50 мг 2 раза в сутки. Стартовая доза препарата составляла 50 мг 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). В случае нормальной переносимости и отсутствии тенденции к гипотензии проводилась коррекция дозировки до 100 мг 2 раза в сутки. Также пациентам назначались кардиоселективные β -адреноблокаторы (БАБ). Заметим, что в последние годы произошел пересмотр традиционных представлений о месте и роли БАБ при ХОБЛ. В настоящий момент кардиоселективные БАБ (биспролол, метопролол) успешно применяются у коморбидных больных ХСН и ХОБЛ. В нашем исследовании пациентам назначался биспролол в терапевтической дозировке под контролем симптомов ХОБЛ (диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель). Для лечения ХОБЛ отдавалось предпочтение к использованию комбинации длительно действующих антихолинергиков и длительно действующих β_2 -агонистов.

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе достоверных отличий в динамике уровня NT-proBNP не выявлено. При оценке данного показателя внутри группы у пациентов с ФВ >40% и <40% достоверных отличий также не выявлено. Во 2-й группе спустя 6 месяцев отмечалась достоверно значимая положительная динамика уровня NT-proBNP. При оценке данного показателя в подгруппе с ФВ >40% *достоверность отличий* также *была значимая* ($p < 0,05$). В подгруппе с ФВ <40% отмечалась более выраженная положительная динамика в виде уменьшения значения NT-proBNP на 40% (рис. 1). Можно предположить, что проводимая терапия у пациентов 2-й группы оказывала большее влияние на пациентов с менее благоприятным прогнозом.

Проба 6-минутной ходьбы продемонстрировала через 6 месяцев положительную динамику. В обеих группах зарегистрирован статистически значимый прирост проходимой дистанции ($p < 0,05$), рисунок 2.

В обеих группах отмечалось уменьшение количества баллов по ШОКС. Так, в 1-й группе среднее значение через 6 месяцев составило 6 у. е., во второй – 5 у. е. В среднем на фоне лечения в обеих группах отмечалось уменьшение количества набранных баллов на 1 у. е.

Проводимая терапия у пациентов 1-й группы практически никак не влияла на основные эхокардио-

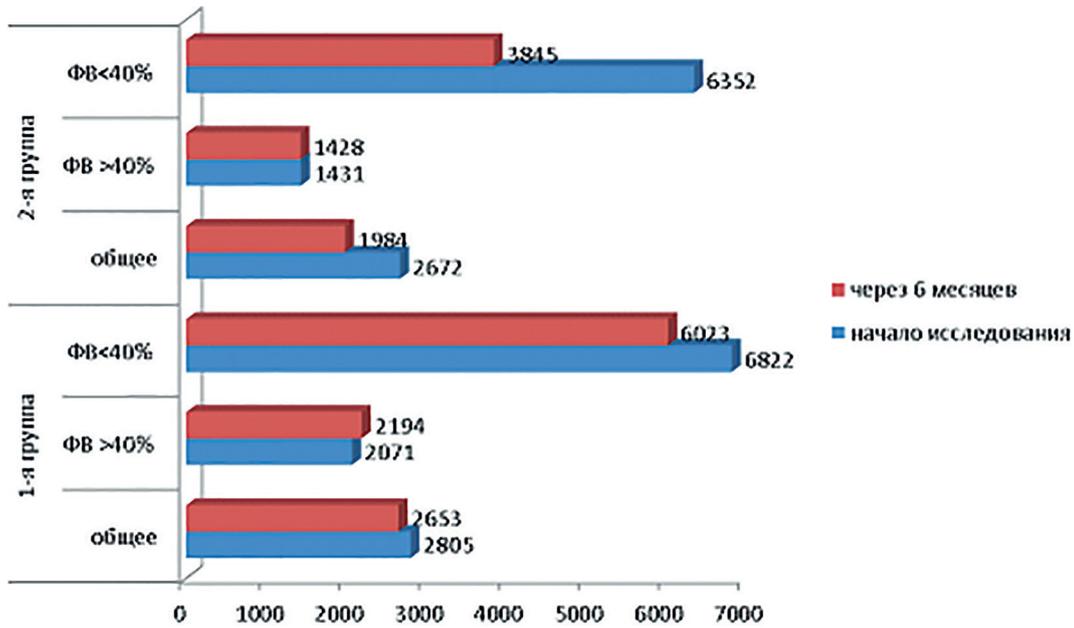


Рис. 1. Динамика уровня NT-proBNP, пг/мл

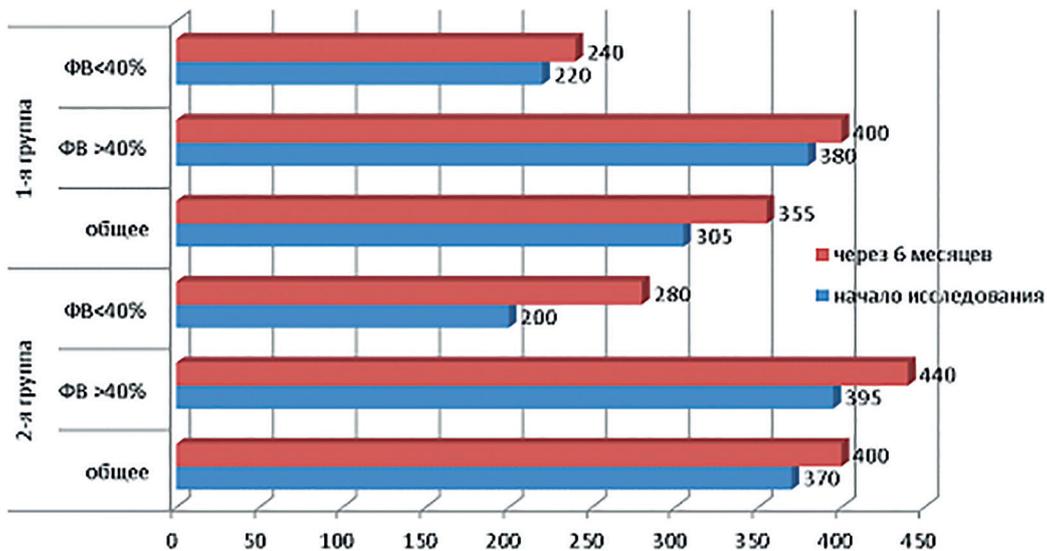


Рис. 2. Результаты пробы 6-минутной ходьбы на момент включения в исследование и через 6 месяцев

графические показатели, не было зафиксировано достоверных изменений в какую-либо сторону. У пациентов 2-й группы наблюдалась другая картина. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров ЛЖ, повышения ФВ в среднем на 4%, уменьшения размеров ЛП и снижения давления в ЛА. Данный результат свидетельствует о преимуществе проводимой терапии ангиотензиновых рецепторов неприлизин ингибитора (АРНИ) у пациентов 2-й группы (табл. 1).

Результаты ФВД в динамике достоверных отличий в обеих группах не имели. Ни в одной из групп величи-

ны жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у обследуемых пациентов. В 1-й группе, несмотря на уменьшение влияния на общую картину средних показателей блоков «симптомы», «активность» и «влияние болезни» опросника госпиталя Святого Георгия, отмечалось незначительное повышение среднего значения общего показателя, что говорит о негативной тенденции у пациентов данной группы (табл. 2). Во 2-й группе отмечалось статистически значимое

Таблица 1

ЭхоКГ-показатели обследуемых лиц на момент включения в исследование и через 6 месяцев, Ме [LQ; HQ]

Показатель	1-я группа		р	2-я группа		р
	начало исследования	через 6 месяцев		начало исследования	через 6 месяцев	
КДР ЛЖ, см	5,5 [5,1; 6]	5,5 [5,1; 5,9]	$_{1-2}>0,05$	5,8 [5,3; 6,6]	5,6 [5,2; 6,2]	$_{3-4}<0,05$
КСР ЛЖ, см	4 [3,7; 4,4]	4 [3,7; 4,4]	$_{1-2}>0,05$	4,4 [3,7; 5,4]	4,2 [3,6; 5]	$_{3-4}<0,05$
ФВ ЛЖ, %	49 [42; 51]	49 [42,5; 54]	$_{1-2}>0,05$	46,5 [37,5; 53]	50,5 [42,5; 54]	$_{3-4}<0,05$
ТЗС ЛЖ, диаст см	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	$_{1-2}>0,05$	1,1 [1; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	$_{3-4}>0,05$
ТМЖП ЛЖ, см	1,2 [1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	$_{1-2}>0,05$	1,1 [1; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	$_{3-4}>0,05$
ЛП, см	4,6 [4; 5]	4,6 [4; 5]	$_{1-2}<0,05$	4,6 [4,2; 5,5]	4,5 [4,1; 5,2]	$_{3-4}<0,05$
ПЖ, см	3 [2,9; 3,5]	3,1 [2,9; 3,5]	$_{1-2}<0,05$	3,2 [2,9; 3,7]	3,2 [3; 3,6]	$_{3-4}>0,05$
ПП, см	4,4 [4; 4,8]	4,4 [4; 4,9]	$_{1-2}>0,05$	4,5 [4,2; 5,2]	4,5 [4,2; 5,2]	$_{3-4}>0,05$
ДЛА, мм рт. ст.	40 [36; 47]	40 [35; 45]	$_{1-2}<0,05$	45 [38,5; 46]	35 [30; 40]	$_{3-4}<0,05$

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ДЛА – давление в легочной артерии.

Таблица 2

Динамика показателей опросника госпиталя Святого Георгия обследуемых пациентов на момент включения в исследование и через 6 месяцев, балл (Ме [LQ; HQ])

Показатель	1-я группа		р	2-я группа		р
	начало исследования	через 6 месяцев		начало исследования	через 6 месяцев	
Симптомы	72,5 [64,2; 74,6]	71,7 [60,7; 77,2]	$_{1-2}>0,05$	68,1 [62; 74,3]	66,4 [60,7; 70,2]	$_{3-4}<0,05$
Активность	12,6 [12,5; 12,6]	12,5 [12,5; 12,6]	$_{1-2}>0,05$	12,6 [12,2; 12,6]	12,5 [12,1; 12,6]	$_{3-4}<0,05$
Влияние болезни	23,6 [21,6; 24,9]	23,5 [22,3; 24,9]	$_{1-2}>0,05$	24 [22,7; 22,9]	24 [22,8; 24,5]	$_{3-4}>0,05$
Общий показатель	27,8 [26,9; 29,1]	28,1 [26,9; 29,1]	$_{1-2}>0,05$	27,8 [26,4; 29]	27 [26,2; 28,3]	$_{3-4}<0,05$

снижение влияния блоков «симптомы» и «активность» и, как следствие, снижение общего показателя. Таким образом, можно говорить об интегральном улучшении качества жизни со стороны бронхолегочной системы у пациентов 2-й группы.

У пациентов 1-й группы отсутствовала динамика почти по всем показателям опросника EQ-5D-5L (табл. 3). Отмечалось незначительное увеличение показателя ВАШ, однако, несмотря на статистическую достоверность, говорить о значимом клиническом улучшении не представляется возможным. У пациентов 2-й группы отмечалась положительная динамика по таким пунктам, как «подвижность», «привычная по-

вседневная деятельность» и ВАШ. Полученные результаты подтверждают предыдущие этапы наблюдения. У пациентов данной группы отмечается положительная лабораторная динамика в виде уменьшения уровня NT-proBNP, значительного прироста ФВ ЛЖ, снижения давления в ЛА, что в итоге улучшает самочувствие больного, повышает толерантность к переносимым физическим нагрузкам и, как следствие, отражается в результатах опросника, касающихся активности пациента.

На момент включения в исследование медиана индекса BODE у пациентов 1-й группы составила 4 у. е., через 6 месяцев – 3 у. е. ($p<0,05$), во 2-й группе

Таблица 3

Динамика показателей опросника качества жизни (EQ-5D-5L) обследуемых пациентов на момент включения в исследование и через 6 месяцев, балл (Ме±SD)

Показатель	1-я группа		р	2-я группа		р
	начало исследования	через 6 месяцев		начало исследования	через 6 месяцев	
Подвижность	2±0,76	2±0,82	$_{1-2}>0,05$	3±0,82	2±0,65	$_{3-4}<0,05$
Уход за собой	1±0,45	1±0,54	$_{1-2}>0,05$	1±0,42	1±0,39	$_{3-4}>0,05$
Привычная повседневная деятельность	2±0,72	2±0,82	$_{1-2}>0,05$	3±0,78	2±0,66	$_{3-4}<0,05$
Боль/дискомфорт	1±0,71	2±0,63	$_{1-2}>0,05$	2±0,8	2±0,65	$_{3-4}>0,05$
Тревога/депрессия	1±0,54	1±0,64	$_{1-2}>0,05$	1±0,69	1±0,58	$_{3-4}>0,05$
ВАШ	45±7,79	46±7,55	$_{1-2}<0,05$	42±7,56	50±7,15	$_{3-4}<0,05$

– 3 и 3 у. е. соответственно ($p < 0,05$). При анализе составляющих данного индекса, влияющих на итоговое значение, почти полностью отсутствовала динамика по ОФВ₁ и шкале одышки. При этом отмечалась положительная динамика пробы 6-минутной ходьбы, а параметр «масса тела» практически никак не влиял на исход. Таким образом, положительная динамика может быть объяснена в наибольшей степени динамикой пробы 6-минутной ходьбы.

Заключение. Замена в комплексной терапии больных ХСН и ХОБЛ блокаторов рецепторов к ангиотензину (валсартан) на АРНИ валсартан/сакубитрил показала значимо лучшие результаты. Отмечалось более выраженное уменьшение уровня NT-проВНР, особенно у пациентов с ФВ <40%, что говорит о воздействии на патогенетические механизмы, связанные с формированием и прогрессированием ХСН. Положительный эффект терапии подтверждался уверенным приростом ФВ у данной когорты больных, что в значительной степени влияет на повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни. Уменьшение полости ЛП и снижение давления в ЛА говорит о регрессе не только левожелудочковой, но и правожелудочковой недостаточности, что косвенно свидетельствует о влиянии на патогенетические механизмы формирования ХСН при ХОБЛ. Улучшение качества жизни у пациентов 2-й группы на основании положительной динамики блоков «симптомы», «актив-

ность» опросника SGRQ и «подвижность», «привычная повседневная деятельность» и ВАШ опросника EQ-5D-5L также показывает преимущество применения валсартана/сакубитрила и повышает приверженность пациентов к назначенной терапии.

Несмотря на то, что использование комбинации валсартан/сакубитрил не было изучено в отношении больных, страдающих ХОБЛ, в больших рандомизированных исследованиях, исследование, проведенное нами, свидетельствует о преимуществе использования АРНИ в комплексной терапии коморбидных больных, страдающих ХСН и ХОБЛ.

Литература

1. Кароли, Н.А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кароли [и др.] // Тер. архив. – 2008. – № 3. – С. 20–24.
2. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Клин. геронтология. – 2012. – № 1 (2). – С. 36–42.
3. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40.
4. Парфёнов, С.А. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву / С.А. Парфёнов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – № 63. – С. 1–7.
5. De Miguel, J. The association between COPD and heart failure risk: a review / J. De Miguel, J. Chancafe, R. Jiménez // Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. – 2013. – Vol. 8. – P. 305–312.

O.A. Kalimulin, A.V. Koltsov, V.V. Tyrenko, S.G. Bologov, V.I. Odin, E.N. Tsygan

Experience in the use of angiotensin receptor neprilysin inhibition in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. The results of evaluating the effectiveness of the use of an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (valsartan / sacubitrile) in addition to standard therapy in comorbid patients suffering from chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease are presented. It was revealed that the combination of valsartan / sacubitrile has a more pronounced therapeutic effect than the separate use of valsartan. At the same time, the level of the N-terminal cerebral natriuretic peptide decreases, especially in patients with a left ventricular ejection fraction of less than 40%, which indicates the effect on the pathogenetic mechanisms associated with the formation and progression of chronic heart failure. The effectiveness of the recommended combination of valsartan / sakubitrile is confirmed by a significant increase in the ejection fraction of the left ventricle of patients suffering from chronic heart failure, which significantly affects the increase in exercise tolerance and improving the quality of life. Improving the quality of life is confirmed by the positive dynamics of the «symptoms», «activity» blocks of the questionnaire for patients suffering from respiratory diseases, St. George's hospital and «mobility», «usual daily activities» of the quality of life questionnaire, which also shows the advantage of using valsartan / sakubitril and increases patient commitment to prescribed therapy. A decrease in the cavity of the left atrium and a decrease in pressure in the pulmonary artery indicates not only an improvement in the function of the left chambers of the heart, but also of the right ventricle.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, natriuretic peptides, neprilysin, valsartan, sacubitril, questionnaire of St. George's Hospital, questionnaire for quality of life.

Контактный телефон: 8-911-246-83-47; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.Н. Горенчук¹, П.В. Куликов¹, С.Д. Жоголев¹,
Р.М. Аминев¹, А.А. Кузин¹, С.Р. Рубова¹,
К.Д. Жоголев¹, С.В. Сидоренко², Е.В. Никитина²

Этиологическая характеристика острых болезней органов дыхания у военнослужащих Западного военного округа в 2014–2019 гг.

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург

Резюме. Изучена видовая принадлежность возбудителей респираторных инфекций, выделенных от больных и носителей в воинских частях Западного военного округа в 2014–2019 гг. Проведен анализ многолетней и сезонной динамики их циркуляции. Установлено, что *S. pneumoniae* и аденовирусы чаще определяются при острых болезнях органов дыхания у военнослужащих по призыву. Генетический материал аденовирусов обнаружен в 31,9% проб, вирусов гриппа – в 13,3%, риновирусов – в 11,2%, респираторно-синцитиальных вирусов – в 1,7%, метапневмовирусов – в 0,9%, вирусов парагриппа – в 0,7%, бокавирусов – в 0,5%, коронавирусов – в 0,1%, *S. pneumoniae* – в 33,9%, *H. influenzae* – в 13%, *M. pneumoniae* – в 9%, *S. pneumoniae* – в 3,3%, *N. meningitidis* – в 16%. Сопоставление результатов работы с исследованиями, выполненными отечественными исследовательскими группами среди гражданского населения в аналогичный период, показало, что циркуляция различных респираторных вирусов зависит от года, сезона, а также подвержена влиянию социально-демографических факторов. Обнаружена прямая высокая функциональная корреляция динамики циркуляции аденовируса и *S. pneumoniae* в разные годы и эпидемические сезоны. Получены свидетельства активной реализации процесса самоподдержания резервуара инфекций и многофакторности общей экологической устойчивости системы в организованных воинских коллективах. В этиологической структуре респираторных инфекций доля возбудителей изменяется в зависимости от сезона в разные годы, особенностей формирования и состава организованных коллективов, а также эпидемических периодов.

Ключевые слова: острые болезни органов дыхания, заболеваемость, этиология, полимеразная цепная реакция, военнослужащие, многолетняя и сезонная динамика циркуляции, *S. pneumoniae*, аденовирусы, грипп, *N. meningitidis*.

Введение. Проблема болезней органов дыхания чрезвычайно актуальна для медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации. Инфекционные болезни с аэрозольным механизмом передачи наиболее распространены в организованных воинских коллективах в связи с простотой реализации воздушно-капельного механизма передачи. В структуре заболеваемости военнослужащих по призыву Западного военного округа (ЗВО) в настоящее время только острые респираторные инфекции занимают до 51% от общего уровня заболеваемости [3].

По данным Росстата [9], заболеваемость в России болезнями органов дыхания растет ежегодно с 2004 года со средним темпом прироста 1,5%, что напрямую влияет и на заболеваемость военнослужащих.

Проводимые в Российской Федерации исследования показывают, что наибольшее значение в возникновении заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в организованных коллективах играют аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), вирусы гриппа, парагриппа, а также коронавирусы, реовирусы, энтеровирусы, бокавирусы, метапневмовирусы с тенденцией к увеличению роли вирусных ассоциаций [8]. При этом анализ этиологии острых респираторных

заболеваний в зависимости от возрастной структуры больных респираторными инфекциями показывает, что с возрастом частота выявления возбудителей негриппозной этиологии уменьшается, в то время как частота детекции вирусов гриппа растет [10]. В последние годы на территории европейской части Российской Федерации отмечается тенденция к снижению роли вирусов парагриппа, риновируса, метапневмовируса, в то же время отмечается рост выявляемости аденовирусов, бокавирусов и коронавирусов [4].

По результатам эпидемиолого-демографических исследований, средний уровень заболеваемости населения Российской Федерации аэрозольными антропонозами в ближайшие годы может прийти к значениям 80-х годов XX века, что связано как с изменением демографического состава населения (ростом удельного веса детей по отношению ко взрослым), так и возросшей за последние годы миграционной нагрузкой (прибытие мигрантов из неблагополучных в эпидемиологическом отношении регионов) [7].

Клинически выставить точный этиологический диагноз при респираторных инфекциях чрезвычайно сложно ввиду сходства клинических проявлений, кроме того, следует учитывать возможность сочетания у одного больного нескольких возбудителей [1].

Своевременное и точное выявление возбудителя в очагах групповой заболеваемости респираторной инфекции крайне актуально для организации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Одной из наиболее эффективных и доступных методик идентификации возбудителей вирусных инфекций является полимеразная цепная реакция (ПЦР), характеризующаяся высокой специфичностью и чувствительностью [13].

Цель исследования. Изучение серотиповой принадлежности возбудителей респираторных инфекций, выделенных от больных и носителей в воинских частях ЗВО в 2014–2019 гг., а также анализ многолетней и сезонной динамики их циркуляции.

Материалы и методы. В период с мая 2014 по сентябрь 2019 г. лабораторному обследованию было подвергнуто 2467 военнослужащих, проходящих военную службу по призыву в воинских частях ЗВО, среди них 654 военнослужащих с внебольничной пневмонией, 1347 военнослужащих с симптомами ОРВИ в дебюте заболевания и 466 здоровых военнослужащих из подразделений с высокой заболеваемостью болезнями органов дыхания.

Мазки из носоглотки получали у военнослужащих при поступлении в стационар, а также у военнослужащих, находящихся в медицинских пунктах (изоляторах, обсерваторах), в ходе работы специалистов Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора в очагах групповой заболеваемости респираторными инфекциями и тестировали на наличие дезоксирибонуклеиновых/рибонуклеиновых кислот вирусов гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов, риновирусов, РС-вирусов, коронавируса, метапневмовирусов, бокавирусов, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Выборочно при работе в эпидемических очагах менингококковой инфекции исследовалось носительство *N. meningitidis*.

Выявление нуклеиновых кислот проводили, используя ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в «реальном времени», применяли тест-системы фирмы «ИнтерЛабСервис» (Россия) и амплификатор «DTprime 4M1» научно-производственного объединения «ДНК-технология» (Россия).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрического и непараметрического анализов. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. Возбудители респираторных инфекций определены у 76,3% обследованных военнослужащих. Вирусы гриппа А в 2014–2019 гг. выявлялись в мазках из носоглотки ежегодно в период с декабря по апрель. Вирус гриппа А/Н3N2 регистрировался в 6,3% проб (95% доверительный интервал – ДИ 2,7–10), из них у больных пневмонией в 3,7% (95% ДИ 0–7,7). Вирус гриппа А/Н1N1/pdm/09 регистрировался в 2016, 2018 и 2019 г. Причём в 2016 г. частота регистрации вируса гриппа А/Н1N1/pdm/09 была в 13,7 раз выше, чем в 2018 и 2019 гг., и составила 14%, а вирус гриппа А/Н3N2 регистрировался в 56,7 раз реже (в 0,24% случаев), чем в другие годы.

Вирус гриппа В выявлялся ежегодно, за исключением 2019 года, в период с декабря по май в 6,7% проб (95% ДИ 0–14,6), из них у больных пневмонией – в 3,1% проб (95% ДИ 0–6,5), рисунок 1.

Суммарно вирусы гриппа определяли в декабре в 8,5% проб (95% ДИ 0–23,9), в январе в 29,4% (95% ДИ 3,9–54,9), в феврале в 23% (95% ДИ 5–41), в марте в 25,8% (95% ДИ 24,7–26,9), в апреле в 18,6% (95% ДИ 0–39,5). За анализируемый период отмечается снижение суммарной активности циркуляции вирусов гриппа более чем в 2 раза (с 26,4 до 8,6%).

Аденовирусы обнаруживали наиболее постоянно из всей исследуемой когорты вирусов (от 6 до 48%) в

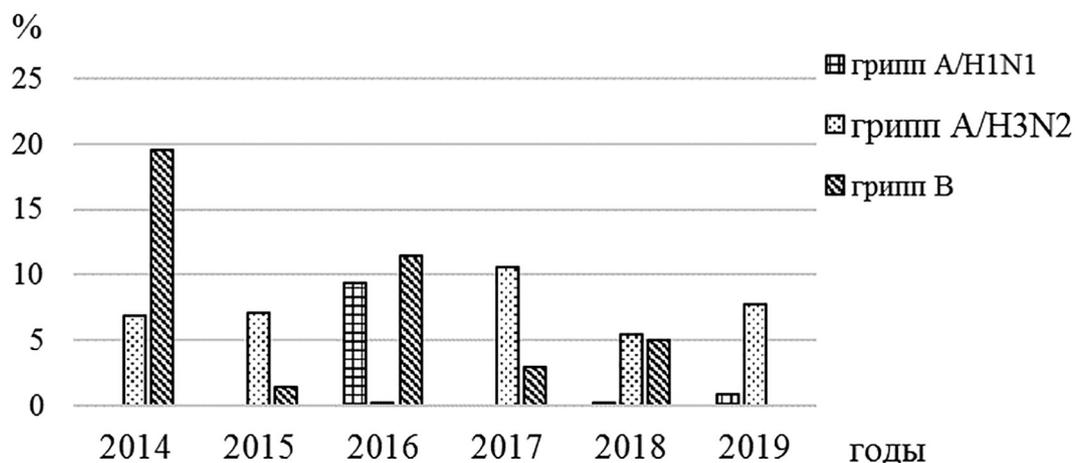


Рис. 1. Частота выявления вируса гриппа у военнослужащих ЗВО в 2014–2019 гг.

течение всех 6 лет наблюдений. При этом отчетливо выделялись два пика циркуляции в зимнем и летнем периодах. Наибольших значений частота выявления аденовируса достигала в январе (48,4% (95% ДИ 21,9–75)) и августе (39,3% (95% ДИ 9,6–68,9)), наименьшие значения регистрировались в мае (8,8% (95% ДИ 1,9–15,6)) и ноябре (16% (95% ДИ 10,4–21,6)), рисунок 2.

Риновирусы определяли в 15,6% (95% ДИ 0–31,6) случаев. Наибольшее количество регистрировалось в летнем периоде (июль – сентябрь) – до 26,3%. РС-вирусы (1,7% (95% ДИ 0–4,1)) и метапневмовирус (0,9% (95% ДИ 0–2,2)) выявляли в декабре – апреле. Вирусы парагриппа выявляли в октябре – декабре (0,4% (95% ДИ 0–1,1)) и мае – июле (1% (95% ДИ 0–2,4)). Бокавирус обнаружили в единичных случаях в октябре – ноябре 2017 г., феврале, июле, сентябре 2019 г. Коронавирус также выделялся в единичных случаях в феврале и июле 2019 г.

S. pneumoniae был выявлен в 33,7% всех исследованных проб и является безусловным лидером по числу находок. *S. pneumoniae* регистрировался ежемесячно весь период исследований с частотой от 6,7 до 85,9%. Внутригодовая динамика частоты выявления возбудителя характеризовалась неравномерными подъемами и спадами, но в целом можно выделить несколько периодов циркуляции возбудителя с преобладанием в летне-осенней сезонности: октябрь – декабрь (39,8% (95% ДИ 16,4–63,3)), февраль – апрель (29,4% (95% ДИ 13,7–45,1)), июнь – август (45,2% (95% ДИ 26,3–64,1)). У военнослужащих с внебольничной пневмонией *S. pneumoniae* регистрировался также на протяжении всего периода наблюдений с частотой от 7,2% до 83,3% с преобладанием частоты выявления в летнем периоде обучения (май – октябрь), наиболее выраженной в мае – июле (41% (95% ДИ 19,8–62,1)), рисунок 3.

В ходе исследования выявлена прямая высокая корреляционная связь между частотой обнаружения

аденовируса и *S. pneumoniae* в разные годы, ($r=0,976$; $p<0,05$), а также в летний и зимний периоды 2014–2019 гг. (рис. 4). Вместе с тем анализ помесечной динамики в течение указанного периода прямой связи и статистически значимой зависимости признаков не выявил, что может указывать на неравномерность динамики циркуляции возбудителей в пределах эпидемического сезона и требует дальнейшего исследования.

Явление микробных ассоциаций возбудителей респираторных инфекций как свидетельство большей экологической выгоды формирования многокомпонентной системы для совместного координированного популяционного самоподдержания описывалось и ранее [11]. Вместе с тем экология вирусно-бактериальных ассоциаций в настоящее время изучена мало.

M. pneumoniae за время исследования была выявлена в 8,6% проб, в том числе у больных внебольничными пневмониями в 16,8%. Наибольшее число положительных проб (до 80%) регистрировалось в период с июня по ноябрь с двумя пиками циркуляции в июне – июле (8,7% (95% ДИ 0–25,7)) и октябре–ноябре (20,6% (95% ДИ 3,3–38)), наименьшее – в период с января по май (5,3% (95% ДИ 2,7–8)). *H. influenzae* была выявлена в 12,9% проб, в том числе у больных внебольничными пневмониями в 6,1%. Наибольшее число положительных проб (до 75%) регистрировалось в период с мая по ноябрь с максимальными значениями в июле – августе (20,1% (95% ДИ 2,2–38)), наименьшее – с января по апрель (4,9% (95% ДИ 0,4–9,5)). *S. pneumoniae* выявлялась у больных внебольничными пневмониями в 5,8 раза чаще, чем у больных прочими респираторными заболеваниями (8% против 1,4% соответственно). В годовой дина-

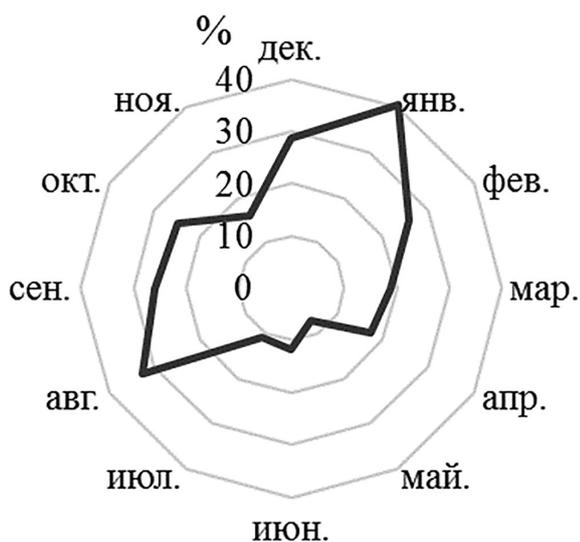


Рис. 2. Частота выявления аденовируса у военнослужащих ЗВО в 2014–2019 гг.

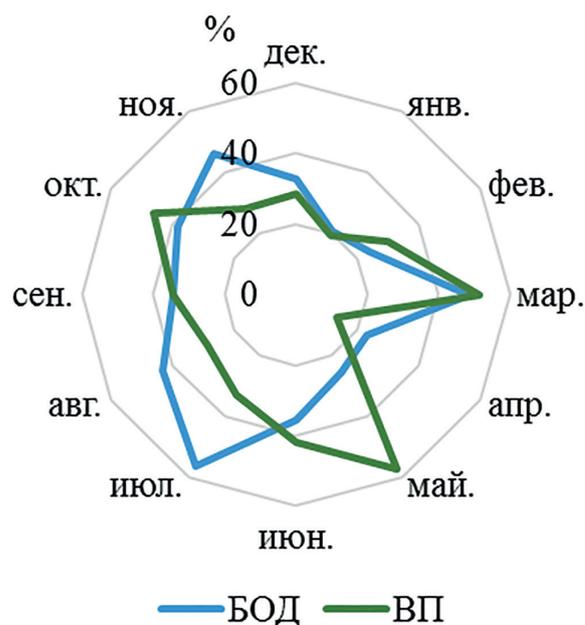


Рис. 3. Частота выявления *S. pneumoniae* у военнослужащих ЗВО, страдающих болезнями органов дыхания и внебольничными пневмониями, в 2014–2019 гг.

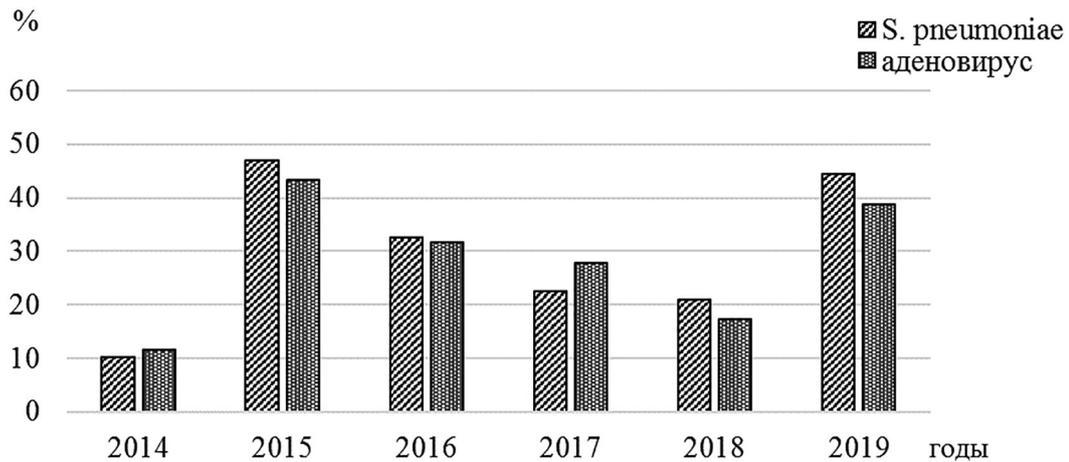


Рис. 4. Частота выявления аденовируса и *S. pneumoniae* у военнослужащих ЗВО, страдающих болезнями органов дыхания и внебольничными пневмониями, в 2014–2019 гг.

мике частота выявлений значительно возростала в весенний период с максимальными значениями в марте – июне (7,3% (95% ДИ 2,2–12,4)), в остальное время выявление возбудителя носило спорадический характер, частота выявления в среднем составила 2,8% (95% ДИ 1,6–3,9). *N. meningitidis* выявлялась при работе в эпидемических очагах с генерализованной формой менингококковой инфекции, а также в ходе скринингового обследования военнослужащих учебных воинских частей в период эпидемического подъема заболеваемости респираторными инфекциями. Очаги менингококковой инфекции в 32,7% регистрировались в декабре – январе, и в 29,1% случаев, в мае – июле, в остальное время проявляясь спорадически. Наибольшее число случаев генерализованной формы менингококковой инфекции зарегистрировано в

2017–2018 гг. (60% от всех зарегистрированных случаев). *N. meningitidis* выявлялась ежемесячно, определяясь в среднем в 16,1% (95% ДИ 7,5–24,7) проб. Цикличность динамики циркуляции менингококка на протяжении исследуемого периода отличалась неравномерностью. Вместе с тем периоды роста активности возбудителя чаще отмечались в конце летнего (июль – сентябрь) и в зимнем (декабрь – февраль) периодах. В очагах генерализованной формы менингококковой инфекции носительство *N. meningitidis* определялось чаще, чем при проведении скрининговых исследований, достигая 50%.

Возбудители респираторных инфекций в период наблюдения определялись круглогодично в 44,7–95,5% случаев. В течение года отмечался подъем частоты выявления возбудителей, соответствующий сезонному росту заболеваемости респираторными инфекциями в сентябре – марте с наибольшими значениями в январе (78,7% (95% ДИ 67,9–89,4)) и марте (84,0% (95% ДИ 72–96,1)), а также менее выраженный подъем в мае – июле с наибольшими значениями в июле (74,2% (95% ДИ 59,7–88,7)), рисунок 5.

Сопоставление полученных нами результатов с исследованиями, выполненными отечественными исследовательскими группами среди гражданского населения в аналогичный период, показало, что циркуляция различных респираторных вирусов зависит не только от года и сезона, но, по-видимому, в значительной степени подвержена влиянию социально-демографических факторов.

Так, корреляционный анализ структуры возбудителей у населения г. Тулы, проведенный специалистами Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Тульской области» в эпидемические сезоны 2014–2018 гг., выявил прямую сильную корреляционную связь циркуляции вируса гриппа А (H1N1) pdm09 с вирусами парагриппа ($r=0,70$), с аденовирусами ($r=0,7$), с коронавирусами ($r=0,79$) [4]. Нами подобных закономерностей не выявлено.



Рис. 5. Частота выявления возбудителей респираторных вирусных инфекций у военнослужащих ЗВО, страдающих болезнями органов дыхания и внебольничными пневмониями, в 2014–2019 гг.

В то же время анализ результатов исследований по выявлению РС-вируса и метапневмовируса в 2005–2016 гг., проведенный специалистами Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (г. Москва) у жителей Москвы, показал, что частота выявления РС-вируса была максимальной в период с декабря по январь и в апреле, минимальной – в сентябре – октябре. Максимальная частота регистрации метапневмовируса была в ноябре – декабре и в апреле [14]. Схожая сезонность регистрации РС-вируса и метапневмовируса отмечена и нами за исключением 2018 г., когда подъем циркуляции метапневмовируса отмечался в апреле и не встречался в ноябре – декабре.

Циркуляция бокавируса в Северо-Западном регионе России, по данным Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (г. Москва), отмечается круглогодично с максимальными значениями в октябре – ноябре [12]. В обследованных нами воинских коллективах находки бокавирусов были единичными, максимальные значения регистрировались в различные годы как в осеннем периоде (октябрь – ноябрь 2017 г.), так и в зимнем (февраль 2019 г.) и летнем (июль 2019 г.).

Метапневмовирус, по данным ЦНИИЭ (г. Москва), циркулирует на территории Северо-Западного региона России преимущественно в конце зимы и ранней весной, пик его активности часто совпадает или следует за пиком активности РС-вируса. У детей сезонные подъемы ОРВИ метапневмовирусной этиологии отмечаются в зимнем периоде с ноября по февраль, последовательно уступая место РС-вирусам, гриппу и парагриппу, а также в мае, постепенно сменяя РС-вирусы [5]. Сходная динамика циркуляции метапневмовируса и РС-вируса в воинских коллективах отмечалась только в 2018–2019 гг. В 2014–2017 гг. активность циркуляции метапневмовируса отмечалась в ноябре – феврале, на смену которому в феврале – апреле приходил РС-вирус. С 2017 г. отмечается повышение активности циркуляции парагриппа с осенне-зимним (сентябрь – декабрь) и летним (июнь – август) пиками.

Установлено, что в этиологической структуре респираторных инфекций доля конкретных возбудителей изменяется в зависимости от сезона и особенностей формирования и состава организованных коллективов. Выявлены значительные изменения в структуре возбудителей респираторных инфекций в разные годы и эпидемические периоды.

При изучении этиологии внебольничных пневмоний у военнослужащих в период с 1986 по 1998 г. чаще всего выявлялась *S. pneumoniae* (69%), реже *H. influenzae* (41%), почти в 18% случаев – *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* – до 9%. После начала систематической вакцинации военнослужащих против пневмококковой инфекции частота выявления *S. pneumoniae* у больных пневмониями уменьшилась и к 2008 г. составила 37–40%. В то же время значительно увеличилась частота определения *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. В осеннем периоде 2013 г. *M. pneumoniae* выявлялась в 70% случаев [2].

В период с 2014 по 2017 г. 56% внебольничных пневмоний, регистрировавшихся у военнослужащих по призыву, носили смешанную вирусно-бактериальную этиологию. Наибольший вклад в развитие внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву в указанный период вносили такие возбудители, как *S. pneumoniae* (56,3%), аденовирус (35,9%), риновирус (23,5%), *H. influenzae* (16,2%), *M. pneumoniae* (13,4%), энтеровирус (9,3%), *S. pneumoniae* (8,1%), вирусы гриппа А и В (7,6% и 4% соответственно), метапневмовирус (3,4%), РС-вирус (3%), вирус парагриппа (2,1%), бокавирус (1,9%), *L. pneumophila* – 1,6% [6].

Заключение. За период с 2014 по 2019 г. возбудители респираторных инфекций определены у 76,3% обследованных военнослужащих, страдающих острыми болезнями органов дыхания. Среди возбудителей вирусной природы на протяжении всего периода наблюдения чаще других регистрировались аденовирусы (31,9%) с двумя пиками циркуляции в зимнем и летнем периоде. Вирусы гриппа (13,3%) регистрировались с декабря по май с различной частотой выявления типов А и В в разные эпидемические сезоны. Риновирусы (11,2%) регистрировались ежемесячно с преобладанием циркуляции в летнем периоде. РС-вирусы (1,7%) и метапневмовирус (0,9%) выявляли в зимне-весенний период, вирусы парагриппа (0,7%) – в осеннем и весеннем периодах. Бокавирус (0,5%) и коронавирус (0,1%) обнаруживались в единичных случаях.

Среди возбудителей бактериальной природы ежемесячно чаще других регистрировались *S. pneumoniae* (33,9%) с преобладанием в летне-осенний период. *H. influenzae* (13%) регистрировалась ежемесячно с максимальными значениями в летнем периоде. *M. pneumoniae* (9%) регистрировалась преимущественно в летне-осеннем периоде. Частота выявления *S. pneumoniae* (3,3%) носила спорадический характер, возрастая в весеннем периоде, и отмечалась преимущественно у больных внебольничной пневмонией. *N. meningitidis* (16%) выявлялась ежемесячно с ростом активности циркуляции в конце летнего и в зимнем периодах.

Обнаружена прямая высокая корреляционная связь ($r=0,976$; $p<0,05$) динамики циркуляции аденовируса и *S. pneumoniae* в разные годы и эпидемические сезоны. Вместе с тем взаимодействие возбудителей в пределах эпидемического сезона является предметом дальнейших исследований.

Выявленные особенности многолетней и сезонной динамики циркуляции возбудителей респираторных инфекций среди военнослужащих свидетельствуют об активной реализации процесса самоподдержания резервуара инфекций в организованных воинских коллективах. Динамика эпидемического процесса указывает на многофакторность общей экологической устойчивости системы и требует дальнейшего изучения.

Литература

- Афтаева, Л.Н. Грипп: особенности клинических проявлений и осложнений / Л.Н. Афтаева [и др.] // Сб. трудов IX междунар. науч.-практ. конф. – 2019. – С. 249–255.
- Жоголев, К.Д. Изменение этиологии внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву за 30-летний период / К.Д. Жоголев [и др.] // Мат. междунар. науч. конф. «VI Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика». – 2018. – С. 142–145.
- Журкин, М.А. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии у военнослужащих и обоснование противовирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Журкин. – СПб., 2018. – 23 с.
- Зайцева, Е.В. Изучение циркуляции вирусов гриппа, ОРВИ на территории Тульского региона / Е.В. Зайцева, Д.И. Лисицын // Сб. стат. VI междунар. науч.-практ. конф. «Научная дискуссия современной молодежи: актуальные вопросы, достижения и инновации». – 2018. – С. 22–24.
- Каннер, Е.В. Итоги 15-летнего изучения метапневмовирусной инфекции. Обзор литературы / Е.В. Каннер [и др.] // Мед. совет. – 2017. – № 9. – С. 48–50.
- Куликов, П.В. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин / П.В. Куликов [и др.] // Журн. инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 116–123.
- Миндлина, А.Я. Эпидемиологические особенности антропонозных инфекций с разным механизмом передачи и различной степенью управляемости на современном этапе / А.Я. Миндлина // Эпид. и вакцинопроф. – 2012. – № 4. – С. 42–48.
- Послова, Л.Ю. Эпидемиологическая оценка заболеваемости ОРВИ в детском многопрофильном стационаре / Л.Ю. Послова [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 21–28.
- Российский статистический ежегодник. 2018: Статистический сборник. – М: Гос. ком. Рос. Федерации по статистике. – 2018. – 694 с.
- Соминина, А.А. Особенности этиологии респираторных вирусных инфекций у госпитализированных больных в зависимости от демографических, социально-экономических факторов и предшествующей вакцинации / А.А. Соминина [и др.] // Эпид. и вакцинопроф. – 2015. – № 3 (82). – С. 73–84.
- Фургал, С.М. Экология и резервуар возбудителей актуальных аэрозольных антропонозов, совершенствование их профилактики в войсках: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Фургал. – СПб., 1996. – 52 с.
- Харламова, С.М. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей / С.М. Харламова [и др.] // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 5–11.
- Штыров, А.А. Оптимизация проведения полимеразной цепной реакции для детекции аденовирусов / А.А. Штыров, С.В. Орлова // Здоровоохранение (Минск). – 2010. – № 12. – С. 44–47.
- Яцышина, С.Б. Пневмовирусы в инфекционной патологии человека / С.Б. Яцышина // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2017. – № 6. – С. 95–105.

A.N. Gorenchuk, P.V. Kulikov, S.D. Zhogolev, R.M. Aminev, A.A. Kuzin, S.R. Rubova, K.D. Zhogolev, S.V. Sidorenko, E.V. Nikitina

Etiological characteristics of acute respiratory diseases in servicemen of the Western military district in 2014–2019

Abstract. The species affiliation of respiratory pathogens isolated from patients and carriers in the military units of the Western Military District in 2014–2019 was studied. The analysis of long-term and seasonal dynamics of their circulation is carried out. It was found that *S. pneumoniae* and adenoviruses are more often detected in acute respiratory diseases in conscripts. The genetic material of adenoviruses was found in 31,9% of samples, influenza viruses in 13,3%, rhinoviruses in 11,2%, respiratory syncytial viruses in 1,7%, metapneumoviruses in 0,9%, parainfluenza viruses 0,7%, bocaviruses 0,5%, coronaviruses 0,1%, *S. pneumoniae* 33,9%, *H. influenzae* 13%, *M. pneumoniae* 9%, *C. pneumoniae* – in 3,3%, *N. meningitidis* – in 16%. Comparison of the results of work with studies carried out by domestic research groups among the civilian population in the same period showed that the circulation of various respiratory viruses depends on the year, season, and is also influenced by socio-demographic factors. A direct high functional correlation was found between the dynamics of circulation of adenovirus and *S. pneumoniae* in different years and epidemic seasons. Evidence has been obtained of the active implementation of the process of self-maintenance of the reservoir of infections and the multifactorial nature of the overall environmental sustainability of the system in organized military teams. In the etiological structure of respiratory infections, the proportion of pathogens varies depending on the season in different years, the characteristics of the formation and composition of organized groups, as well as epidemic periods.

Key words: acute respiratory diseases, morbidity, etiology, polymerase chain reaction, military personnel, long-term and seasonal dynamics of circulation, *S. pneumoniae*, adenoviruses, influenza, *N. meningitidis*.

Контактный телефон: 8-931-542-86-24; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

В.Н. Алпатов, В.И. Советов, А.Н. Ятманов

Перспективы изучения устойчивости к декомпрессионной болезни профессиональных водолазов

Военный учебно-научный центр Военно-морского флота «Военно-морская академия», Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются перспективы исследования устойчивости к декомпрессионной болезни профессиональных водолазов. Обследованы 36 мужчин – профессиональных водолазов в возрасте 21 года – 37 лет. На основании данных эхолокации после стандартного пересыщения организма азотом воздуха в барокамере (компрессия воздухом до 0,4 МПа (30 м вод. ст.) за 7 мин, изопрессия 60 мин, декомпрессия 63 мин) выявлено 8 человек с неустойчивостью к декомпрессионной болезни и 28 человек, устойчивых к декомпрессионному газообразованию. Установлено, что устойчивость профессиональных водолазов к декомпрессионной болезни обуславливается их антропометрическими (возраст), физиологическими (минимальное расстояние между R–R зубцами по результатам вариационной пульсометрии) и психологическими показателями (уровень развития пространственного мышления, уровень реактивной тревожности). У устойчивых водолазов возраст и минимальное расстояние между R–R зубцами статистически значимо меньше, чем у неустойчивых. Неустойчивые имеют статистически значимо более высокий уровень развития пространственного мышления и уровень реактивной тревожности. При проведении дискриминантного анализа способом «вперед пошагово» получена модель прогноза устойчивости к декомпрессионной болезни – Лямбда Уилкса: 0,27584 приблизительно $F(4,31) = 20,346$; $p < 0,0001$, точность распознавания – 94,44%. Предложен алгоритм определения прогноза устойчивости профессиональных водолазов к декомпрессионной болезни. В рамках проведения профессионального психологического отбора водолазов при отсутствии возможности оценки устойчивости к декомпрессионной болезни эхолокацией после стандартного пересыщения организма азотом воздуха можно использовать разработанную дискриминантную модель как дополнительную расчетную методику прогноза устойчивости к декомпрессионной болезни у водолазов.

Ключевые слова: декомпрессионная болезнь, устойчивость к декомпрессионной болезни, водолаз, тревожность, вариабельность сердечного ритма, интеллектуальное развитие, время спусковых часов, дискриминантная модель.

Введение. В последние годы интенсивность боевой подготовки флота неуклонно повышается, водолазные подразделения стали активно функционировать не только во всех видах и родах войск Министерства обороны Российской Федерации, но и в других силовых ведомствах [3, 7, 13, 14]. Исследования последних лет показали, что практически каждое погружение приводит к появлению в тканях и кровотоке газовых пузырьков [6].

Декомпрессионная болезнь (ДБ) является самым распространенным и тяжелым специфическим заболеванием водолазов [1, 9]. Причиной заболевания является пересыщение организма водолаза индифферентными газами (азот, гелий), возникающее при неадекватной декомпрессии после относительно длительного нахождения в условиях повышенного давления газовой среды, имеющей в своем составе индифферентный газ [10]. Так, при 6-часовой экспозиции на глубине 7–8 м и быстром всплытии ДБ отмечается у 5% водолазов; с 16 м – у 50%; с глубины 24 м – у 100% [15].

Этиология и патогенез ДБ изучались на основе многочисленных исследований, активно проводившихся во второй половине прошлого столетия [12]. За этот период были разработаны основные прин-

ципы и методы диагностики и профилактики ДБ [2]. Интенсивность декомпрессионного газообразования зависит при прочих равных условиях от индивидуальной устойчивости человека к декомпрессионной болезни [4, 8, 16].

Цель исследования. Изучить природу и факторы устойчивости человека к внутрисосудистому газообразованию.

Материалы и методы. На базе научно-исследовательского института спасания и подводных технологий военно-учебного научного центра Военно-морского флота «Военно-морская академия» в рамках выполненной научно-исследовательской работы обследованы 36 мужчин – профессиональных водолазов в возрасте 21 года – 37 лет. На основании данных эхолокации после стандартного пересыщения организма азотом воздуха в барокамере ПДК-2 (компрессия воздухом до 0,4 МПа (30 м вод. ст.) за 7 мин, изопрессия 60 мин, декомпрессия 63 мин [5]) выявлено 8 человек с неустойчивостью к декомпрессионной болезни и 28 человек, устойчивых к декомпрессионному газообразованию.

До барокамерного воздействия проводилось обследование водолазов с целью выяснения длитель-

ности работы по специальности и количества часов погружений. Регистрировали уровень артериального давления по способу Короткова, частоту сердечных сокращений способом пальпации, вариабельность сердечного ритма способом вариационной пульсометрии. Определяли реакцию на движущийся объект, простую зрительно-моторную реакцию, критическую частоту световых мельканий, проводили компьютерную стабилографию. Оценивали самочувствие, активность и настроение, используя методику «САН», нервно-психическую адаптацию – с помощью методики «НПА» и многоуровневого личностного опросника «Адаптивность», уровень интеллектуальных способностей – по методике «КР-3-85», уровень личностной и реактивной тревожности – по методике Спилберга – Ханина.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 10,0. Сравнительный анализ в независимых группах проводился с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Математическое моделирование проводилось с помощью дискриминантного анализа [11].

Результаты и их обсуждение. Показано, что у устойчивых водолазов возраст, срок и опыт службы достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у неустойчивых (табл. 1).

Таблица 1

Анамнестические данные обследованных водолазов, $\bar{x} \pm \sigma$

Показатель	Устойчивые	Неустойчивые
Возраст, лет	25,43±3,5	29,75±6,2*
Срок службы, лет	6,78±2,4	10,1±5,1*
Опыт службы, мес.	15,2±15,7	37,67±30,2*
Время спусковых часов	185,07±124,2	400,75±292,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

А.А. Мясников и др. [10] указывают, что с увеличением опыта водолазных погружений устойчивость к декомпрессионной болезни повышается. Полагаем, что 185 спусковых часов достаточно для формирования профессиональной устойчивости у водолаза. Разница в возрасте в 4 года между устойчивыми и неустойчивыми водолазами значительно оказывает влияние на их устойчивость к ДБ.

Минимальное расстояние между R–R зубцами (RRmin) статистически значимо ($p < 0,05$) меньше у устойчивых водолазов (табл. 2).

Поскольку у устойчивых водолазов R–Rmax и размах R–R интервалов незначительно больше, следовательно, влияние ЦНС на уровень регуляции сердца меньше. Это можно рассматривать как меньший уровень стрессового напряжения у устойчивых водолазов.

Уровень общего интеллектуального развития в группах различается не значимо, но выше у неустойчивых – 75 баллов против 72,14 у устойчивых. При этом субтест «Кубы» статистически значимо ($p < 0,05$) лучше

Таблица 2

Показатели вариационной пульсометрии обследованных водолазов, $\bar{x} \pm \sigma$

Показатель	Устойчивые	Неустойчивые
Вегетативный баланс, у. е.	90,17±113,2	57,89±20,7
Мода, мс	977,51±142	1005,96±107,6
Амплитуда, у. е.	94,29±20,6	99±15,6
R–Rmax, мс	1181,14±154,2	1170,67±170,9
R–Rmin, мс	737,29±65,7	814,33±91,2*
R–Rcp, мс	978,58±138,5	979,66±100,3
Размах R–R, мс.	428,57±172,5	356,33±126,8
Индекс напряжения, у. е.	144,02±87,7	162,8±75,3

Примечание: * – $p < 0,05$.

выполнили неустойчивые водолазы, то есть они имеют более высокий уровень развития пространственного мышления (табл. 3).

Уровень личностной тревожности у водолазов обеих групп соответствует умеренному уровню, а реактивная тревожность – низкому (табл. 4).

Таблица 3

Уровень интеллектуального развития обследованных водолазов, балл ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показатель	Устойчивые	Неустойчивые
Аналогии	22,5±3,7	22,75±2,5
Вербальная память	18,07±5,2	17±3,8
Силлогизмы	15,29±5,4	15,75±4,2
Кубы	16,29±3,2	19,5±5,8*
Общее интеллектуальное развитие	72,14±12,7	75±12,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Уровень тревожности обследованных водолазов, балл ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показатель	Устойчивые	Неустойчивые
Личностная тревожность	32,79±6,1	36,5±6,6
Реактивная тревожность	23,50±4,7	29,75±5,7*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Уровень реактивной тревожности перед проведением пробы на чувствительность к декомпрессионному газообразованию был статистически значимо ($p < 0,05$) выше у неустойчивых водолазов.

При проведении дискриминантного анализа способом «вперед пошагово» получена модель прогноза устойчивости к ДБ – Лямбда Уилкса: 0,27584 прирбл. F (4,31)=20,346; $p < 0,0001$, точность распознавания 94,44%.

Предикторами устойчивости профессиональных водолазов к ДБ являются возраст (В), субтест «Кубы» (К), уровень реактивной тревожности (РТ) и R–Rmin. Таким образом, устойчивость профессиональных

водолазов к ДБ обуславливается их антропометрическими, физиологическими и психологическими показателями.

В рамках проведения профессионального психологического отбора водолазов при отсутствии возможности оценки устойчивости к ДБ эхолакацией после стандартного пересыщения организма азотом воздуха целесообразно использовать расчетный способ оценки устойчивости. Алгоритм определения прогноза устойчивости профессиональных водолазов к ДБ представлен на рисунке.

Таким образом, линейные классификационные функции (ЛКФ) имеют вид:

$$ЛКФ-1 = -376,585 + 7,879 \times B + 7,988 \times K + 3,558 \times PT + 0,447 \times RR_{min}$$

$$ЛКФ-2 = -483,126 + 9,248 \times B + 9,412 \times K + 3,976 \times PT + 0,487 \times RR_{min}$$

Для наглядности приводим примеры.

Пример 1. У обследуемого определены показатели: $B=25$, $K=18$, $PT=23$, $R-R_{min}=815$. При расчете формул ЛКФ-1=410,31 у. е., ЛКФ-2=405,84 у. е. Максимальное число соответствует расчету формулы ЛКФ-1, следовательно, у обследованного прогнозируется высокий уровень устойчивости к ДБ.

Пример 2. У обследуемого определены показатели: $B=29$, $K=21$, $PT=44$, $R-R_{min}=702$. При расчете формул ЛКФ-1=490 у. е., ЛКФ-2=499,54 у. е. Максимальное число соответствует расчету формулы ЛКФ-2, следовательно, у обследованного прогнозируется низкий уровень устойчивости к ДБ.

Выводы

Устойчивость профессиональных водолазов к ДБ обуславливается их антропометрическими (возраст), физиологическими ($R-R_{min}$, методика вариационной пульсометрии) и психологическими показателями (уровень развития пространственного мышления, уровень реактивной тревожности).

У устойчивых водолазов возраст и $R-R_{min}$ статистически значимо ниже, чем у неустойчивых. Неустойчивые имеют статистически значимо более высокий уровень развития пространственного мышления и уровень реактивной тревожности.

Разработанную дискриминантную модель можно использовать как дополнительный расчетный способ прогноза устойчивости к ДБ у водолазов.

Литература

1. Борисов, Д.Н. Структура и динамика заболеваемости военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации в 2004–2013 гг. / Д.Н. Борисов [и др.] // Medline.ru. Росс. биомед. журн. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 587–595.
2. Волков, Л.К. Устойчивость людей к декомпрессионной болезни и неспецифические методы ее повышения / Л.К. Волков [и др.] // Авиакосмич. и экологич. мед. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 40–43.
3. Зверев, Д.П. Состояние и перспективы развития водолазной медицины и баротерапии / Д.П. Зверев, А.Ю. Шитов, А.Н. Андрусенко // Воен.-мед. журн. – 2018. – Т. 339, № 12. – С. 83–85.
4. Зверев, Д.П. Водно-электролитный обмен и функции выделительной системы у водолазов: новые подходы к определению устойчивости к декомпрессионной болезни / Д.П. Зверев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2018. – Т. 339, № 4. – С. 42–48.

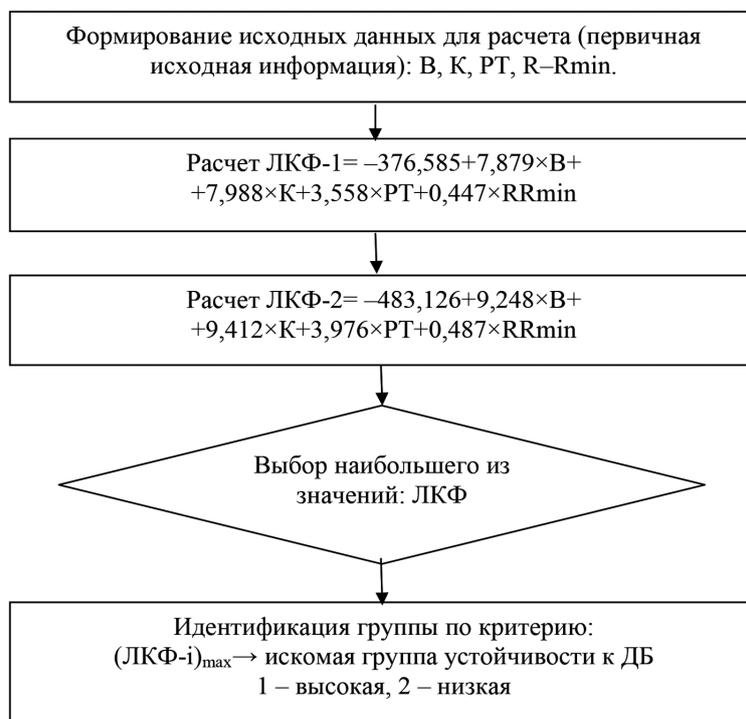


Рис. Алгоритм определения прогноза устойчивости профессиональных водолазов к ДБ

5. Инструкция о порядке проведения медицинского освидетельствования водолазного состава Военно-морского флота. – М., 2003. – 10 с.
6. Кобрянова, И.В. Проблемные вопросы организации медико-психологической реабилитации военнослужащих / И.В. Кобрянова, В.В. Юсупов, Ю.В. Кравченко // Мед.-психол. реабилитация: проблемы, тенденции, перспективы. – 2019. – С. 43–46.
7. Мосягин, И.Г. Концепция развития водолазной медицины в Военно-морском флоте / И.Г. Мосягин, А.В. Строй // Морская мед. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 6–8.
8. Мосягин, И.Г. Профилактика заболеваемости личного состава ВМФ в 2014 г. / И.Г. Мосягин // Морской сборник. – 2014. – Т. 2008, № 7. – С. 64–69.
9. Мясников, А.А. Проблемные вопросы военно-морской медицины / А.А. Мясников [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – Т. 335, № 5. – С. 89–91.
10. Мясников, А.А. Хроническая декомпрессионная болезнь и ее диагностика / А.А. Мясников [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – № 4 (64). – С. 26–31.
11. Сивашенко, П.П. Военно-медицинская статистика / П.П. Сивашенко [и др.]. – СПб., 2017. – 74 с.
12. Симоненко, В.Б. Военно-морская медицина: прошлое, настоящее и будущее / В.Б. Симоненко, И.Г. Мосягин // Морская мед. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 7–15
13. Ханкевич, Ю.Р. Оценка эффективности гипоксических тренировок в качестве психофизиологической подготовки подводников / Ю.Р. Ханкевич [и др.] // Морская медицина. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 57–63.
14. Ханкевич, Ю.Р. Оценка эффективности мероприятий по поддержанию функционального состояния военно-морских специалистов в ходе решения экипажем задач в море по состоянию функций центральной нервной системы / Ю.Р. Ханкевич [и др.] // Акт. пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур. – 2016. – № 1. – С. 171–177.
15. Чумаков, А.В. Метод длительного пребывания под повышенным давлением: история развития, направления исследований, перспективы применения / А.В. Чумаков [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 2. – С. 17–21.
16. Шитов, А.Ю. Способ определения степени индивидуальной устойчивости к декомпрессионной болезни мужчин-водолазов в возрасте 20–30 лет / А.Ю. Шитов, А.А. Мясников, Б.Л. Макеев // Патент на изобретение RUS 2505952 07.12.2012.

V.N. Alpatov, V.I. Sovetov, A.N. Yatmanov

Prospects of studying the stability to decompression sickness of professional divers

Abstract. *The prospects of studying the resistance to decompression sickness of professional divers are considered. 36 men and professional divers aged 21–37 years were examined. Based on echolocation data after a standard supersaturation of the body with air nitrogen in a pressure chamber (air compression up to 0,4 MPa (30 m water) over 7 minutes, isopression 60 minutes, decompression 63 minutes), 8 people were unstable and 28 resistant to decompression gas formation. It has been established that the resistance of professional divers to decompression sickness is determined by their anthropometric (age), physiological (minimum distance between R–R teeth according to the results of variational pulsometry) and psychological indicators (level of development of spatial thinking, level of reactive anxiety). For stable divers, the age and minimum distance between the R–R tines are statistically significantly less than for unstable ones. Unstable have a statistically significantly higher level of development of spatial thinking and the level of reactive anxiety. When conducting a discriminant analysis using the «forward step by step» method, a model for predicting resistance to decompression sickness is obtained: Lambda Wilks: 0,27584 approximate $F(4,31) = 20,346$; $p < 0,0001$, recognition accuracy 94,44%. An algorithm is proposed for determining the prognosis of resistance of professional divers to decompression sickness. When conducting professional psychological selection of divers in the absence of the ability to assess resistance to decompression sickness by echolocation after a standard supersaturation of the body with air nitrogen, the developed discriminant model can be used as an additional calculation method for predicting resistance to decompression sickness in divers.*

Key words: *decompression sickness, resistance to decompression sickness, diver, anxiety, heart rate variability, intellectual development, time of the trigger hours, discriminant model.*

Контактный телефон: 8-952-204-89-03; e-mail: yan20220@mail.ru

Л.А. Кафтырева¹, А.А. Порин¹,
Н.Н. Рыжман², Е.Н. Колосовская²

Скрининговые исследования при диагностике хронического носительства возбудителя брюшного тифа среди жителей различных стран

¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты скрининговых исследований хронического носительства возбудителя брюшного тифа (*S. Typhi*) среди жителей различных стран. Исследованы 810 сывороток крови, в том числе: 462 – от граждан Гвинейской республики, 244 – от трудовых мигрантов, прибывших в Российскую Федерацию из Средней Азии и 104 – от жителей Санкт-Петербурга. Антитела к Vi-антигену *S. Typhi* определяли в реакции пассивной геммагглютинации в качестве маркера возможного хронического бактерионосительства. При скрининговых исследованиях сывороток граждан Гвинейской республики в 21 (4,5%) случае был получен положительный результат. Уровень антител к Vi-антигену выше диагностического был обнаружен в 6 (1,3%) сыворотках. В 5 пробах уровень антител составлял 1:80, в одной – 1:160. Положительные результаты при скрининговом исследовании сывороток трудовых мигрантов были получены у 24 человек. Подтверждающий тест позволил обнаружить антитела к Vi-антигену в диагностическом титре в 9 сыворотках. Положительные результаты были получены у 2 (3,64%) граждан Таджикистана и 7 (4,09%) граждан Узбекистана. У жителей Санкт-Петербурга (граждан Российской Федерации) антитела к Vi-антигену *S. Typhi* не обнаружены. Выявлен сопоставимый уровень возможного хронического носительства брюшного тифа жителей эпидемиологически неблагоприятных территорий (Африка) и трудовых мигрантов, приезжающих в нашу страну из Средней Азии. Шансы появления источников инфекции на территории нашей страны возрастают за счет увеличения международных контактов, что требует дополнительных мер профилактики.

Ключевые слова: брюшной тиф, хроническое бактерионосительство, сыворотка крови, антитела, Vi-антиген, *S. Typhi*, скрининговые исследования, реакция пассивной геммагглютинации.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире брюшным тифом заболевает около 21 миллиона человек, из которых умирает более 200 тысяч больных [10]. Брюшной тиф – заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, при котором хронические бактерионосители играют ведущую роль как основной резервуар и источники инфекции. Бессимптомные бактерионосители возбудителя брюшного тифа создают высокую эпидемиологическую опасность в организованных коллективах.

Брюшной тиф, возбудителем которого является *Salmonella Typhi*, относится к антропонозным инфекциям, что отличает его от прочих сальмонеллезозов. Это заболевание часто приводит к тяжелым осложнениям, вплоть до летального исхода, сохраняет свою актуальность для многих стран [10], которые можно разделить на три группы.

Первая группа государств образует так называемый «тифозный пояс», где отмечается высокая заболеваемость брюшным тифом, постоянно регистрируются вспышки, затрагивающие сотни и тысячи человек [11]. В эту группу входят практически все страны Африки (за исключением северных стран), некоторые страны Центральной Америки, государства западного побережья Южной Америки, страны Юго-Восточной Азии, и, что особенно важно – Центрально-Азиатские республики (за исключением Казахстана), с которыми у Российской Федерации (РФ) традиционно сохраняются тесные экономические связи.

Вторая группа объединяет страны со средним уровнем заболеваемости (юго-западная часть Европы, Аргентина, Мексика, Никарагуа, Уругвай, Чили), и, наконец, третья группа стран, в которую входит и Россия, объединяет государства, в которых брюшной тиф регистрируется в виде спорадических случаев, каждый из которых расследуется в обязательном порядке и расценивается как эпидемиологически чрезвычайное происшествие.

Несмотря на то, что Россия, как и большинство экономически развитых стран, относится к третьей группе, необходимо сохранять настороженность в отношении этой инфекции, поскольку брюшной тиф относится к заболеваниям, при которых возможно формирование длительного хронического бактерионосительства, что при сохраняющейся в течение последних лет интенсивной трудовой миграции и в условиях роста популярности международного туризма, в том числе и в страны «тифозного пояса», может в любой момент привести к вспышке брюшного тифа на территории Российской Федерации (РФ) [8]. Очень важным направлением работы по выстраиванию стратегии профилактики, направленной на предотвращение проникновения источников инфекции, является обеспечение эпидемиологического благополучия в закрытых организованных коллективах, в том числе, в воинских контингентах.

Понятие «бактерионоситель» при брюшном тифе не имеет четко очерченных границ, различаются несколько форм бактерионосительства [8]:

1. Транзиторное носительство протекает без формирования характерных признаков инфекционного процесса. Существуют разные мнения относительно причин такой формы носительства, однако все исследователи сходятся на том, что транзиторные носители не играют сколько либо значимой роли в эпидемическом процессе при брюшном тифе.

2. Острое носительство, которое иногда называют реконвалесцентным, наблюдается в течение 3 месяцев примерно у 20% лиц, перенесших брюшной тиф.

3. Хроническое бактерионосительство формируется примерно у 3–5% переболевших лиц и наблюдается длительно (более 3-х месяцев), иногда в течение всей жизни. Б.И. Ниязатов [5], Л.В. Погорельская, С.М. Захаренко, В.Б. Сбойчаков [6] сообщают о значительно более высокой частоте формирования такого вида носительства – до 22–32%.

Именно хронические бактерионосители имеют наибольшее эпидемиологическое значение как источники инфекции возбудителей брюшного тифа [2]. С учетом уровня ежегодной заболеваемости брюшным тифом, можно предположить, что только за один год хроническое носительство формируется, как минимум у шестисот тысяч – миллиона переболевших брюшным тифом человек. Все эти лица могут быть пожизненными источниками инфекции, причем с высоким уровнем эпидемиологической опасности. Степень такой опасности повышается не только в ситуациях, когда они являются сотрудниками пищевых объектов, но и когда они являются членами организованных, закрытых или полужакрытых коллективов, таких как воинские части, военно-учебные заведения.

Таким образом, особенности эпидемиологии брюшного тифа диктуют необходимость уделять серьезное внимание вопросам подготовки военнослужащих, в том числе и офицеров Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, находящиеся в командировках в странах жаркого климата, государствах «тифозного пояса». В план подготовки к командировкам в данные страны включена вакцинация в отношении брюшного тифа. Необходимым элементом также должно стать обучение соблюдению правила личной гигиены, которое позволит избежать заражения различными патогенными энтеробактериями (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Escherichia coli*). Не менее значимым с позиций уменьшения риска заноса возбудителей брюшного тифа в коллективы военно-медицинских и других военно-образовательных организаций является необходимость проведения обследования на носительство *Salmonella Typhi* лиц, приезжающих на учебу.

Цель исследования. Оценить уровень возможно хронического носительства брюшного тифа жителей эпидемиологически неблагоприятных территорий и трудовых мигрантов, приезжающих в нашу страну из Средней Азии, потенциально опасных как источников инфекции возбудителя брюшного тифа.

Материалы и методы. Для выявления возможных бактерионосителей возбудителя брюшного тифа вы-

полнено исследование на наличие антител к Vi-антигену *Salmonella Typhi* сывороток, полученных как от граждан стран с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом, так и от граждан РФ [8]. После перенесенного брюшного тифа при формировании хронического бактерионосительства сохраняются антитела к Vi-антигену возбудителя. С целью выявления состояния хронического брюшнотифозного носительства рекомендуется исследование крови однократно в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с диагностикомом эритроцитарным сальмонеллезным Vi-антигенным жидким (РПГА с Vi-антигеном). Наличие антител к Vi-антигену рассматривается как индикаторный признак возможного хронического брюшнотифозного носительства.

Vi-антиген, являющийся маркером носительства *Salmonella Typhi*, представляет собой поверхностный полисахарид, из которого состоит микрокапсула *Salmonella Typhi*. Vi-антиген является фактором патогенности *Salmonella Typhi*, обладающим антигенной активностью.

На наличие антител к Vi-антигену *Salmonella Typhi* было исследовано 810 сывороток, в том числе: 462 сыворотки от граждан Гвинейской Республики, 229 – от трудовых мигрантов, прибывших в РФ из стран Средней Азии, и 104 – от жителей Санкт-Петербурга. Среди обследованных граждан Гвинейской Республики были 291 (63%) мужчина и 171 (37%) женщина. Среди обследованных трудовых мигрантов было 16 (6,6%) женщин и 215 (93,4%) мужчин. В контрольной группе, представленной студентами медицинских вузов Санкт-Петербурга, было 28 (26,9%) женщин и 76 (73,1%) мужчин.

Среди представителей трудовых мигрантов были: 171 (70,1%) гражданин Узбекистана, 55 (28,6%) гражданин Таджикистана, 2 (0,9%) гражданина Азербайджана и 1 (0,4%) гражданин Турции.

Обследованные лица из числа граждан стран Средней Азии и РФ составили возрастную группу от 18 до 54 лет. Возраст обследованных граждан Гвинейской Республики был от года до 72 лет.

В рамках сбора эпидемиологического анамнеза у обследованных лиц, фактов перенесения заболевания брюшным тифом не выявлено, однако большинство граждан Гвинейской Республики сообщали о перенесении лихорадочных состояний.

Исследования проб сывороток граждан Гвинейской Республики проводились в лаборатории Российско-гвинейского научно-исследовательского центра эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней. Сыворотки крови граждан Гвинейской Республики и граждан Средней Азии после отбора хранились замороженными при температуре -24°C и размораживались непосредственно перед проведением исследования. Сыворотки крови, полученные от граждан России, хранились до исследования не более трех суток в условиях холодильника ($+ 6^{\circ}\text{C}$).

Для устранения неспецифических реакций все сыворотки инактивировались в твердотельном термостате при 56°C в течение 30 мин. Для определения антител к Vi-антигену *Salmonella Typhi* была использована

реакция пассивной гемагглютинации, для постановки которой был выбран набор реагентов «Диагностикум эритроцитарный сальмонеллезный Vi-антигенный для РПГА» (СЭД-Vi), производства научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург). Выбор был сделан путем параллельного исследования 52 сывороток с указанным выше набором и «Диагностикумом эритроцитарным сальмонеллезным Vi-антигенным жидким» научно-производственного объединения «Микроген». Были получены идентичные результаты, однако предпочтение было отдано диагностическому набору производства НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, поскольку в его состав входят все компоненты, необходимые для постановки реакции, кроме того, основные компоненты поставляются в лиофильно высушенном состоянии, что имеет значение для транспортировки и работы в полевых условиях [4].

Исследование проводилось в два этапа. На этапе скрининга использовался качественный вариант реакции, в случае положительного результата сыворотку повторно исследовали в количественном варианте для определения уровня антител к Vi-антигену *S. Typhi*. Диагностическим титром считается уровень антител 1:40.

Результаты и их обсуждение. При скрининговых исследованиях сыворотки крови граждан Гвинейской Республики в 21 (4,5%) сыворотке был получен положительный результат, в том числе у женщин – в 9 (5,3%) случаях, у мужчин – в 12 (4,1%) случаях (табл.).

В сыворотке детей и подростков (возрастные группы от 1 до 6 и от 6 до 15 лет) антитела к Vi-антигену *Salmonella Typhi* не обнаружены. В подтверждающей реакции уровень антител к Vi-антигену *Salmonella Typhi* выше диагностического был обнаружен в 6 (1,3%) сыворотках, в том числе у 2 женщин и 4 мужчин. В 5 пробах уровень антител составлял 1:80, в одной – 1:160. Пять положительных результатов подтверждающей реакции были получены в возрастной группе 35–50 лет и один в группе старше 70 лет.

Положительные результаты при скрининговом исследовании сывороток граждан стран Средней Азии были получены у 24 человек. Подтверждающий тест позволил обнаружить антитела к Vi-антигену в диагностическом титре в 9 сыворотках. Положительные результаты были получены у 2 (3,64%) граждан Таджикистана и 7 (4,09%) граждан Узбекистана.

В качестве контрольной группы были исследованы сыворотки 104 студентов медицинских вузов Санкт-Петербурга – граждан Российской Федерации, проходивших ежегодное медицинское обследование. Ни у одного из студентов не были обнаружены антитела к Vi-антигену *Salmonella Typhi*.

В целом исследования сывороток на наличие антител к Vi-антигену *Salmonella Typhi*, уровень их выявления сопоставим для жителей эпидемически неблагоприятного района (граждане Гвинейской Республики) и лиц, приезжающих в нашу страну из стран Средней Азии (Таджикистана и Узбекистана). Таким образом, шансы появления источников инфекции на территории нашей страны возрастают за счет увеличения международных контактов [3].

Актуальность проявления эпидемиологической опасности возрастает не только за счет увеличивающихся процессов трудовой миграции, но и за счет возрастающих международных связей в сфере образования, когда в Российские вузы поступает все большее количество иностранных студентов и курсантов высших военных учебных заведений. Появление источника инфекции брюшного тифа, прежде всего в хронической его форме, создает угрозу формирования эпидемиологического процесса в любом организованном закрытом коллективе.

Для предотвращения эпидемиологически связанных случаев заражения, источником инфекции при которых являются лица, страдающие хронической формой носительства возбудителя брюшного тифа, необходима разработка дополнительных мер лабораторного контроля в объеме скрининговых исследований. Данная мера будет особенно актуальна для учебных заведений, где учащиеся лица находятся в тесном общении в условиях закрытого коллектива – с единой системой питания и общими ме-

Таблица

Результаты исследования сывороток на наличие Vi-антител к *Salmonella Typhi* в РПГА

Обследуемый контингент	Количество исследованных сывороток		Положительные результаты					
			скрининговых исследований			подтверждающего теста		
	абс.	%	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Граждане Гвинеи:	462	100	21	4,5	2,8–6,8	6	1,3	0,4–2,8
мужчины	291	63	12	4,1	2,1–7,1	4	1,4	0,4–3,5
женщины	171	37	9	5,3	2,4–9,7	2	1,2	0,1–4,2
Трудовые мигранты:	244	100	24	9,8	6,4–14,2	9	3,7	1,7–6,8
мужчины	228	93,4	21	9,2	5,7–13,7	9	3,9	1,8–7,3
женщины	16	6,6	3	18,8	4,0–45,6	0	0	0–20,6
Граждане РФ:	104	100	0	0	0–3,4	0	0	0–3,4
мужчины	76	73,1	0	0	0–6,7	0	0	0–6,7
женщины	28	26,1	0	0	0–12,3	0	0	1–12,3

стами проживания, т. е. в военных учебных заведениях. Военнослужащие, поступающие в военно-учебные заведения, перенесшие брюшной тиф при отсутствии у них нарушений функции печени и желудочно-кишечного тракта, признаются годными к поступлению в военно-учебные заведения, но не раньше, чем через 6 месяцев после окончания лечения в стационарных условиях.

Постановлением Правительства РФ от 4.07.2013 г. № 565 «Об утверждении положения о военно-врачебной экспертизе» [7] установлено, что граждане, поступающие в военно-учебные заведения проходят обязательные исследования крови на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека, маркеры вирусного гепатита В и С, серологические реакции на сифилис, в то же время, данный документ разрешает Министерству обороны РФ, федеральным органам государственной власти устанавливать перечни дополнительных обязательных диагностических исследований, проводимых до начала предварительного освидетельствования граждан данной категории. В полной мере это должно быть применимо и к военнослужащим, в том числе офицерам Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и других высших военных учебных заведений, которые выполняют свой профессиональный долг в странах жаркого климата, эндемичных по брюшному тифу.

Заключение. Установлено, что появление лиц, больных брюшным тифом, в том числе в форме хронического бактерионосительства, являющихся источниками инфекции, представляют собой существенную эпидемиологическую опасность в части дальнейшего распространения возбудителя брюшного тифа. Для предотвращения эпидемиологически связанных случаев заражения, источником инфекции при которых являются лица, страдающие хронической формой носительства возбудителя брюшного тифа, необходим комплекс профилактических мер. Особое внимание должно быть уделено подготовке военнослужащих к командировкам и работам в особых условиях, в план которой должно быть включено не только выполнение вакцинации против брюшного тифа, но и обу-

чение гигиеническим навыкам поведения в эндемичных областях, направленное на предупреждение заражения всеми возбудителями сальмонеллезных инфекций во избежание формирования впоследствии хронического бактерионосительства.

Литература

1. Жебрун, А.Б. Эпидемиологические особенности брюшного тифа в современных социально-экономических условиях мегаполиса / А.Б. Жебрун [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 22–26.
2. Ильинский, Ю.А. Тифо-паратифозное бактерионосительство: методические рекомендации МЗ РСФСР / Ю.А. Ильинский, Л.В. Погорельская. – М., – 1985. – 12 С.
3. Кафтырева, Л.А. Особенности резистентности к антимикробным препаратам возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на территории Российской Федерации в 2005–2016 гг. / Л.А. Кафтырева [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 2 (63). – С. 14–19.
4. Краева, Л.А. Инфицированность трудовых мигрантов из Средней Азии и постоянных жителей Санкт-Петербурга возбудителями различных инфекционных заболеваний и восприимчивость к ним / Л.А. Краева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 61–70.
5. Ниязатов, Б.И. Эпидемиологический мониторинг брюшного тифа и паратифов в республике Узбекистан / Б.И. Ниязатов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2005. – № 1. – С. 111–114.
6. Погорельская, Л.В. Бактерионосительство при брюшном тифе и других сальмонеллёзах: клинико-патогенетические аспекты / Л.В. Погорельская, С.М. Захаренко, В.Б. Сбойчаков // Лечение и профилактика. – 2016. – № 4 (20). – С. 35–44.
7. Постановление Правительства РФ от 4.07.2013 г. № 565 «Об утверждении положения о военно-врачебной экспертизе» // Росс. газета. Федеральный выпуск № 111 (6682). – 2015. – 26 мая.
8. Профилактика брюшного тифа и паратифов. Санитарно-эпидемиологические правила (СПЗ.1.1.3473–17). – 2017. – 18 С.
9. Яковлев, А.А. Клинические проявления брюшного тифа в Санкт-Петербурге / А.А. Яковлев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 37–41.
10. Crump, J.A. The global burden of typhoid fever / J.A. Crump, S.P. Luby, E.D. Mintz // Bul. WHO. – 2004. № 82. – С. 346–353.
11. Gonzalez-Escobedo G. Epithelium as a Niche for Chronic Salmonella Carriage / G. Gonzalez-Escobedo, J.S. Gunna-Gallbladder // Infection and Immunity. – 2013. – Vol. 81. – № 8. – P. 2920–2930.

L.A. Kaftyreva, A.A. Porin, N.N. Ryzhman, E.N. Kolosovskaya

Screening studies in the diagnosis of chronic carrier of the causative agent of the typhoid fever among residents of different countries

Abstract. The results of screening studies of chronic carriage of the causative agent of typhoid fever (*S. Typhi*) among residents of various countries are presented. We studied 810 blood serums, including: 462 from citizens of the Republic of Guinea, 244 from labor migrants who arrived in the Russian Federation from Central Asia, and 104 from residents of St. Petersburg. Antibodies to *S. Typhi Vi* antigen were determined in the passive hemagglutination reaction as a marker of possible chronic carriage of bacteria. When screening studies of sera of citizens of the Republic of Guinea in 21 (4,5%) cases, a positive result was obtained. The level of antibodies to *Vi*-antigen above diagnostic was found in 6 (1,3%) sera. In 5 samples, the level of antibodies was 1:80, in one - 1: 160. Positive results in a screening study of the sera of labor migrants were obtained in 24 people. A confirmatory test revealed antibodies to the *Vi* antigen in the diagnostic titer in 9 sera. Positive results were obtained from 2 (3,64%) citizens of Tajikistan and 7 (4,09%) citizens of Uzbekistan. Antibodies to the *S. Typhi Vi* antigen were not found in residents of St. Petersburg (citizens of the Russian Federation). A comparable level of possible chronic carriage of typhoid fever was revealed for residents of epidemiologically unfavorable territories (Africa) and labor migrants coming to our country from Central Asia. The chances of the emergence of sources of infection in our country are increasing due to the increase in international contacts, which requires additional preventive measures.

Key words: typhoid fever, chronic bacterial carriage, serum, antibodies, *Vi* antigen, *S. Typhi*, screening tests, the reaction of passive hemagglutination.

Контактный телефон: +7-921-945-40-76; e-mail: vmeda-nio@vil.ru

А.С. Мануилов¹, А.Н. Бельских¹, С.Н. Бардаков¹,
А.В. Апчел^{1,4}, В.В. Тишко¹, М.В. Захаров¹,
А.А. Соколов¹, Т.С. Рябова¹, Е.В. Щербаков¹,
К.Ю. Волков¹, И.В. Кудрявцев^{2,3},
М.К. Серебрякова², А.С. Трулев²

Программный экстракорпоральный фотоферез в комплексном лечении псориатического артрита

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

⁴Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург

Резюме. Изложены результаты комплексного лечения с программным применением процедур экстракорпорального фотофереза и метотрексата у пациентов, страдающих псориатическим артритом, в течение 12 месяцев. Установлено, что программный экстракорпоральный фотоферез в комбинации с базисной противоревматической терапией метотрексатом у больных псориатическим артритом оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома (уменьшения утренней скованности, интенсивности боли, припухания суставов). Выявлено, что включение программного экстракорпорального фотофереза и метотрексата в комплексное лечение псориатического артрита снижает уровень циркулирующих низкомолекулярных, среднемолекулярных и высокомолекулярных иммунных комплексов и в большинстве случаев приводит к клинико-иммунологической ремиссии. Это подтверждается уменьшением жалоб на выраженность суставного синдрома и снижении клинико-лабораторной активности заболевания (значительно уменьшается уровень С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов). Разработана схема для программного применения процедур экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении псориатического артрита, которая состоит из 2 процедур через день с интервалом 2,5–3 месяца в течение 12 месяцев. Комплексная терапия с программным применением процедур экстракорпорального фотофереза и метотрексатом удлиняет сроки ремиссии заболевания и может быть рекомендована пациентам, страдающим псориатическим артритом, с высокой активностью, недостаточным эффектом базисной противоревматической терапии и непереносимостью более высоких доз иммуносупрессивных препаратов.

Ключевые слова: программный экстракорпоральный фотоферез, псориатический артрит, метотрексат, суставной синдром, клинико-лабораторный индекс, маркеры воспаления, иммуномодулирующая терапия, клеточный иммунитет, иммунная система.

Введение. Псориаз (ПС) является одним из наиболее распространенных дерматозов, частота его в мировой популяции составляет около 3% [15]. Псориаз и псориатический артрит (ПсА) – системные и генетически детерминированные нозологии мультифакториального происхождения, характеризующиеся клеточными иммунными нарушениями с поражением кожного покрова и опорно-двигательного аппарата [13].

Псориатический артрит является медико-социальной проблемой общества, так как поражает молодую и средневозрастную группу населения и без своевременно оказанной медицинской помощи, приводит к нарушению трудоспособности, а также требует дорогостоящего лечения и длительной реабилитации [2]. Обычно ПсА развивается как осложнение ПС, но иногда и до псориатического поражения кожи [1].

В последнее десятилетие прослеживается тенденция к распространенности ПсА среди взрослого населения в нашей стране. Согласно последним статистическим данным, в 2018 г. первичная забо-

леваемость ПсА в Российской Федерации составила 3,4%, а доля ПсА в общей заболеваемости – 5,6% [3]. Псориатический артрит характеризуется нарушениями преимущественно Т-клеточного звена иммунитета, а именно стимуляцией Т-лимфоцитов чужеродными антигенами с активацией макрофагов посредством синтеза провоспалительных цитокинов и медиаторов, запускающих аутоиммунный каскад развития и прогрессирования заболевания с формированием эрозивных изменений суставных поверхностей, резорбцией костной ткани, энтезитов и спондилоартритов [11].

Основными симптомами ПсА являются интенсивная боль и отек пораженных суставов, выраженная утренняя скованность, стойко нарушающие трудоспособность пациентов [10]. Ранняя диагностика позволяет быстро начать патогенетическое лечение, что улучшает клинические результаты, снижает тяжесть заболевания и степень повреждения суставов. Задержка в назначении базисной противоревматической терапии даже на короткий срок времени, увеличивает

риск развития эрозий суставов с формированием их функциональной недостаточности [9].

В современной ревматологии принята стратегия ведения пациентов, страдающих ПсА, – «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target – T2T), направленная на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, которая включает в себя: купирование воспалительного процесса в суставах и энтезисах; замедление рентгенологического прогрессирования; уменьшение площади кожных проявлений псориаза; снижение риска коморбидных состояний и повышение качества жизни пациентов [21].

В настоящее время все современные методы лечения ПсА направлены на блокирование активации Т-клеточного звена иммунитета. Для этого активно применяются иммуносупрессанты (цитостатики, глюкокортикостероиды) и генно-инженерные биологические препараты. Однако все эти средства не лишены недостатков в виде побочных эффектов и осложнений. Эти аспекты содействуют поиску и развитию новых высокотехнологичных методик лечения, связанных с селективной обработкой клеток крови.

Наше внимание привлекла методика экстракорпорального фотофереза (ЭКФ), которая характеризуется высоким профилем безопасности. Экстракорпоральный фотоферез активно применяется в комплексном лечении системной склеродермии [16], ревматоидного артрита [14], псориаза [4], атопического дерматита [25], болезни Крона [19], Т-клеточной лимфомы кожи [12], отторжения трансплантата сердца [8], легких [18], почек [17], острой и хронической «реакции трансплантат против хозяина» [7,

22]. ЭКФ снижает реактивность иммунной системы, способствуя формированию иммунологической толерантности к собственным тканям [6]. Эти эффекты способствуют иммунной целостности как клеточного, так и гуморального ответа на внешнее воздействие [5]. Данные литературы об эффективности этой методики в лечении ПсА являются немногочисленными и требуют дальнейших исследований.

Цель исследования. Изучение эффективности ЭКФ в комплексном лечении ПсА.

Материалы и методы. Обследованы 40 пациентов (табл. 1) с достоверным диагнозом ПсА согласно критериям CASPAR, 2006 [20]. Критериями включения в исследование являлись: достоверный диагноз ПсА, 2–3-я степень активности заболевания, добровольное письменное информированное согласие пациента на проведение исследования. Критериями исключения были: ПсА без признаков активности, наличие острых инфекционных и паразитарных заболеваний, сопутствующие онкологические заболевания, беременность и лактация. Пациентам основной группы (ОГ) назначен ЭКФ в программном режиме (2 процедуры в 2,5–3 месяца на протяжении 1 года) и метотрексат (МТ) 10–25 мг в неделю, пациенты контрольной группы (КГ) получали монотерапию МТ по 10–25 мг в неделю.

Клиническую эффективность ЭКФ оценивали по динамике показателей суставного синдрома (количество болезненных и припухших суставов, продолжительности утренней скованности, интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) и клинико- лабора-

Таблица 1

Клинико-anamнестические показатели обследованных пациентов, абс. (%), M±m

Показатель	ОГ, n=20	КГ, n=20	p=
Мужчины	15 (75)	16 (80)	0,19
Женщины	5 (25)	4 (20)	0,28
Возраст, лет	38,4±8,9	36,2±6,3	0,69
Стаж псориаза, лет	19,6±11,7	17,3±9,7	0,78
Стаж артрита, лет	7,5±3,7	6,8±2,5	0,6
Стадия псориаза:			
прогрессирующая	8 (40)	6 (30)	0,5
стационарная	12 (60)	14 (70)	0,65
Активность болезни:			
2-я степень	10 (50)	12 (60)	0,8
3-я степень	10 (50)	8 (40)	0,81
ФК:			
II	12 (60)	14 (70)	0,44
III	8 (40)	6 (30)	0,58
Олигоартрит	0	2 (10)	0,1
Полиартрит	20 (100)	18 (90)	0,14
Спондилоартрит	6 (30)	7 (35)	0,7
Сакроилеит	3 (15)	2 (10)	0,7
Системные проявления	13 (65)	11 (55)	0,3

Примечание: ФК – функциональный класс

торному индексу DAPSA (индекс активности ПсА) [33], который включает в себя оценку числа болезненных суставов (ЧБС) из 68 и числа припухших суставов (ЧПС) из 66, общую оценку активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), уровень С-реактивного белка (СРБ). Расчет индекса DAPSA произведен по формуле: $DAPSA = ЧПС (из 66) + ЧБС (из 68) + ОЗП (0-10 \text{ см, ВАШ}) + ОБП (0-10 \text{ см, ВАШ}) + СРБ (мг/дл)$. Градации активности: ремиссия ≤ 4 балла, низкая активность ≤ 14 баллов, умеренная активность ≤ 28 баллов, высокая активность > 28 баллов.

Для оценки иммунологических эффектов методики исследовались высокомолекулярные, средномолекулярные и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

Методика выполнения ЭКФ. Выделение лимфоцитов из сосудистого русла осуществляли клеточным сепаратором «Spectra Optia» фирмы «Terumo BTL» (Соединенные Штаты Америки) по протоколу, утвержденному Американским обществом афереза (ASFA), с контролем количества лейкоцитов и тромбоцитов перед выполнением каждой процедуры цитафереза с обработкой от 0,6 до 2 объемов циркулирующей крови. За одну процедуру цитафереза получали от 100 до 150 мл клеточного концентрата, состоящего из лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов, к которому добавляли физиологический раствор, до общего объема 250–300 мл. Приготовленную клеточную суспензию обрабатывали ультрафиолетовыми лучами «спектра А» при испускаемой длине волн 315–400 нм на аппарате «Masogenic G2» фирмы «Masopharma» (Франция). В качестве фотосенсибилизирующего вещества применяли раствор 8-метоксипсоралена в дозе 200–330 нг/кг, добавляя его к полученной клеточной суспензии, находящейся в специальном полипропиленовом контейнере, проницаемом для ультрафиолета и выдерживали 15–20 мин в темном помещении. Затем обрабатывали клеточную суспензию в аппарате для фотофереза, при этом время облучения составляло от 10 до 15 мин, а общая доза экспозиции 2 Дж/см², после чего проводили реинфузию клеточной массы.

Схемы применения процедур ЭКФ. На основании рекомендаций ASFA от 2016 года, определены схемы и показания для выполнения операций ЭКФ [24]. Схема комплексного лечения с программным применением ЭКФ состояла из 2-х процедур через день с интервалом 2,5–3 месяца в течение года.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программ «Statistica

10.0 for Windows». Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Полученные количественные признаки представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего), для неправильного распределения – медиана (Me) и интерквартильный размах (IP). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа.

Сравнения совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t -критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух несвязанных групп применяли критерий Манна – Уитни.

Сравнение качественных признаков проводилось с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера.

Результаты и их обсуждение. Статистически значимых различий показателей суставного синдрома, индекса активности заболевания, иммунологических показателей и маркеров воспаления между исследуемыми группами пациентов до лечения не выявлено (табл. 2, 3).

Установлено, что процедуры ЭКФ в комбинации с базисной противоревматической терапией МТ оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома и активности заболевания. Также уменьшается количество болезненных и припухших суставов, утренняя скованность, интенсивность болевого синдрома по ВАШ, клиничко-лабораторный индекс DAPSA (табл. 4).

Достоверно значимое снижение уровня всех видов ЦИК, маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) подтверждает, что ЭКФ в сочетании с базисной терапией МТ обладает более выраженным противовоспалительным эффектом в сравнении с монотерапией МТ (табл. 5).

Заключение. Включение ЭКФ в комплексное лечение ПсА, приводит к положительному клиническому эффекту у всех пациентов, включенных в исследование. Данный факт подтверждается уменьшением тяжести суставного синдрома и снижением активности заболевания. Следовательно, программный ЭКФ оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект,

Таблица 2

Суставный синдром у пациентов, страдающих ПсА, до лечения, $M \pm m$, Me (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	$p=$
Утренняя скованность, мин	90 (90; 180)	80 (80; 140)	0,47
Количество болезненных суставов	10 (8; 18)	9 (8; 12)	0,62
Количество припухших суставов	6 (4; 8)	7 (5; 9)	0,33
Общая оценка боли по ВАШ, мм	5 (4; 8)	5 (4; 6)	0,75
Активность по DAPSA, балл	35,8 \pm 8,5	33,6 \pm 10,9	0,17

Таблица 3

Иммунологические показатели и маркеры воспаления у пациентов, страдающих ПсА, до лечения, М±m, Ме (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Низкомолекулярные ЦИК, ед.	562 (320–656)	540 (298–632)	0,07
Среднемолекулярные ЦИК, ед.	282 (204–310)	295 (221–337)	0,09
Высокомолекулярные ЦИК, ед.	139 (127–171)	145 (134–198)	0,06
СРБ, мг/л	34,6±10,4	32,17±9,2	0,1
СОЭ, мм/ч	30,2±9,5	32,7±10,1	0,14

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4

Суставной синдром у пациентов, страдающих ПсА, после лечения М±m, Ме (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	30 (15; 40)	45 (45; 90)	0,04
Количество болезненных суставов	3 (2; 4)	6 (4; 9)	0,001
Количество припухших суставов	1 (0; 2)	2 (0; 4)	0,02
Общая оценка боли по ВАШ, мм	2 (1; 3)	5 (3; 6)	0,007
Активность по DAPSA, балл	8,2±4,6	19,8±7,4	0,05

Таблица 5

Иммунологические показатели и маркеры воспаления у пациентов, страдающих ПсА, после лечения, М±m, Ме (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Низкомолекулярные ЦИК, ед.	215 (107–347)	343 (263–501)	0,03
Среднемолекулярные ЦИК, ед.	84 (56–108)	139 (118–192)	0,05
Высокомолекулярные ЦИК, ед.	25 (17–56)	87 (94–131)	0,01
СРБ, мг/л	10,6±3,4	22,6±5,9	0,003
СОЭ, мм/ч	9,2±1,7	19,9±4,5	0,02

снижает иммунологическую активность и может быть рекомендован больным ПсА с высокой активностью.

Литература

1. Барило, А.А. Сравнительная клинико-иммунологическая и генетическая характеристика псориаза и псориатического артрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Барило. – Красноярск, 2016. – 24 с.
2. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т.В. Коротаева [и др.] // Совр. ревм. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 22–35.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2018 году. Статистические материалы. – М., 2019. – 210 с.
4. Якубовская, Е.С. Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите / Е.С. Якубовская [и др.] // Альм. клин. мед. – 2016. – Т. 44, № 1. – С. 18–27.
5. Adamski, J. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases / J. Adamski [et al.] // Trans. Apher. Sci. – 2015. – Vol. 52, № 2. – P. 171–82.
6. Alfred, A. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK photopheresis society / A. Alfred [et al.] // Br. J. Hem. – 2017. – Vol. 177, № 2. – P. 287–310.
7. Bittenbring, J. Extracorporeal photopheresis for non-skin GvHD / J. Bittenbring, J. Reichrath // Antican. Res. – 2016. – № 36. – P. 1395–1396.
8. Barr, M. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group / M. Barr [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1744–1751.
9. Belasco, J. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? / J. Belasco, N. Wei // Rheum. Ther. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 305–315.
10. Gossec, L. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update / L. Gossec [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 499–510.
11. Diani, M. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis / M. Diani, G. Altomare, E. Reali // Autoim. Rev. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 286–292.
12. Edelson, R. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results / R. Edelson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316 – P. 297–303.
13. Calabresi, E. One year in review 2018: psoriatic arthritis / E. Calabresi [et al.] // Clin. Exp. Rheum. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 167–178.
14. Coppard, C. Photopheresis efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis: a pre-clinical proof of concept / C. Coppard [et al.] // J. Trans. Med. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 312.
15. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // J. Autoim. – 2010. – Vol. 34. – P. 314–321.

16. Knobler, R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis / R. Knobler [et al.] // J. Am. Acad. Derm. – 2006 – Vol. 54, № 5. – P. 793–799.
17. Marques, M. Photopheresis in solid organ transplant rejection / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2006. – Vol. 21. – P. 72–77.
18. Marques, M. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2011. – Vol. 26. – P. 146–151.
19. Reinisch, W. Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: an open-label, multicenter, prospective trial / W. Reinisch [et al.] // Infl. Bowel. Dis. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 293–300.
20. Taylor, W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // Art. Rheum. – 2006. – Vol. 54, № 8. – P. 2665–2673.
21. Tucker, L. Novel concepts in psoriatic arthritis management: can we treat to target? / L. Tucker, W. Ye, L. Coates // Curr. Rheum. Rep. – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 71.
22. Schneiderman, J. Extracorporeal photopheresis: cellular therapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease / J. Schneiderman // Hem. Am. Soc. Hem. Educ. Program. – 2017. – Vol. 2017, № 1. – P. 639–644.
23. Schoels, M. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score / M. Schoels [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, № 5. – P. 811–818.
24. Schwartz, J. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing Committee of the American society for apheresis: the seventh special issue / J. Schwartz [et al.] // J. Clin. Apher. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 149–162.
25. Wolf, P. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial / P. Wolf [et al.] // Photochem. Photobiol. Sci. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 174–181.

A.S. Manuilov, A.N. Belskykh, S.N. Bardakov, A.V. Apchel, V.V. Tishko, M.V. Zakharov, A.A. Sokolov, T.S. Ryabova, E.V. Sherbakov, K.Yu. Volkov, I.V. Kudryavtsev, M.K. Serebriakova, A.S. Trulev

Program extracorporeal photopheresis in complex treatment of psoriatic arthritis

Abstract. *The results of complex treatment with the programmed procedures of extracorporeal photopheresis and methotrexate in patients with psoriatic arthritis for 12 months are presented. It has been established that program extracorporeal photopheresis in combination with basic therapy with methotrexate in patients with psoriatic arthritis have a significant effect on the relief of articular syndrome (reduction of morning stiffness, pain intensity, joint swelling). It was revealed that the inclusion of programmed extracorporeal photopheresis and methotrexate in the complex treatment of psoriatic arthritis reduces the level of circulating low molecular weight, medium molecular weight and high molecular weight immune complexes and in most cases leads to clinical and immunological remission. This is confirmed by a decrease in complaints of the severity of articular syndrome and a decrease in the clinical and laboratory activity of the disease (a significant decrease in the level of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate). A scheme has been developed for the programmed use of extracorporeal photopheresis procedures in the complex treatment of psoriatic arthritis, which consists of 2 procedures every other day with an interval of 2,5–3 months for 12 months. Combined therapy with the programmed application of extracorporeal photopheresis procedures and methotrexate prolongs the period of disease remission and can be recommended for patients with psoriatic arthritis with high activity, insufficient effect of basic therapy and intolerance to higher doses of immunosuppressive drugs.*

Key words: *program extracorporeal photopheresis, psoriatic arthritis, methotrexate, joint syndrome, clinical and laboratory index, markers of inflammation, immunomodulatory therapy, cellular immunity, immune system.*

Контактный телефон: 8-911-713-85-00; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.И. Жирков

Диагностика стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени у военнослужащих

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Изучены диагностические возможности неинвазивных способов оценки стеатоза печени у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. Установлено, что у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, значения контролируемого параметра затухания ультразвука были существенно выше нормальных значений и были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе обследуемых без патологии печени (277 [270; 283] и 215 [205; 225] дБ/м). У пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, чаще всего определяли стеатоз второй и третьей степени (33,5 и 30,9% соответственно), реже – стеатоз первой степени и его отсутствие (26,4 и 9,2% соответственно). В группе обследуемых без патологии печени в 63,7% случаев стеатоз не определялся, в 29,8% случаев выявлена первая степень стеатоза, в 6,5% случаев – вторая степень стеатоза. Индекс жировой болезни печени в группе лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, был выше нормальных значений и достоверно ($p < 0,01$) превышал значение в группе обследуемых без патологии печени (75,4 [72,2; 78,5] и 27,4 [23,1; 31,7] ед.). Значения индекса жировой болезни печени выше пороговых отмечались в 76,2% случаев, тогда как значения показателя менее 30 ед., говорящие об отсутствии заболевания, определялись только в 3,5% случаев. Индекс стеатоза печени в группе пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени был выше пороговых значений и достоверно ($p < 0,001$) отличался от группы контроля (39,3 [37,9; 40,6] и 25,8 [24,9; 26,8] ед.). При этом в группе пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, он выявлен в 71,3% случаев, тогда как в группе здоровых – только в 7,3% случаев. Качество диагностической модели значения контролируемого параметра затухания ультразвука расценивалось как очень хорошее (площадь под характеристической кривой приемника составила $0,854 \pm 0,026$ ед., индекс Юдена – 0,603 ед.), индексы жировой болезни печени и стеатоза печени расценивались как отличные (площади под кривой приемника составили $0,941 \pm 0,016$ и $0,919 \pm 0,0168$ ед. соответственно, индекс Юдена – 0,783 и 0,708 ед. соответственно).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, неинвазивная диагностика стеатоза печени, фиброскан, контролируемый параметр затухания ультразвука, индекс жировой болезни печени, индекс стеатоза печени, индекс Юдена, площадь под характеристической кривой приемника.

Введение. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем гепатологии и внутренней медицины. Это обусловлено высокой распространенностью данного заболевания, а также факторов риска, таких как ожирение, несбалансированное питание, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и др.

По данным международного метаанализа, в который вошли более 8 миллионов человек из 22 стран, НАЖБП встречается у 25% населения Земли [16]. Согласно данным крупнейшего отечественного исследования DIREG 2, НАЖБП встречается среди амбулаторных пациентов лечебно-профилактических учреждений у 37,3% [2]. Ранее нами [1] было показано, что распространенность НАЖБП среди мужчин молодого и среднего возраста составила 33,3%, при этом в возрастной группе до 30 лет показатель составил 31,7%, от 31 до 40 лет – 32,4%, у лиц старше 40 лет – 37,5%.

Бесспорным является факт, что «золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием [4, 5]. Однако это инвазивная методика,

при которой возможно развитие осложнений, таких как кровотечение, внутрипеченочная гематома, пункция соседнего органа и другие. Кроме того, небольшой объем биоптата, а также недостаточная квалификация врача-морфолога могут привести к неверному заключению. Расхождения в трактовках морфологического исследования при оценке разными специалистами могут наблюдаться до 20% случаев [3]. Вышеуказанные причины послужили толчком в поиске надежных неинвазивных способов диагностики НАЖБП.

В диагностическом приборе «Фиброскан» производства компании «Echosense» (Франция) реализована функция «контролируемого параметра затухания» (Controlled Attenuation Parameter – CAP) ультразвука. Эта методика основана на уменьшении амплитуды ультразвуковых волн при их распространении через паренхиму печени, измеряемых в децибелах на метр (дБ/м). В зависимости от расстояния между поверхностью кожи и капсулой печени, а также массы тела пациента фиброскан автоматическим режиме определяет необходимый для исследования датчик, – M или XL. Результаты измерения находятся в диапазоне значений от 100 до 400 дБ/м с определением степени стеатоза (S): S0 – стеатоз менее 10% гепатоцитов, S1

– стеатоз более 10% гепатоцитов, S2 – стеатоз более 33% гепатоцитов, S3 – стеатоз более 66% гепатоцитов [14]. Значения CAP показывают высокую точность в выявлении степени стеатоза и коррелируют с данными биопсии печени [7, 12, 15, 8].

В Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП [9] указано, что при невозможности использования инструментальных методик диагностики показано применение предиктивных расчетных индексов. Наиболее известными из них являются: индекс жировой болезни печени (fatty liver index – FLI), шкала стеатоза печени при НАЖБП (non-alcoholic fatty liver disease liver fat score – NLFS), индекс стеатоза печени (hepatic steatosis index – HSI) и стеатотест. При расчете индекса FLI используют индекс массы тела (ИМТ), уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), триглицеридов (ТГ) и окружность талии (ОТ) [4]. Результат менее 30 ед. указывает на отсутствие стеатоза, 30–60 ед. – «серая зона», когда стеатоз возможен и требуется дальнейшее обследование, значение более 60 ед. с чувствительностью 78% указывает на наличие НАЖБП. При расчете индекса NLFS учитывают наличие или отсутствие метаболического синдрома и сахарного диабета, уровень инсулина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) [10], значение более – 0,64 ед. с чувствительностью и специфичностью 86 и 71% соответственно свидетельствует о НАЖБП. При расчете HSI используются показатели ИМТ, АЛТ, АСТ, пол пациента, наличие сахарного диабета [11]; значение HSI более 36 ед. свидетельствует о наличии НАЖБП с чувствительностью 92%. Для расчета стеатотеста используют следующие данные: возраст и пол пациента, ИМТ, уровень АЛТ, общего билирубина, ГГТП, глюкозы, общего холестерина (ХС), гаптоглобина, ТГ, апоглобулина-а1 и альфа2-макроглобулина [13]. Значение стеатотеста от 0 до 0,37 ед. свидетельствует об отсутствии стеатоза; 0,38–0,56 ед. – минимальный стеатоз (S1) с измененными гепатоцитами менее 5%; 0,57–0,68 – умеренный стеатоз (S2) с поражением 6–32% гепатоцитов; 0,69–1 – выраженный стеатоз (S3) с поражением 33–100% гепатоцитов.

Цель исследования. Изучить диагностические возможности неинвазивных способов оценки стеатоза печени у пациентов, страдающих НАЖБП.

Материалы и методы. На базе кафедры и клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии, а также впервые в амбулаторных условиях на базе медицинских подразделений войскового звена проведено пилотное исследование с включением 310 военнослужащих мужчин в возрасте от 21 до 54 лет, средний возраст $41,1 \pm 7,9$ лет. Критериями исключения из исследования являлись вирусное, алкогольное, лекарственное, аутоиммунное поражение печени и болезни накопления. В зависимости от наличия НАЖБП пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=238) больные, страдающие НАЖБП, 2-я группа (n=72) – обследуемые без НАЖБП.

Из антропометрических данных оценивали возраст, рост, массу тела, ИМТ, ОТ. Исключение алкогольного характера поражения печени осуществляли по результатам международного валидизированного теста неумеренного потребления алкоголя (alcohol use disorders inventory test – AUDIT) [6]. Для снижения диссимулятивных тенденций и повышения объективности исследование проводилось анонимно.

Биохимическое исследование крови выполняли на автоматическом анализаторе «Beckman Coulter AU680», с определением уровня АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, ГГТП, ХС, ТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы, железа, меди. Исследование протеинограммы проводили на автоматическом анализаторе «Helena SAS 1» путем электрофореза в агарозном геле. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg и анти-HCV) определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполняли на портативном аппарате «Phillips CX-50» в режиме серой шкалы с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц. Оценивали толщину, косой вертикальный и краниокаудальный размер правой доли, а также вертикальный размер и толщину левой доли. Определяли экзогенность и однородность структуры печени, архитектонику печеночных вен, визуализацию диафрагмального контура, наличие феномена дистального затухания звука, размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен.

Определение степени стеатоза печени осуществляли при помощи мобильного аппарата «FibroScan 530 Control» с датчиками M+ и XL, в положении пациента лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения проводили в зоне VIII–IX межреберий от правой задней до передней подмышечной линии строго в одной точке, причем валидным результатом считался, если показатель межквартильного отклонения не превышал 1/4 от среднего значения. По рекомендациям производителя, значения CAP ниже 234 дБ/м расценивались как отсутствие стеатоза 0 (S0), 234–268 дБ/м – стеатоз 1-й степени (S1), 269–300 дБ/м – стеатоз 2-й степени (S2), более 300 дБ/м – стеатоз 3-й степени (S3).

Из предиктивных диагностических индексов стеатоза при НАЖБП использовали FLI и HSI.

Накопление, корректировку и систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах «Microsoft Office Excel 2016». Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программ «Statistica 10» (StatSoft, Inc.) и «MedCalc 19» (Med-Calc Software). Для оценки количественных показателей использовали средние значения (M), стандартные отклонения и 95% доверительный интервал [95% ДИ]. Анализ диагностической значимости используемых тестов проводили с помощью анализа рабочей характеристики приемника (receiver operating characteristic – ROC) путем определения площади под ROC-кривой (Area Under Receiver Operating Character-

istic – AUROC). Рассчитывали чувствительность и специфичность методики, а также индекс Юдена. Качество диагностической модели оценивали по результатам AUROC: 0,9–1 ед. – отличное, 0,8–0,89 ед. – очень хорошее, 0,7–0,79 ед. – хорошее, 0,6–0,69 ед. – удовлетворительное, 0,59 ед. и меньше – неудовлетворительное.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что практически при одинаковом росте достоверные ($p < 0,001$) различия между группами выявлены по массе тела, ИМТ и ОТ (табл. 1). Это подтверждает, что масса тела, ИМТ и ОТ являются предиктором стеатоза печени у пациентов, страдающих НАЖБП.

Уровни всех биохимических показателей сыворотки крови в 1-й группе были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем во 2-й группе, за исключением концентрации билирубина ($p = 0,16$). Следовательно, они также могут расцениваться как предикторы стеатоза печени.

Значения САР в 1-й группе были существенно выше нормальных значений и были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем во 2-й группе (277 [270; 283] и 215 [205; 225] дБ/м). У пациентов 1-й группы чаще всего (у 80 (33,5%) человек) определяли S2, у 73 (30,9%) человек – S3, реже S1 – у 63 (26,4%) человек и S0 – у 22 (9,2%) человек. Во 2-й группе большая часть пациентов (46 (63,7%) человек) имела значения S0 и 21 (29,8%) пациент – S1, пациентов с S2 было значительно меньше – 5

(6,5%) человек, а с S3 не было вовсе (табл. 2). Таким образом, значения САР с высокой точностью отражают наличие и степень стеатоза печени.

Индекс FLI в 1-й группе был значительно выше нормальных значений и достоверно ($p < 0,01$) превышал показатель 2-й группы (75,4 [72,2; 78,5] и 27,4 [23,1; 31,7] ед.). Значения выше пороговых (60 ед.) отмечались у 181 (76,2%) пациента, тогда как значения FLI менее 30 ед., говорящие об отсутствии НАЖБП, определялись только у 8 (3,5%) человек. Во 2-й группе, у 45 (66,2%) пациентов, значения FLI были менее 30 ед., и лишь у 5 (7,3%) обследуемых показатели FLI, свидетельствовали о наличии НАЖБП.

Показатель предиктивного индекса стеатоза HSI в 1-й группе были выше пороговых значений (36 ед.) и достоверно ($p < 0,001$) отличался от значений 2-й группы (39,3 [37,9; 40,6] и 25,8 [24,9; 26,8] ед.). При этом в 1-й группе пациентов он выявлен у 115 (71,3%) человек, тогда как во 2-й группе только у 5 (7,3%) человек.

При проведении ROC-анализа и построении характеристических кривых, качество диагностической модели САР расценивалось как очень хорошее, со значениями AUROC $0,854 \pm 0,026$ ед. и индексом Юдена 0,603 ед. Качество диагностической модели индексов FLI и HSI при AUROC $0,941 \pm 0,016$ и $0,919 \pm 0,0168$ ед. соответственно и индексами Юдена 0,783 и 0,708 ед. соответственно расценивалось как отличное (табл. 3, рис. 1).

Таблица 1

Исследуемые показатели пациентов обеих групп, М [95% ДИ]

Показатель	1-я группа	2-я группа	p<
Рост, см	176,9 [175,3; 178,4]	175,2 [173,4; 176,8]	=0,21
Масса тела, кг	99,6 [97,6; 101,7]	74,6 [72,1; 77,1]	0,001
ИМТ, кг/м ²	31 [30,9; 32,3]	24,2 [23,7; 24,8]	0,001
ОТ, см	103,6 [102,2; 105]	86,1 [84,3; 87,9]	0,001
АЛТ, МЕ/л	40,7 [35; 46,4]	21,2 [19,1; 23,4]	0,001
АСТ, МЕ/л	28,9 [26,2; 31,6]	21,8 [20; 23,6]	0,001
билирубин, ммоль/л	13,7 [12,8; 14,6]	12,4 [10,6; 14,1]	=0,16
ГГТП, МЕ/л	51,4 [42,1; 60,8]	27,9 [24,1; 31,8]	0,01
ЩФ, ммоль/л	72,2 [68,5; 76]	60 [55,9; 64,1]	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,71 [5,5; 5,91]	5,38 [5,21; 5,54]	=0,02
Холестерин, ммоль/л	4,97 [4,77; 5,17]	5,31 [5,16; 5,45]	=0,013
ТГ, ммоль/л	2,04 [1,83; 2,25]	1,18 [1,06; 1,3]	0,001
КВР печени, см	16,8 [16,6; 17,1]	14,8 [14,6; 15]	0,001
ККР печени, см	14,7 [14,3; 15,1]	13,2 [12,9; 13,6]	0,001
ТПД печени, см	14 [13,8; 14,3]	11,7 [11,4; 12]	0,001
ВРЛД печени, см	8,59 [8,32; 8,85]	7,67 [7,34; 8,01]	0,001
ТЛД печени, см	7,4 [7,21; 7,58]	6,19 [5,95; 6,44]	0,001

Таблица 2

Величины САР, FLI и HSI в исследуемых группах, М [95% ДИ]

Показатель	1-я группа	2-я группа	p<
САР, дБ/м	277 [270; 283]	215 [205; 225]	0,001
FLI, ед.	75,4 [72,2; 78,5]	27,4 [23,1; 31,7]	0,01
HSI, ед.	39,3 [37,9; 40,6]	25,8 [24,9; 26,8]	0,001

Информативность методик диагностики стеатоза при НАЖБП

Показатель	CAP	FLI	HSI
AUROC, ед.	0,854±0,026	0,941±0,016	0,919±0,0168
95% ДИ	0,803; 0,896	0,904; 0,967	0,877; 0,950
Чувствительность, %	78	96	80
Специфичность, %	82	82	91
Индекс Юдена, ед.	0,603	0,783	0,708

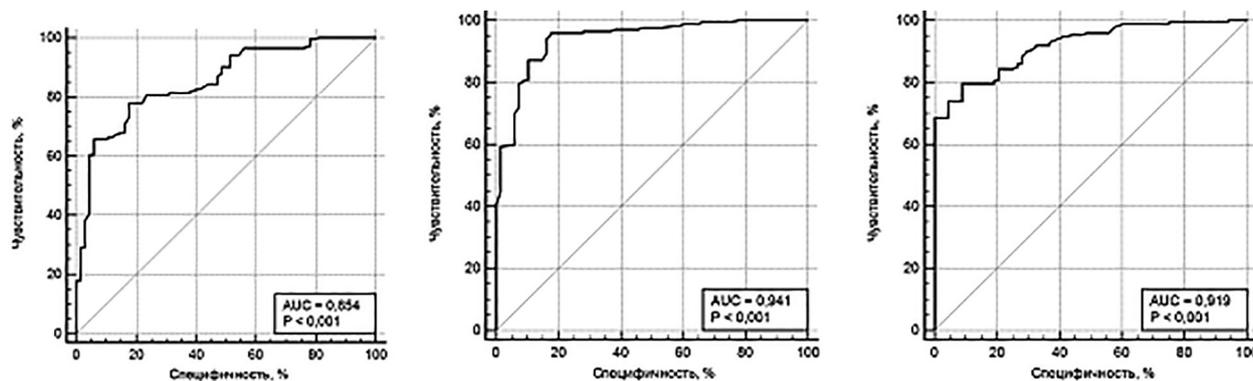


Рис. 1. ROC-кривые: а – CAP, б – FLI, в – HSI

При сравнении AUROC CAP, FLI и HSI (рис. 2) величина CAP была достоверно ($p=0,001$) ниже, чем FLI с разницей в $0,0872\pm0,0265$ ед. и достоверно ($p=0,037$) ниже, чем у HSI с разницей в $0,0646\pm0,0310$ ед. Различия между значениями AUROC FLI и HSI ($0,941\pm0,016$ и $0,919\pm0,0168$ ед.) были недостоверны ($p=0,152$).

Выводы

1. Значения CAP аппарата фиброскан, а также расчетные индексы FLI и HSI являются высокоинформативными методиками диагностики стеатоза при НАЖБП.

2. Показатели CAP, FLI и HSI в группе военнослужащих, страдающих НАЖБП достоверно ($p<0,001$) выше, чем у лиц без патологии печени.

3. Качество диагностических моделей, оцениваемое по AUROC у FLI и HSI расценивается как отличное со значениями $0,941\pm0,016$ и $0,919\pm0,0168$ ед.

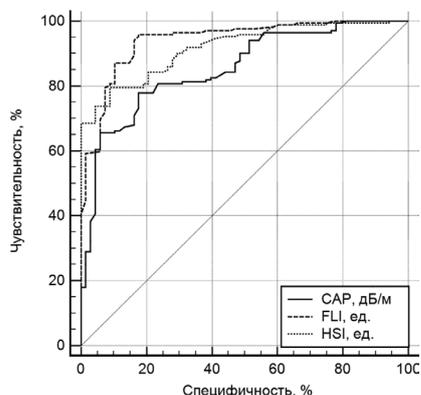


Рис. 2. Сравнение показателей AUROC CAP, FLI и HSI

соответственно, у CAP – как очень хорошее (AUROC $0,854\pm0,026$ ед.).

Литература

- Жирков, И.И. Хронические диффузные заболевания печени невирусной этиологии у военнослужащих / И.И. Жирков [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2019. – № 4 (68). – С. 72–76.
- Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
- Павлов, Ч.С. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени различной этиологии / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. – 2007. – Т. 19, № 1. – С. 90–94.
- Bedogni, G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2006. – № 6. – P. 33.
- Bedossa, P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease / P. Bedossa // Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – P. 565–575.
- Bohn, M.J. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings / M.J. Bohn, T.F. Babor, H.R. Kranzler // J. Stud. Alcohol. – 1995. – Vol. 56, № 4. – P. 423–432.
- Chon, Y.E. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population / Y.E. Chon [et al.] // Liver Int. – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 102–109.
- de Lédinghen, V. Noninvasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. de Lédinghen [et al.] // Liver Int. 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 911–918.

9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 1121–1140.
10. Kotronen, A. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen [et al.] // *Gastroenterology* – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 865–872.
11. Lee, J.H. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J.H. Lee [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42. – P. 503–508.
12. Masaki, K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases / K. Masaki [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2013. – Vol. 43, № 11. – P. 1182–1189.
13. Poynard, T. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 1–10.
14. Sasso, M. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes / M. Sasso [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36, № 11. – P. 1825–1835.
15. Yoneda, M. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver disease / M. Yoneda // *Hepatol. Res.* – 2013. – Vol. 43, № 11. – P. 1125–1126.
16. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi [et al.] // *Hepatology* – 2016. – Vol. 63. – P. 73–84.

I.I. Zhirkov

Diagnosis of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease in the military

Abstract. The diagnostic possibilities of non-invasive methods for assessing liver steatosis in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease have been studied. It was found that in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease, the values of the controlled parameter of ultrasound attenuation were significantly higher than normal values and were significantly higher ($p < 0,001$) than in the group of subjects without liver pathology (277 [270; 283] and 215 [205; 225] dB/m). Patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease were most often diagnosed with steatosis of the second and third degree (33,5 and 30,9%), less often with steatosis of the first degree and absence of steatosis (26,4 and 9,2%). In the group of subjects without liver pathology, steatosis was not detected in 63,7% of people, in 29,8% the first degree was detected, in 6,5% of patients the second degree of steatosis. Fatty liver index in the group of persons suffering from non-alcoholic fatty liver disease was higher than normal values and significantly ($p < 0,01$) exceeded the value of the group of subjects without liver disease (75,4 [72,2; 78,5] and 27,4 [23,1; 31,7] units). Results above the threshold were observed in 76,2% of patients, while values of less than 30 units, indicating the absence of the disease, were determined only in 3,5% of people. Hepatic steatosis index in the group of patients with non-alcoholic fatty liver disease was higher than the threshold values and significantly ($p < 0,001$) differed from the control group (39,3 [37,9; 40,6] and 25,8 [24,9; 26,8] units). At the same time, in the group of patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease, it was detected in 71,3% of people, while in the healthy group only 7,3% of people. The quality of the diagnostic model, a value of the controlled attenuation parameter of the ultrasound was regarded as very good (area under curve receiver is $0,854 \pm 0,026$ units, Youden index 0,603 units), the indices of fatty liver disease and hepatic steatosis as excellent (area under curve receiver $0,941 \pm 0,016$ and $0,919 \pm 0,0168$ units, Youden index 0,783 and 0,708 units).

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, non-invasive diagnosis of hepatic steatosis, fibroscan, controlled attenuation parameter of ultrasound, fatty liver index, hepatic steatosis index, Youden index, the area under the characteristic curve of the receiver.

Контактный телефон: +7-905-215-47-99; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

О.Н. Скрябин^{1,2}, К.Н. Мовчан^{1,3}, В.В. Татаркин^{1,3},
О.А. Клиценко³, Ю.М. Морозов¹,
Т.В. Яковенко^{1,3}, Б.С. Артюшин¹

Роль тематической экспертизы качества медицинской помощи в улучшении результатов её оказания при остром панкреатите

¹Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Экспертно изучены параметры оценки качества медицинской помощи, оказанной в 2014 г. 416 больным острым панкреатитом в 9 стационарах Санкт-Петербурга. Все лечебно-профилактические учреждения были лицензированы в формате предоставления услуг по обследованию и лечению пациентов, страдающих острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. По итогам анализа данных прослежена корреляционная связь последствий дефектов лечебно-диагностического процесса в медицинских организациях при недостаточности регламентации и активности в клиничко-экспертной работе по профилю «абдоминальная хирургия». Установлены факты гипердиагностики случаев острого панкреатита в вариантах легкой степени тяжести течения заболевания. Констатировано сохранение низких показателей оперативной активности при лечении больных острым панкреатитом без тенденции к использованию (при показанности) современных (прежде всего – эндовидеохирургических) технологий. Отмечено, что при положительном (в общем) тренде развития неотложной панкреатологии, в случаях оценки частных результатов деятельности специалистов конкретных хирургических коллективов, участвующих в оказании медицинской помощи больным острым панкреатитом, соблюдение системных клиничко-экспертных подходов с своевременным принятием управленческих решений, должно быть приоритетным в управлении качеством лечебно-диагностического процесса мероприятий. Обосновано, что расчет объемов оказания медицинской помощи жителям мегаполиса при остром панкреатите должен осуществляться с учетом данных о качестве обследования и лечения больных этим заболеванием на основании тематической экспертизы оценки соответствия лечебно-диагностического процесса уровню современных представлений о теории развития и течения данного заболевания.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, острый живот, неотложная панкреатология, острый панкреатит, качество медицинской помощи, безопасность медицинской деятельности, управление качеством лечебно-диагностического процесса.

Введение. Среди основных медико-статистических форм «острого живота» (ОЖ), регистрируемых в Санкт-Петербурге (СПб) в течение последних десятилетий, случаи острого панкреатита (ОП) привлекают особое внимание прежде всего в плане частоты выявления данного заболевания [1–3]. В разные годы показатели констатации наблюдений развития этой нозологической формы у жителей города среди случаев острых хирургических заболеваний органов брюшной полости (ОХЗОБП) занимают нестабильные позиции – от пребывания на лидирующих позициях до аутсайдерских уровней [12]. В 2000–2010 гг. показатели заболеваемости населения СПб ОП и летальности при данной патологии соответствовал максимальным значениям [4, 8, 9]. Поэтому целенаправленное осуществление работы по экспертизе качества медицинской помощи (ЭКМП) в специализированных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) СПб, оказываемой его жителям в случаях ОП, представляет особый интерес [5, 7, 11, 12].

Цель исследования. Оценить основные характеристики качества медицинской помощи (КМП), оказываемой больным ОП в стационарах СПб в ракурсе поиска мер улучшения её результатов.

Материалы и методы. В 2014 г. (с 01.01.2014 по 30.09.2014 г.) было организовано изучение КМП больным ОП в стационарах СПб. Основная задача исследования заключалась в анализе типовых дефектов оказания медицинской помощи (МП) больным, страдающим ОП, и их негативных последствий. Оценочная работа проводилась с использованием автоматизированной технологии экспертизы (АТЭ) КМП по В.Ф. Чавпецову и др. [10]. Рассмотрены данные об оказании МП в 9 медицинских организациях (МО) СПб: Елизаветинская больница (ГБ 3); Больница Св. Георгия (ГБ 4); Городская больница № 15 (ГБ 15); Мариинская больница (ГБ 16); Александровская больница (ГБ 17); Городская больница № 20 (ГБ 20); Городская больница № 26 (ГБ 26); Городская больница № 38 им. Семашко (ГБ 38) и научно-исследовательский институт им. Джанелидзе

(ИСП). Основным критерий отбора генеральной совокупности (2766 случаев) – экстренность госпитализации пациентов при диагнозе «Острый панкреатит» (шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – K85).

Количественный состав выборок для исследования КМП определялся на основе биномиального закона при заданной вероятности выявления случаев ненадлежащего КМП $p=0,95$, исходя из предположения, что доля таких случаев в генеральной совокупности составляет не менее 15%. Формирование экспертной выборки (416 случаев) осуществлялось методом случайного отбора. Распределение случаев исследуемой выборки и генеральной совокупности представлено в таблице 1.

Таблица 1

Структура выборок и генеральной совокупности

Медицинская организация	Число наблюдений (генеральная совокупность/ экспертная выборка) ОП по степени тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
ГБ 3	81/18	61/18	36/15
ГБ 4	199/18	30/18	9/10
ГБ 15	171/18	81/17	30/10
ГБ 16	153/18	52/18	33/14
ГБ 17	440/22	182/22	115/14
ГБ 20	248/23	4/0	4/2
ГБ 26	202/18	60/18	37/12
ГБ 38	152/18	47/14	15/7
ИСП	182/18	92/18	50/18

Непосредственный анализ медицинских карт больных осуществляли эксперты-хирурги под руководством главного хирурга Комитета по здравоохранению города. Приняв за критерии основу положения сложившейся клинической практики при ОП [4, 8, 9, 12], а также протоколы диагностики и лечения ОХЗОБП в СПб (2007) [6], члены экспертной группы согласовали единые подходы к оценке КМП. Методическое обеспечение работ по ЭКМП контролировалось сотрудниками Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова [11]. Координацию работы

экспертной группы по ЭКМП, методическое сопровождение комиссионных (в том числе повторных) экспертных разборов случаев МП, статистическую обработку данных с окончательной подготовкой отчетов выполняли специалисты Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) СПб. Финансовая поддержка работы осуществлялись при участии 9 страховых СМО системы СБОМС в соответствии со страховой принадлежностью пациентов.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в 73% случаев у больных ОП, госпитализированных в СПб МО, отмечаются погрешности в оказании МП (рис. 1).

Наблюдения с негативными последствиями дефектов обследования и лечения пациентов, страдающих ОП, (случаи III–VI классов ненадлежащего (Н/Н) КМП) составили 11%, среди них в 1% отмечены социально-значимые (V и VI классов Н/Н КМП) погрешности в лечебно-диагностическом процессе (ЛДП). Неоптимальное использование ресурсов МО констатировано в 53% наблюдениях (II–VI классы Н/Н). В каждом 5-м наблюдении Н/Н КМП (20%) отмечались затруднения в экспертной оценке процесса её представления (случаи I класса). На один случай оказания МП, в среднем, регистрировались 2,06 дефекта, что обуславливало негативное влияние преимущественно на оптимальность использования ресурсов здравоохранения (1,01 негативных следствий на 1 случай). Параметр риска для состояния больных составил 0,15, а совокупно его значение в плане социально-значимого ухудшения состояния больных ОП при обследовании и лечении – 0,01 последствий дефектов на 1 случай.

Выявлено, что КМП определяется рядом частностей: а) уровнем специализации МО; б) степенью тяжести патологического процесса; в) соответствием уровня организации панкреатологической помощи в ЛПУ и возможностям её проведения с учетом выраженности заболевания. Установлено, что надлежащий уровень КМП чаще достигался в МО работающих преимущественно в режиме оказания скорой помощи (рис. 2, табл. 2).

У больных ОП легкой степени тяжести (ОПлст), в сравнении с больными ОП средней (ОПсст) и тяжелой степеней тяжести (ОПтст), удельный вес случаев надлежащего КМП (НКМП) в 1,6 и 0,9 раза выше (32% против 19 и 29% соответственно), удельный вес случаев с негативным влиянием дефектов на состояние

Таблица 2

Распределение компонентов ненадлежащего КМП при ОП с учетом рисков их встречаемости в СПб МО в 2014 г., коэффициент расчета

Компоненты КМП при рисках	ГБ26	ИСП	ГБ38	ГБ15	ГБ17	ГБ4	ГБ16	ГБ3	ГБ20
Возникновение дефектов	1,54	1,50	1,38	2,13	2,74	2,13	2,18	1,55	4,36
Ухудшение состояния пациентов	0,02	0,09	0,26	0,20	0,17	0,17	0,20	0,20	0,04
Социальнозначимое ухудшение состояния пациентов	0	0	0	0	0	0,02	0,02	0,04	0
Неоптимальное использование ресурсов	0,58	0,59	0,69	1,02	1,14	1,30	1,16	0,96	2,16

пациентов в 3,7 и 8,7 раз ниже (3% против 11 и 26% соответственно) и удельный вес случаев с социально-значимыми последствиями дефекты оказания МП зарегистрирован только у больных ОПтст (3%), таблица 3, рисунок 3.

Среди больных ОПлст риски дефектов МП констатированы в 1,35 и 1,25 раз ниже параметров, отмеченных у больных ОПсст и ОПтст (1,75 против 2,36 и 2,19 соответственно). При этом ухудшение состояния пациентов происходило в 3,75 и 8,75 раз реже, чем в случаях ОПсст и ОПтст (0,04 против 0,15 и 0,35 соответственно). Социальнозначимые последствия отмечены только у больных ОПтст при показателях 0,04, а неоптимальное использование ресурсов здравоохранения у больных ОПлст более чем в 1,23 и 1,09 раз ниже, чем у больных ОПсст и ОПтст (0,92 против 1,13 и 1,0 соответственно). Недочеты МП больным ОП при проведении экспертизы её качества отмечались – 73% случаев.

Среди выявленных погрешностей оказания МП преобладали дефекты сбора информации о пациенте (38–50%) и ошибочные формулировки диагноза (29–37%). Недочеты, допускаемые в ходе лечения пациентов, составляли 10–20%, а недостатки преемственности оказания МП составляли около 5% (рис. 4).

Основные дефекты оказания МП больным ОПлст в 21–62% случаев заключались в погрешности сбора информации. Чаще всего встречались дефекты осуществления стандартных скрининговых методов обследования (игнорировалась необходимость исследования крови посредством RW – 15%; отказ от выполнения рентгенографии (Rg) груди – 12%), что, обуславливая неоптимальное использование ресурсов МО, затруднило оценку сведений о сопутствующей патологии. В 6% случаев констатировано неполноценное и/или несвоевременное осуществление технологий лучевой диагностики патологии ОБП контрольная Rg, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), а в 4% случаях – отказ от (или несвоевременное проведение) фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), выполнение которой обуславливалась необходимостью своевременной диагностики осложнений патологии (эрозии/острые язвы верхних отделов пищеварительного тракта (ПТ) и др.), рисунок 5, таблица 4.

Дефекты диагностического процесса, обусловившие неоптимальное использование ресурсов МО, затрудняли формулирование диагноза основной и сопутствующей патологии, а в отдельных наблюде-

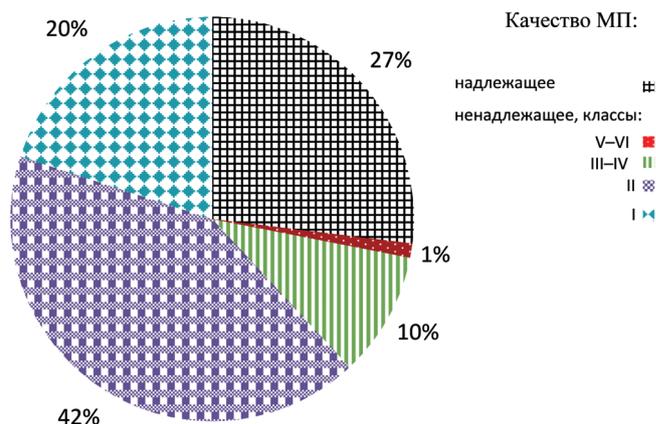


Рис. 1. Результаты оценки КМП при её оказании больным ОП в СПб МО

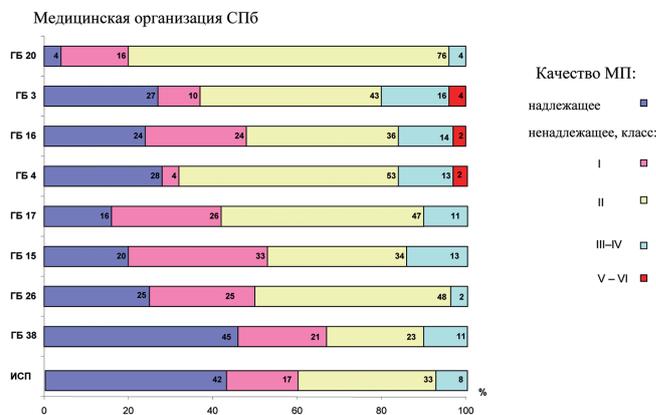


Рис. 2. Соотношение градаций КМП больным ОП в СПб МО в 2014 г.

ниях – обусловили ошибки в диагностике. Неточности в формулировке диагноза ОПлст выявлены в 38% случаев, из них в 22% несоответствие выставляемой степени тяжести диагноза основного заболевания градациям легитимной классификации ОП, а в 16% случаев – явная гипердиагностика заболевания.

Погрешности лечения больных ОПлст отмечены в 28% наблюдений, из них в 23% случаев выявлялась избыточность фармакотерапии при непоказанности назначения антибактериальных препаратов, в 5% случаев – необоснованное назначение (или поздняя отмена) октреотида. Подобные дефекты предоставления МП, несомненно, приводили к перерасходу ресурсов МО.

Таблица 3

Распределение весовых коэффициентов компонентов Н/Н КМП при разном течении ОП

Компоненты Н/Н КМП с учетом рисков	Степень тяжести течения ОП		
	легкая	средняя	тяжелая
Возникновения дефектов	1,75	2,36	2,19
Ухудшения состояния пациентов	0,04	0,15	0,35
Социально-значимое ухудшения состояния	0,00	0,00	0,04
Неоптимальное использование ресурсов	0,92	1,13	1,00

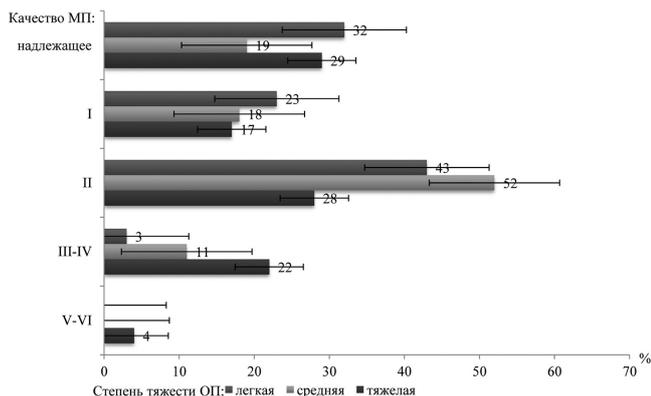


Рис. 3. Распределение наблюдений ЭКМП при ОП с учетом его тяжести

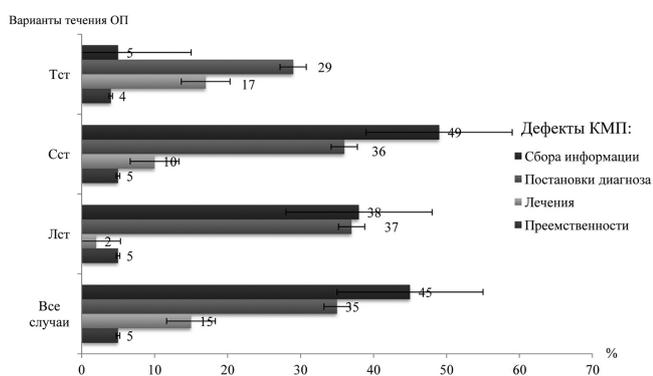


Рис. 4. Распределение дефектов предоставления МП больным ОП в СПб МО с учетом тяжести течения заболевания

Несоблюдение преимственности ЛДП в оказании МП пациентам ОПлст отмечено в 8% случаев. В 6% случаев это выражалось неконкретным отражением в документах пациентов результатов исследований, проведенных в МО. Дефектов МП с социально значимыми последствиями (смерть/инвалидизация) среди больных ОПлст не отмечено. Гипердиагностика заболевания констатирована в 16% случаев, что об-

условливало неоптимальное использование средств ОМС за счет явно некорректного расчёта тарифа на оплату случая.

Основные дефекты оказания МП при ОПсст в 57% случаев были неточности сбора информации. Так, в 26% случаев наблюдался отказ от осуществления общескрининговых лабораторных тестов (исследование крови посредством RW и/или на маркеры гепатитов В и С); в 19% наблюдений – отказ от проведения (нарушение порядка выполнения) КТ ОБП, показанной для оценки характера, изменения структуры поджелудочной железы; в 7% случаев – отказ от проведения (несвоевременное выполнение) ФГДС для своевременной диагностики (исключения) осложнений при патологии верхних отделов ПТ (эрозии, язвы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки); в 7% наблюдений – неверная интерпретация данных инструментальных методов обследования, чаще всего – ФГДС и УЗИ ОБП; в 6% случаев – игнорирование возможностей интегративной оценки тяжести состояния пациентов по мультифакторным шкалам.

Ошибки диагностики и тарификации при ОПсст констатированы в 51% случаев. Чаще всего отмечено несоответствие выставляемого диагноза ОПсст тарифу – 32% наблюдений. В частности, в 22% случаев вместо диагноза ОПсст болезненное состояние расценено как ОПлст; в 6% наблюдений вместо диагноза ОП счета выставлялись по поводу других заболеваний; в 3% при диагнозе ОПтст наблюдения тарифицированы как ОПсст; в 1% при градации факта заболевания как ОПсст, оно явно протекало в варианте ОПтст.

Данные дефекты диагностики обусловливали неоптимальное использование средств ОМС с избыточным их назначением. В 15% формулировки установленного диагноза ОП по тяжести явно не соответствовали номенклатуре современной классификации.

Погрешности в лечении больных ОПсст отмечены в 21% случаев, что наиболее часто заключалось в проведении операции (лапароскопии/лапаротомии с дренированием брюшной полости) без достаточных оснований или без должного динамического наблюдения в период предоперационной подготовки, что

Таблица 4

Частота встречаемости дефектов МП при ОП лст, %

Дефект	ГБ 3	ГБ 4	ГБ 15	ГБ 16	ГБ 17	ГБ 20	ГБ 26	ГБ 38	ИСП
Отказ от RW-тестирования	22	28	6	0	27	35	0	11	0
Неисполнение Rg легких	11	0	11	11	0	57	0	0	11
Игнорирование методов лучевой диагностики ОБП	11	0	0	22	0	39	0	0	0
Не проведение ФГДС	2	0	0	11	0	4	0	0	11
Ошибочная формулировка диагноза	0	28	6	33	23	65	33	0	0
Гипердиагностика ОП	22	6	33	6	14	17	0	39	17
избыточность лекарственного сопровождения:*	33	39	28	11	45	30	28	6	0
– антибактериал. препаратов	33	33	23	5	45	17	22	0	0
– октреотидом	0	6	6	6	0	15	6	6	0
Интерпретации исследований	11	0	6	6	5	0	28	6	0

Примечание: * – сочетанное в нескольких наблюдениях.

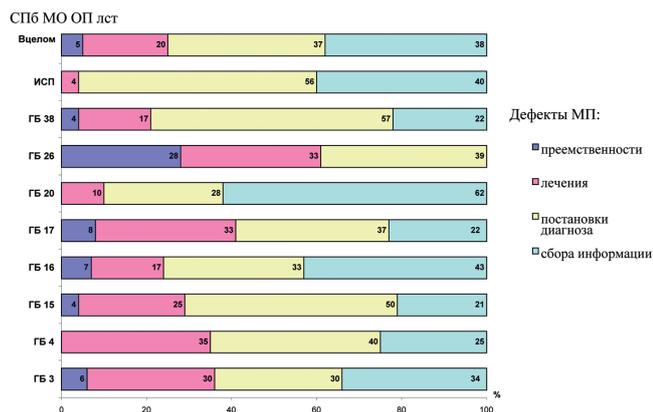


Рис. 5. Соотношение дефектов оказания МП при ОПлт СПб МО



Рис. 6. Соотношение дефектов оказания МП при ОПст в СПб

увеличивало степень риска формирования послеоперационных осложнений, в том числе инфицированного панкреонекроза, и в 6% случаев способствовало сохранению явлений полиорганной недостаточности; в 10% случаев – избыточности фармакотерапии, в том числе в 6 % случаев – необоснованном назначении (или поздней отмене) антибиотиков и/или в 5% случаев октреотида. Это происходило в случаях необоснованно завышенной степени тяжести ОП.

В 11% случаев при ОПст выявлялись дефекты преимущественности. Дефектов оказания МП с социально-значимыми последствиями (смерть/инвалидизация) в группе больных ОПст не было.

Выявленные погрешности в КМП с влиянием на состояние пациентов при ОПст отмечены в 11% случаев. В 6% случаев они связывались с выполнением хирургических вмешательств на органах брюшной полости (ОБП) по относительным показаниям или с их преждевременным осуществлением. Необоснованно раннее выполнение операций по поводу ОП только повышало риск послеоперационных (в том

числе инфекционно-гнойных) осложнений, а в ряде случаев не способствовало снижению явлений полиорганной недостаточности. Другие погрешности ЛДП с негативным влиянием на состояние пациентов нельзя трактовать как системные. Их можно связать с паллиативным характером хирургического лечения (1%), или воздержанием от использования технологии анестезиологического реанимационного сопровождения (1%) при неадекватности фармакотерапии (2%). Перерасход средств ОМС из-за завышения установленного тарифа на оплату случая ОПст констатирован в 28% наблюдений, при этом в 6% случаев только за счет гипердиагностики и в 22% случаев – при завышении степени его тяжести.

В СПб МО дефекты оказания МП при ОПст констатировались в неоднозначном качестве и количестве. Структура дефектов предоставления МП больным ОПст в различных МО СПб сходна и достоверно не различается (рис. 6, табл. 5).

Основные дефекты оказания МП больным ОПст выявлены в 44% случаев (рис.7 и табл.6). Среди них:

Частота встречаемости дефектов оказания МП при ОПст., %

Таблица 5

Дефект оказания МП	ГБ3	ГБ4	ГБ15	ГБ16	ГБ17	ГБ26	ГБ38	ИСП
Без RW- и гепатит-тестирования	22	56	6	17	27	44	36	0
Без КТ обследования ОБП	22	11	35	22	9	22	14	17
Невыполнение ФГДС	6	0	6	22	9	0	0	11
Неполная интерпретация данных инструментальных исследований	0	0	6	0	41	0	0	0
Без оценки состояния по шкалам	11	17	12	6	0	0	0	0
Завышение степени тяжести ОП	11	6	24	17	36	28	7	44
Гипердиагностика ОП	0	0	12	11	9	0	0	11
Неверная формулировка диагноза	6	28	0	44	18	22	0	0
Необоснованное хир. лечение	17	17	12	6	0	0	0	0
Избыточность лекарственного сопровождения*:	6	11	6	12	14	6	14	17
– антибактериальным препаратом	6	0	6	6	9	6	0	17
– октреотидом	0	11	0	6	5	0	14	0
Недостаточное использование средств интенсивной терапии	0	0	0	11	0	0	0	0
Медицинских документов	0	6	0	6	0	28	0	0

Таблица 6

Частота встречаемости дефектов МП при ОПтст, %

Дефект	ГБ 3	ГБ 4	ГБ 15	ГБ 16	ГБ 17	ГБ 20	ГБ 26	ГБ 38	ИСП
Без RW- и гепатит- тестирования	13	20	0	7	21	–	0	0	0
Недостатки КТ ОБП	7	40	20	29	21	–	8	29	11
Не выполнение ФГДС	7	10	10	0	14	–	0	0	11
Недостаточное интерпретация данных инструментальных исследований	0	0	0	0	36	–	0	0	0
Без оценки по шкалам	13	20	10	14	21	–	8	14	6
Без оценки уровня КЩС и газов крови	7	20	10	14	0	–	8	0	0
Недост. оценка маркеров воспаления	0	0	10	1	7	–	8	14	0
Завышение степени тяжести ОП	7	20	10	7	29	–	33	0	6
Гипердиагностика ОП	0	0	30	0	14	–	0	0	11
Неверная формулировка диагноза	0	30	0	36	21	–	25	0	0
Необоснованное хирург. лечение	20	30	10	7	14	–	0	29	0
Недостат. хирург. лечение	7	30	10	7	0	–	0	14	6
Избыточность фарм. сопровождения*:	0	0	0	0	7	–	17	0	0
– антибактериальных препаратов	0	0	0	0	0	–	17	0	0
– октреотида	0	0	0	0	7	–	0	0	0
Недостаточное использование средств интенсивной терапии	7	0	0	14	7	–	8	0	0

в 25% случаев – отказ от проведения (позднее/недостаточно частое исполнение, либо проведение с нарушением методики) КТ ОБП с целью компетентной оценки степени поражения поджелудочной железы; в 14% случаев – лечение больных без оценки тяжести их состояния по многопараметрическим шкалам; в 9% случаев – отказ от выполнения стандартных скрининговых методов лабораторной диагностики (исследование крови без RW и/или маркеров гепатитов В и С); в 8% случаев – непроведение (позднее исполнение) ФГДС с целью своевременной диагностики патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); в 7% случаев – недостаточный контроль за содержанием газов в крови и её кислотно щелочного состояния (КЩС); в 6% случаев – отказ от определения маркеров системной воспалительной реакции, в частности СРБ

(5%) и прокальцитонина (1%); в 6% случаев – неинформативная интерпретация в медицинских документах данных инструментальных методов обследования.

При формулировке и постановке диагноза ОПтст дефекты МП отмечены в 39% случаев. Чаще всего (в 22% случаев) выявлялось несоответствие сформулированного диагноза вердикту, выставленному по тарифу ОПтст: в 10% случаев вместо ОПтст формулировался диагноз ОПсст, в 3% случаев – ОПлст. В 8% случаев вместо диагноза ОП выставлены диагнозы других заболеваний. В 15% случаев выявлено несоответствие формулировки установленного диагноза ОПтст современной классификации ОП с учетом тяжести процесса. Ошибки постановки диагноза обуславливали неоптимальное использование средств ОМС, а в отдельных случаях, – необоснованные назначения.

Дефекты лечения больных ОПтст отмечены в 24% наблюдений. Наиболее часто (в 18% случаев) ошибочным оказывалось применение хирургических технологий лечения пациентов: в 13% случаев лапароскопия/лапаротомия с дренированием БП выполнялись без должной обоснованности или преждевременно (в 9% способствовало возникновению инфекционных осложнений хирургического вмешательства в том числе в 3% случаев – сепсиса, в 4% случаев – создавало риск таких осложнений); в 9% наблюдений не выполнялись (или проводились недостаточные по объему) хирургические вмешательства по санации выявляемых инфекционно-гнойных процессов (7%) или лечению больных желчнокаменной болезни (2%).

Претензии к содержанию лекарственной терапии ОПтст отмечены в 5% случаев. Они обуславливались необоснованным назначением антибиотиков (2%) и поздней отменой октреотида (3%). Как правило, это происходило при завышении степени тяжести ОП.

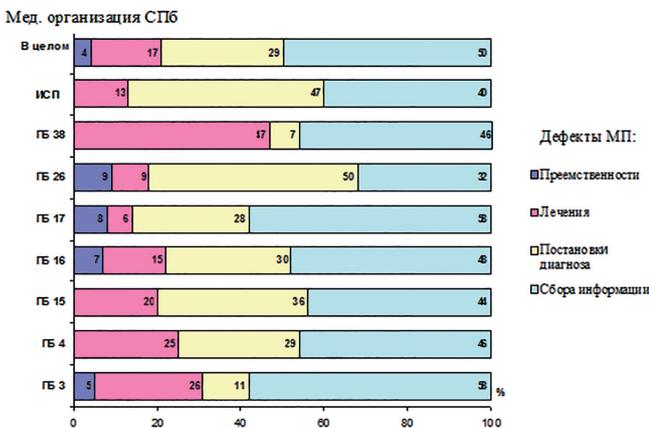


Рис. 7. Соотношение дефектов МП при ОПтст с учетом МО

При оказании МП больным ОПтст в 10% наблюдений отмечены дефекты преемственности. В 6% случаев они были связаны с недостаточным (поздним) привлечением службы анестезиологов–реаниматологов или необоснованно ранним переводом пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в общехирургические подразделения.

Дефекты с социальнозначимыми последствиями (инвалидизация/летальный исход) среди больных ОПтст выявлены в 4% случаев. В 2 наблюдениях это было связано с необоснованным проведением лапаротомии с дренированием сальниковой сумки, что способствовало инфицированию процесса с дальнейшей индукцией сепсиса. В 1 случае не выполнена в достаточном объеме некрсеквестрэктомия у пациента, страдающего гнойно-некротическим панкреатитом. Еще в 1 наблюдении больному ОПтст (при выраженной интоксикации) оказание МП вне операционного ракурса осуществлялось специалистами не ОРИТ с минимальными возможностями реализации программы интенсивной терапии.

Дефекты оказания МП больным ОПтст с негативным влиянием на состояние пациентов без социальнозначимых последствий отмечены в 22% случаев. К таким погрешностям ЛДП отнесены: в 8% случаев – выполнение хирургических вмешательств на ОБП без должных оснований, с повышением риска развития послеоперационных (в том числе инфекционно–гнойных) осложнений; в 6% случаев – минимальное по объему хирургическое лечение имевшейся патологии; в 5% случаев – отказ от должного анестезиолого–реанимационного сопровождения; в 2% случаев – недостаточность содержания консервативного лечения (малый объем инфузионной терапии, позднее назначение антибактериальной терапии); в 2% случаев – преждевременное завершение госпитализации.

Перерасход средств ОМС из-за безосновательно завышенного тарифа на оплату случая отмечен в 21% случаев (гипердиагностика ОП в 8% случаев, завышение его степени тяжести в 13% случаев).

Результаты тематической экспертизы КМП при ОП в течение 2015 г. доведены до сведения руководителей и специалистов СПб МО. В ЛПУ проведены мероприятия по рационализации предоставления МП при ОП, а именно: разработаны меры по устранению типичных дефектов с учетом частоты их встречаемости в конкретном стационаре; созданы и внедрены протоколы оказания МП при ОП; усовершенствована система контроля эффективности принимаемых мер путем целенаправленной непрерывной оценки состояния КМП при ОП в динамике. На основании тематической экспертизы КМП при ОП специалистами Комитета по здравоохранению СПб, СПбТФОМС, СМО подготовлены согласительные методические документы по оптимизации оказания МП больным ОП. Время (2016–2019 гг.) показало их уместность и востребованность.

Заключение. Пациенты, страдающие ОП, – немалочисленная группа. Обследование и лечение больных ОП, как правило, проводится по стандартному порядку реализации лечебно-диагностических мероприятий. Необходимость в эксклюзивных подходах к реализации алгоритмов предоставления МП больным ОП, несомненно, есть. Также сохраняются и затруднения при выборе её тактики. В лечении пациентов, страдающих ОП, должен соблюдаться дифференцированный подход. Успешность в оказании МП больным ОП во многом определяется грамотными действиями хирургов, непосредственно участвующих в процессе её предоставления. Несомненно, применение мультидисциплинарного подхода позволяет существенно улучшить качество оказания МП больным как при осложнениях ОП при непосредственно первичной диагностике, так и при осложнениях в послеоперационном периоде. В этих случаях вероятность оказания ненадлежащей МП с нареканиями пациентов и их представителей к медицинским работникам (в частности) и медицинским организациям (в целом) сводится к минимуму.

Литература

1. Борисов, А.Е. Проблемы острого живота (ошибки, осложнения, летальность) / А.Е. Борисов [и др.] – СПб.: Полиграфическое искусство, 2003. – 174 с.
2. Борисов, А.Е. Проблемы острого живота: (ошибки, осложнения, летальность) / А.Е. Борисов [и др.]. – Изд. 2-е, доп. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. – 174 с.
3. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт–Петербурге за 2017 год / под ред. В.Е. Парфенова. – СПб.: Стикс, 2018. – 24 с.
4. Костюченко, А.Л. Неотложная панкреатология: справочник для врачей / А.Л. Костюченко, В.И. Филин. – Изд. 2-е, доп. – СПб.: Деан, 2000. – 480 с.
5. Мовчан, К.Н. Результаты эффективности обследования и лечения пациентов с патологией хирургического профиля по данным экспертизы качества медицинской помощи / К.Н. Мовчан, В.В. Ерошкин, А.Д. Тарасов // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 164 – 169.
6. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Ассоц. хирургов Санкт-Петербурга, СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб., 2007. – 58 с.
7. Тимофеев, И.В. Доступность и качество медицинской помощи: конституционно-правовое измерение / И.В. Тимофеев. – СПб., 2019. – 360 с.
8. Толстой, А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патология, диагностика, лечения / А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Б. Красногоров. – СПб., 2003. – 256 с.
9. Филимонов, М.И. Острый панкреатит: пособие для врачей / М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич; под ред. В.С. Савельева. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. – 60 с.
10. Чавлецов, В.Ф. Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи: структура, результаты и перспективы применения: информ. материалы / В.Ф. Чавлецов, С.М. Михайлов, М.А. Карачевцева. – СПб., 2007. – 65 с.
11. Яблонский, П. К. Возможности использования элементов управленческого учета при оценке эффективности деятельности хирургической службы крупного города (на

примере СПб) / П.К. Яблонский, Я.С. Кабушка, Г.М. Орлов // Вестн. СПбГУ. Серия 11. Медицина. – 2016. – Вып. 4. – С. 62 – 75.
12. Яблонский, П.К. Анализ оказания экстренной хирургической помощи пациентам с «острым животом» в СПб за 2016 г.

с учетом итогов работы Городской клинико-экспертной комиссии / П.К. Яблонский, О.Н. Скрябин // Ежегодн. конф. хирургов Северо-Запада «Актуальн. Вопр. хирургии: малоинвазивные технологии – будущее хирургии». – СПб., 2017. – С. 6.

O.N. Scryabin, K.N. Movchan, V.V. Tatarkin, O.A. Klitsenko, Yu.M. Morozov, T.V. Yakovenko, B.S. Artushin

The role of thematic expertise of medical care quality in improvement of results of its performance in cases of acute pancreatitis

***Abstract.** The parameters of assessing the quality of medical care provided in 2014 to 416 patients with acute pancreatitis in 9 hospitals in St. Petersburg were expertly studied. All medical institutions were licensed in the format of providing services for the examination and treatment of patients suffering from acute surgical diseases of the abdominal organs. According to the results of the data analysis, a correlation was observed between the consequences of defects in the medical diagnostic process in medical organizations with insufficient regulation and activity in clinical expert work on the profile of “abdominal surgery”. The facts of overdiagnosis of cases of acute pancreatitis in mild variants of the severity of the disease have been established. Preservation of low operational activity indicators in the treatment of patients with acute pancreatitis without a tendency to use (when indicated) modern (primarily, endovideo surgical) technologies has been observed. It was noted that with a positive (in general) trend in the development of emergency pancreatology, in cases of assessing the particular results of the activities of specialists of specific surgical teams involved in providing medical care to patients with acute pancreatitis, compliance with systemic clinical and expert approaches with timely management decisions should be a priority in quality management of diagnostic and treatment measures. It is substantiated that the calculation of the volume of medical care for residents of a metropolis with acute pancreatitis should be based on the quality of the examination and treatment of patients with this disease on the basis of a thematic examination of assessing the conformity of the diagnostic process to the level of modern ideas about the theory of development and course of this disease.*

Key words: abdominal surgery, acute pathological process of abdomen, emergency pancreatology, acute pancreatitis, quality of medical care, safety of medical activity, management of medical care quality.

Контактный телефон: 8-911-980-87-16; e-mail: vlad1k2@yandex.ru

В.В. Хоминец, С.А. Пелешок, Д.А. Волов,
М.В. Титова, М.И. Елисеева, С.В. Кушнарев,
А.В. Ширшин, В.Н. Адаменко, Я.И. Небылица

Технологии 3D-печати в лечении пациентов с травмами и заболеваниями предплечья и кисти

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. В последнее десятилетие спектр применения трехмерной печати (3D-печати) в хирургии расширяется. В травматологии, ортопедии и реабилитации поврежденных верхних конечностей растет интерес к созданию шин и ортезов, способных учитывать индивидуальные анатомические особенности человеческого тела. Традиционные ортезы и шины не всегда удобны и могут приводить к таким нежелательным последствиям, как боль, отек, давление или даже отсутствие терапевтического эффекта. Рассматриваются перспективность технологии 3D-печати в медицине с начала ее массового внедрения, особенности моделирования, изготовления и применения средств иммобилизации поврежденных и заболеваний верхних конечностей по данным отечественных и зарубежных публикаций за последние 5 лет. Анализируются данные о функциональности 3D-печатных конструкций шин и ортезов, используемых для иммобилизации верхней конечности, по сравнению с традиционными способами фиксации. Трехмерные изображения пациентов с травмой, полученные с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или с использованием 3D-сканера, могут быть использованы для создания виртуальных 3D-моделей предплечья, запястья, пальцев пациента, а 3D-печать с учетом этих анатомических моделей позволяет создавать персонализированные шины и ортезы. Благодаря индивидуальному подходу и использованию разнообразных решений 3D-печать может найти широкое применение в травматологии и ортопедии. В результате такого подхода возникает возможность внедрять и эффективно использовать разнообразные решения, которые найдут поддержку в здравоохранении.

Ключевые слова: аддитивные технологии, 3D-печать, 3D-принтер, трехмерное моделирование, фиксация, кость, предплечье, кисть, пальцы руки, переломы, иммобилизация, лонгеты, ортезы.

Введение. В России ежегодно регистрируется до 12,5 млн различных по характеру и локализации травм (8,4 тыс. случаев на 100 тыс. человек), среди которых переломы костей верхней конечности составляют 0,9 тыс. случаев на 100 тыс. человек. Среди всех закрытых переломов костей этого сегмента около 12% приходится на предплечье и 34% – на переломы в области суставов запястья и фаланг пальцев.

Переломы дистального отдела верхней конечности выявляются во всех возрастных группах населения и, по данным Bunch P.M. et al. [9], составляют 15% от общего количества переломов скелета. По данным Американской академии ортопедии и протезирования, ожидается, что число людей, использующих функциональные повязки (ортезы) при переломах данной локализации, возрастет не менее чем на 31%. Например, к 2020 г. их число будет насчитывать 7,3 млн человек [24].

Тактика лечения закрытых переломов дистального эпифиза лучевой кости, особенно у лиц пожилого возраста, предполагает в большинстве случаев применение гипсовой и/или полимерной повязок и несколько последующих посещений пациентом врача в течение от четырех до восьми недель.

Иногда традиционные гипсовые повязки плохо переносятся пострадавшими из-за локального сдавления, вызывая эпидермальные пузыри или эрозии. Ортезные (мягкотканые) повязки переносятся пациентами более комфортно, хотя иногда на коже у пострадавших появляются признаки контактного дерматита. Полимерные повязки легкие, более удобные,

чем гипсовые, но часто из-за их плохой вентиляции пациентов беспокоят опрелости и зуд.

В настоящее время рассматриваются альтернативные способы изготовления и материалы для фиксации повреждений и заболеваний предплечья и кисти. В последнее десятилетие открыт широкий спектр возможностей применения трехмерной печати по многочисленным направлениям хирургии.

Цель исследования. Показать основные направления в области проектирования, изготовления и применения новых средств для иммобилизации при травмах и заболеваниях верхней конечности при помощи технологии 3D-печати по данным отечественных и зарубежных публикаций за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Трехмерная печать (быстрое прототипирование, аддитивные технологии, 3D-печать) – это процесс, с помощью которого из результатов автоматизированного проектирования (computer aided design – CAD) поэтапно создается изделие [11, 16]. Данная технология позволяет печатать множеством материалов, варьирующих от широко доступных полимерных материалов, таких как полилактид или полиуретан, до титановых сплавов и коллагена. Рынок производства 3D-принтеров сейчас динамично развивается, и, как ожидается, его оборот вырастет в Соединенных Штатах Америки с 9,9 млрд долларов в 2018 г. до 42,9 млрд долларов к 2025 г. Прогнозируется, что объем продаж в 2019–2025 гг. будет расти в среднем на 20–21%.



Рис. 1. Цикл зрелости технологий на 2013 г., представленный компанией «Gartner»

Перспективность технологии после начала ее массового внедрения можно оценить по «Циклу зрелости технологии» исследовательской компании «Gartner», который демонстрирует закономерности, стадии развития, становление и внедрение новых технологий на основе мониторинга научных журналов и ведущих средств массовой информации (3dprintingindustry.com, gartner.com).

Цикл развития технологий на 2013 г. (вошедших в первую десятку стратегических технологий «Gartner» на 2013 г.), публикуемый заблаговременно до начала следующего года, представлен на рисунке 1. Мы видим, что из пяти этапов технологий развития («от идеи до массового внедрения») в 2013 г. 3D-печать находилась на пике стадии «завышенных ожиданий», на которой информационный всплеск связан не с конкретными достижениями, а с «головокружением от перспектив», когда от новой технологии ждут решения всех проблем, но конкретных решений пока найдено мало.

Несмотря на массовые публикации, практическое применение технологии 3D-печати оставалось неясным. И именно способность новой технологии предложить конкретные решения является основным критерием выживаемости после наступления третьего этапа цикла – охлаждения и «избавление от иллюзий». В последующие годы успехи не только в области машиностроения, авиационной промышленности, но и медицины позволили 3D-печати сохранить к себе устойчивый интерес. После бума технологии в 2013 г. произошла некоторая стагнация, однако именно в медицине технология не просто сохранила свое присутствие, но и укрепила

позиции, потому что именно в этом направлении предложено несколько перспективных решений.

Кривая развития технологии на 2018 г. претерпела изменения (рис. 2): видны процессы развития технологии, и если некоторые ее аспекты только начинают реализовываться, такие, например, как 3D-печать лекарств, то на пике «ожидания» находится 3D-печать хирургических имплантатов.

Если применение аддитивной технологии в регенеративной медицине (3D-биопечать) уже на стадии обсуждения и лабораторных экспериментов перешло в фазу «охлаждения», то технологии «обычной» 3D-печати вышли на «плато продуктивности», что свидетельствует о начале широкого их внедрения. Предполагается массовое внедрение предоперационных анатомических моделей, 3D-печать хирургических инструментов и дальнейшее развитие аддитивной технологии в регенеративной медицине с выходом на «плато продуктивности».

Наблюдается упрощение 3D-моделирования за счет развития программного обеспечения. Развиваются интеграционные процессы среди специалистов аддитивного производства с целью обмена опытом, универсализации 3D-моделей и последующего их накопления на доступных облачных хранилищах.

В 2019 г. по версии издания «Gartner» технология 3D-печати входит в десятку наиболее значимых и перспективных мировых технологий и все шире используется в медицине для образования, предоперационного планирования, протезирования, профессиональной подготовки хирургов, информирования пациентов, создания изделий для использования в медицинской практике [1, 2, 10].



Рис. 2. Цикл зрелости технологий на 2018 г., представленный компанией «Gartner»

Процесс создания индивидуальной модели делится на три части: получение данных трехмерных изображений, цифровая обработка изображений и трехмерная печать. Точность трехмерного печатного объекта зависит от точности предварительно полученного изображения [26].

Используемые методики визуализации, включающие магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию, ультразвуграфию и др., позволяют получать файлы в формате цифровых изображений и коммуникации в медицине (Digital Imaging and Communications in Medicine – DICOM), которые в дальнейшем преобразуются в формат файлов стандартного языка тесселяции (Standard Tessellation Language – STL), используемого для осуществления 3D-печати. Перевод DICOM в читаемый 3D-принтером формат (управляющие команды в формате G-Code) включает несколько этапов, и для каждого шага может потребоваться собственное программное обеспечение [3, 31].

При выборе методик трехмерной печати для конкретной задачи оцениваются несколько показателей: время, необходимое для завершения печати, доступность принтера и материалов, свойства материалов (цвет, прозрачность, влагостойкость, биосовместимость, температурные характеристики). Из известных методик 3D-печати в медицине в настоящее время находят применение стереолитография (Stereolithography – SLA), многоструйное моделирование (Multi-jet Modeling – MJM), селективное лазерное спекание (Selective Laser Sintering – SLS), моделиро-

вание послойным наплавлением (Fused Deposition Modeling – FDM, или Fused Filament Fabrication – FFF).

Роль 3D-печати не ограничивается использованием в образовании и планировании хирургических вмешательств, она также может быть использована в изготовлении индивидуальных средств иммобилизации (лонгет, шин и ортезов) [13, 15, 32–34].

При закрытых переломах костей предплечья и кисти без смещения или с допустимым смещением костных отломков обычно используют гипсовые или полимерные повязки. Иммобилизация переломов указанной локализации гипсовой повязкой занимает в среднем от 10 до 30 мин. К недостаткам гипсовой циркулярной повязки можно отнести трудности в соблюдении гигиены кожи, сложное моделирование окон, которые используются для обработки ран, а также ее вес. Повязки из быстротвердеющих полимеров легкие, водостойкие, просты в изготовлении, но имеют строгую технологию наложения. При этом полимерные повязки имеют некоторые ограничения, такие как низкая воздухопроницаемость, ограниченная прозрачность и невозможность повторить анатомические особенности сегмента конечности.

Любая иммобилизация приводит к гипотрофии мышц и нередко к миогенным контрактурам.

При фиксации готовыми моделями шин, лонгет, ортезов не всегда удается повторить анатомические особенности сегмента поврежденной конечности, не учитывается степень травмы, особенно после оперативного лечения многооскольчатых переломов. Эффективность ортеза зависит от правильности его использова-

ния (размер, объем, структура) с целью зафиксировать место повреждения или перелома и правильного распределения силы давления поверхности ортеза на кожу, особенно в местах близкого прилегания кости [6, 35].

При создании шин и ортезов для лечения переломов верхней конечности необходимо новое решение для достижения таких качеств, как достаточная прочность, наличие вентиляции, легкий вес, водонепроницаемость, регулируемая фиксация, комфортабельность для пациента.

Известно, что по мере разрешения отека мягких тканей при переломе гипсовая повязка требует коррекции. В этот момент появляется возможность заменить иммобилизацию гипсовой повязкой на 3D-печатный вариант шины, лонгеты, ортеза.

Сетчатая и оконная структура трехмерной конструкции способствует не только лучшей вентиляции кожи, но и при необходимости позволяет использовать датчики импульсного ультразвука низкой интенсивности для стимуляции роста костной ткани.

Пациентам, которым требуется длительная иммобилизация ортезной повязкой, важны ее физиотерапевтические качества [6, 35].

Процесс изготовления индивидуальной шины или ортеза включает стандартный цикл: получение данных сканирования поверхности, моделирование и обработку цифровой модели, 3D-печать готового изделия с последующей примеркой и при необходимости – доработкой.

Использование бесконтактного ручного сканера при сканировании поверхности верхней конечности может заменить КТ- или МРТ-визуализацию [27].

На сегодняшний день основными требованиями к изготовлению ортеза при помощи 3D-сканирования являются комфорт для пациента и стабильная фиксация костных отломков. Проведение точного анатомического поверхностного сканирования обеспечивает максимально точное прилегание фиксирующей повязки к анатомическим особенностям сегмента конечности и направлено на минимизацию дискомфорта ощущений для больного [6].

До сканирования при использовании некоторых моделей сканера могут наноситься геометрические отметки на поврежденной конечности пациента для указания области сканирования и сопоставления отсканированных поверхностей с цифровой моделью. Чтобы получить дополнительные данные для создания последующей трехмерной конструкции, в некоторых случаях сканируют две анатомические области (здоровую и пострадавшую). Цифровые данные здорового сегмента конечности могут быть использованы как эталонные, так как после травмы некоторое время сохраняется отек мягких тканей поврежденной конечности [12].

Проблемой при сканировании при болезни Паркинсона, ревматоидном артрите и др. заболеваниях могут быть произвольные движения верхней конечностью. В этом случае при помощи ручных лазерных сканеров «оцифровываются» гипсовые слепки рук в разных плоскостях и под разными углами [30].

Создание персонализированной ортезной повязки для сегмента верхней конечности с учетом индивиду-

альных анатомических особенностей человеческого тела может быть затруднено сложностью поддержания устойчивого положения предплечья, кисти и пальцев в зависимости от степени гипер- или гипотонуса мышц. Поскольку для изготовления индивидуального ортеза необходима полная геометрия поверхности руки (как тыльной, так и ладонной), предложена специальная опора, способная поддерживать руку в оптимальном положении, чтобы избежать искажения получаемых данных при сканировании [7].

Задача проектирования индивидуальных повязок заключается в создании оболочки конструкции в зависимости от места повреждения конечности с целью контроля плотности и толщины вентилируемой структуры ортеза относительно поверхности анатомического сегмента.

Предложена технология создания персонализированных ортезов за счет использования типовых трехмерных моделей, доступных в сети интернет и собранных в стандартную библиотеку шаблонов. Предполагается, что ортезы, изготовленные на основе заранее определенных моделей, будут наиболее экономичными [26].

На этапе 3D-печати создаются наряду с самим фиксирующим устройством необходимые части конструкции, такие как гибкие зазоры, петли или блокирующие компоненты [21]. Процесс их создания включает частичное поверхностное утолщение в виде сплошной оболочки и образование специальных окон.

Согласно публикации Y.-J. Chen et al. [12], для лечения пациентов с переломами костей предплечья и кисти был изготовлен 3D-печатный ортез округлой формы. В местах прилегания повязки к анатомическим областям запястья и кисти приклеивались специальные подушечки (прокладки), чтобы избежать локального давления самой повязки и появления ссадин на коже.

S.J. Kim et al. [19] описывают повязку для запястья при туннельном синдроме, напечатанную на 3D-принтере после сканирования руки от середины предплечья до кончиков пальцев в положении тыльной флексии кисти. Внутренняя поверхность ортеза, изготовленного из термопластичного полиуретана толщиной 1,8 мм, была сглажена посредством постпечатной обработки и отделена на 1 мм от поверхности кожи сегмента конечности для осуществления вентиляции. Также в литературе активно обсуждается вопрос о внедрении 3D-печати в реабилитационную практику [22, 24, 25].

J. Li et al. [22] ссылаются на специально разработанную систему настройки, которая помогает создавать 3D-печатные модели повязок для иммобилизации повреждений кисти и предплечья. Использование такой системы настройки предлагает следующие конструктивные решения: деление на 2 или 3 части в зависимости от размера лонгеты; создание сетчатых узоров (окон) для уменьшения веса, а также для увеличения вентиляции; образование вдоль длинной кромки каждой разделенной части лонгеты крепежных элементов, чтобы облегчить сборку; закругление кромок для предотвращения повреждения кожи из-за острых или шероховатых краев [24, 25, 30].

Предложенный способ сокращает длительность этапов 3D-сканирования, CAD-манипуляций и времени печати до нескольких часов, однако общая продолжительность процесса проектирования все же превышает длительность этапа наложения традиционной гипсовой или полимерной повязок.

Ожоги кистей рук часто осложняются миогенными и артрогенными контрактурами пальцев, наличием гипертрофических, киллоидных рубцов с повреждением периферических нервов [8]. N. Ho-Sung et al. [17] для лечения ожоговых пациентов рекомендуют изготавливать лонгеты (шины) для пальцев кистей индивидуально с помощью 3D-печати с учетом особенностей ожоговой травмы.

H. Kim et al. [18] предлагают гибридную технологию производства, которая использует трехмерную печать и технологию литья под давлением, сокращающую стоимость и время изготовления. Конструкция ортеза разделяется на две части: окружающий кожу внутренний слой, создаваемый при помощи 3D-печати из акрилонитрил бутадиен стиролового пластика (ABS), и внешнюю оболочку, прикрепленную к внутренней структуре, которая защищает травмированную область от внешнего воздействия.

D. Palousek et al. [29] отмечают, что если общее время, необходимое для создания функциональной повязки для верхней конечности с применением 3D-печати технологией FDM, составляет примерно 9–10 ч, реже – до 23–24 ч, то с использованием гибридной технологии на построение внутренней 3D-структуры тратится 3,5–4 ч. Длительность 3D-печати внутреннего слоя иммобилизирующей повязки можно еще сократить, если высоту слоя печати уменьшить примерно на 0,2 мм [18].

Для лечения ревматоидного полиартрита мелких костей предложена 3D-печатная шина с амортизирующими вставками. Созданные эластомерные шарниры при данной технологии позволяют защищать болезненные выступы костей, сокращают динамическое давление и предоставляют возможность для пациентов одевать и снимать повязки [29].

Прилегающие к коже материалы не должны вызывать токсических и аллергических реакций. Так, по данным Y.-J. Chen et al. [12] полипропилен и полиамид (PA2200), применяемые при 3D-печати ортопедических конструкций, были зарегистрированы в Китайском управлении по контролю за продуктами и лекарствами (China Food and Drug Administration – CFDA) и одобрены как материалы I класса для реабилитационных устройств.

Материал на основе полимолочной кислоты используется главным образом из-за низкой стоимости, коммерческой доступности и биосовместимости [26]. В других случаях трехмерная печать выполнялась из термопластичного полиуретана [19], ABS [18].

Новым направлением, которое может быть достигнуто современными способами 3D-печати, считается интеграция нескольких материалов в рамках одной функциональной повязки [29].

Заключение. 3D-печать в области медицины находит все большее применение. Успешное использование этой технологии вносит определенный вклад в лечение пациентов с травмами и заболеваниями верхней конечности. 3D-печатные ортезы, шины и лонгеты оказывают положительное влияние на качество жизни пациентов, страдающих ортопедическими проблемами и хроническими заболеваниями, требующими иммобилизации.

Перспективы использования технологии трехмерной печати связаны с сокращением расходов на 3D-принтеры, материалов для печати и эффективным взаимодействием специалистов, поддерживающих 3D-печать. Затраты на 3D-принтеры и материалы для печати, вероятно, сократятся с течением времени, как это уже происходило на примере других современных технологий.

Для дальнейшего развития 3D-печати необходимо адаптировать имеющиеся или создать полноценные специализированные CAD-программы для моделирования ортезов, шин и лонгет. Необходимо использовать преимущества подходов CAD, позволяющих добиться экономии затрат рабочего времени специалистов за счет оптимизации в области проектирования, которые уже внедрены в других областях медицины, включая нейрохирургию [14, 31], сердечно-сосудистую хирургию [5, 20], пластическую хирургию [7], челюстно-лицевую хирургию, ортопедию и трансплантацию органов [4, 23, 28].

Требуют дальнейшего изучения вопросы, связанные с применением 3D-печатных изделий в полевых и экстремальных условиях и возможностью их использования в остром периоде травмы. Необходимы исследования по сравнительному анализу консолидации переломов верхней конечности при использовании традиционных способов фиксации и с применением 3D-печатных лонгет и отрезков. Кроме того, оценке подлежат обоснованность применения, функциональность и биосовместимость созданных при помощи 3D-печати средств иммобилизации верхней конечности.

Литература

1. Кушнарев, С.В. Создание трехмерных физических моделей на основе изображений компьютерной томографии (первый опыт) / С.В. Кушнарев [и др.] // Известия Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – № 4. – С. 53–56.
2. Нагибович, О.А. 3D-печать для медицины / О.А. Нагибович [и др.] // Первая российская конференция: физика – наукам о жизни: тез. докл. – СПб., 2016. – С. 155.
3. Нагибович, О.А. Применение технологии 3D-печати в медицине / О.А. Нагибович [и др.] // Клин. патофизиол. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 14–21.
4. Ayoub, A.F. A novel approach for planning orthognathic surgery: the integration of dental casts into three-dimensional printed mandibular models / A.F. Ayoub [et al.] // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. – 2014. – Vol. 43. – P. 454–459.
5. Bangeas, P. Rapid prototyping in aortic surgery / P. Bangeas [et al.] // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 22. – P. 513–514.
6. Baronio, G. A Critical Analysis of a Hand Orthosis Reverse Engineering and 3D Printing Process / G. Baronio [et al.] // Applied Bionics and Biomechanics. – 2016. – P. 1–7.
7. Baronio, G. Concept and Design of a 3D Printed Support to Assist

- Hand Scanning for the Realization of Customized Orthosis / G. Baronio [et al.] // Appl. Bionics Biomech. – 2017. – P. 1–8.
8. Brown, M. Postburn contractures of the hand / M. Brown [et al.] // Hand Clin. – 2017. – Vol. 33. – P. 317–331.
 9. Bunch, P.M. A biomechanical approach to distal radius fractures for the emergency radiologist / P.M. Bunch [et al.] // Emerg. Radiol. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 175–285.
 10. Chae, M.P. Emerging Applications of Bedside 3D Printing in Plastic Surgery / M.P. Chae [et al.] // Front Surg. – 2015. – Vol. 2. – P. 25.
 11. Chae, M.P. Image-guided 3D-printing and haptic modeling in plastic surgery / M.P. Chae [et al.] // London: CRC Taylor and Francis Press, 2014. – P. 819–830.
 12. Chen, Y.-J. Application of 3D-printed and patient-specific cast for the treatment of distal radius fractures: initial experience / Y.-J. Chen [et al.] // 3D Printing in Medicine. – 2017. – Vol. 3, № 11. – P. 1–9.
 13. Gadia, A. Emergence of Three-Dimensional Printing Technology and Its Utility in Spine Surgery / A. Gadia [et al.] // Asian Spine J. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 365–371.
 14. Garg, B. Current status of 3D printing in spine surgery / B. Garg, N. Mehta // J. Clinic. Orthop. Trauma. – 2018. – P. 1–8.
 15. Garg, B. Outcome and safety analysis of 3D printed patient specific pedicle screw jigs for complex spinal deformities: A comparative study / B. Garg [et al.] // J. Spine – 2018. – P. 1–21.
 16. Gerstle, T.L. A plastic surgery application in evolution: three-dimensional printing / T.L. Gerstle [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2014. – Vol. 133. – P. 446–451.
 17. Ho-Sung, N. The Application of Three-Dimensional Printed Finger Splints for Post Hand Burn Patients: A Case Series Investigation / N. Ho-Sung [et al.] // Ann. Rehabil. Med. – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 634–638.
 18. Kim, H. Case study: hybrid model for the customized wrist orthosis using 3D printing / H. Kim [et al.] // J. Mech. Sci. Technol. – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 5151–5156.
 19. Kim, S.J. Effect of personalized wrist orthosis for wrist pain with three-dimensional scanning and printing technique: A preliminary, randomized, controlled, open-label study / S.J. Kim [et al.] // Prosthetics and Orthotics International. – 2018. – Vol. 42, № 6. – P. 636–643.
 20. Lazar, H.L. Three-dimensional printing in cardiac surgery: Enhanced imagery results in enhanced outcomes / H. L. Lazar // J. Card. Surg. – 2018. – Vol. 33. – P. 1–28.
 21. Li, J. Feasibility study applying a parametric model as the design generator for 3D-printed orthosis for fracture immobilization / J. Li [et al.] // 3D Printing in Medicine. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 1–15.
 22. Li, J. Rapid customization system for 3D-printed splint using programmable modeling technique – a practical approach / J. Li [et al.] // 3D Printing in Medicine. – 2018. – Vol. 4. – P. 1–6.
 23. Li, C. Applications of Three-Dimensional Printing in Surgery / C. Li [et al.] // Surgical Innovation – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 82–88.
 24. Lin, H. A rapid and intelligent designing technique for patient-specific and 3D-printed orthopedic cast / H. Lin [et al.] // 3D Print Med. J. – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 1–10.
 25. Lunsfort, C. Innovations with 3-dimensional printing in physical medicine and rehabilitation: a review of the literature / C. Lunsfort [et al.] // PM&R J. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. 1201–1212.
 26. Souza M.A. Proposal of custom made wrist orthoses based on 3D modelling and 3D printing / M.A. Souza [et al.] // 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). – 2017. – P. 3789–3792.
 27. Negi S. Basics and applications of rapid prototyping medical models / S. Negi [et al.] // Rapid Prototyping J. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 256–267.
 28. Olszewski, R. Accuracy of three-dimensional, paper-based models generated using a low-cost, three-dimensional printer / R. Olszewski [et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1847–1852.
 29. Palousek, D. Pilot study of the wrist orthosis design process / D. Palousek [et al.] // Rapid Prototyping J. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 27–32.
 30. Paterson, A.M. Comparing additive manufacturing technologies for customised wrist splints / A.M. Paterson [et al.] // Rapid Prototyping J. – 2015. Vol. 21, № 3. – P. 230–243.
 31. Pucci J.U. Connolly Three-dimensional printing: technologies, applications, and limitations in neurosurgery / J.U. Pucci [et al.] // Biotechn. Advances. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 521–529.
 32. Trauner, K.B. The Emerging Role of 3D Printing in Arthroplasty and Orthopedics / K.B. Trauner // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33. – P. 2352–2354.
 33. Vaish, A. 3D printing and its applications in Orthopedics / A. Vaish [et al.] // J. Clin. Orthop. Trauma. – 2018. – Vol. 9. – P. S74–75.
 34. Wong, T.M. The use of three-dimensional printing technology in orthopaedic surgery: A review / T.M. Wong [et al.] // J. Orthop. Surg. – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 1–7.
 35. Yu-an, J. Additive Manufacturing of Custom Orthoses and Prostheses: A Review / J. Yu-an [et al.] // CIRP 25th Design Conference Innovative Product Creation. – 2015. – Vol. 36. – P. 199–204.

V.V. Khominets, S.A. Peleshok, D.A. Volov, M.V. Titova, M.I. Eliseeva,
S.V. Kushnarev, A.V. Shirshin, V.N. Adamenko, Ya.I. Nebylitsa

3D printing technologies in the treatment of patients with injuries and diseases of the forearm and hand

Abstract. In the last decade, the range of applications of three-dimensional printing (3D printing) in surgery has been expanding. In traumatology, orthopedics and rehabilitation of injuries of the upper limbs, there is growing interest in creating splints and orthoses that can take into account the individual anatomical features of the human body. Traditional orthoses and splints are not always convenient and can lead to undesirable consequences such as pain, swelling, pressure, or even lack of therapeutic effect. The prospects of 3D printing technology in medicine from the beginning of its mass introduction, the features of modeling, manufacturing and application of means for immobilization of injuries and diseases of the upper extremities according to domestic and foreign publications over the past 5 years are considered. The data on the functionality of 3D-printed tire structures and orthoses used to immobilize the upper limb are analyzed in comparison with traditional methods of fixation. Three-dimensional images of patients with injuries obtained using computed tomography, magnetic resonance imaging or using a 3D scanner can be used to create virtual 3D models of the forearm, wrist, fingers of the patient, and 3D printing with these anatomical models allows you to create personalized tires and orthoses. Thanks to an individual approach and the use of various solutions, three-dimensional printing can be widely used in traumatology and orthopedics. As a result of this approach, it becomes possible to implement and effectively use a variety of solutions that will find support in healthcare.

Key words: additive technologies, 3D printing, 3D printer, three-dimensional modeling, fixation, bone, forearm, hand, fingers, fractures, immobilization, splints, orthoses.

Контактный телефон: +7-911-211-81-93; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.Б. Ушаков¹, В.Н. Комаревцев^{2,3}, Н.В. Сапецки¹,
А.О. Сапецкий⁴, Н.Н. Тимофеев⁴

Теория ансамблей гибернации и возможности ее использования для обеспечения жизнедеятельности при экстремальных воздействиях

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва

²Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва

⁴Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва

Резюме. Рассматривается возможность эффективного использования теории ансамблей гибернации для обеспечения жизнедеятельности при экстремальных состояниях. Ансамбли гибернации – это строго отобранные наборы инструментов, среди которых специальные комбинации фармакологических препаратов и гипостабилизаторов, различные по газовому составу дыхательные смеси, управляемая гипотермия и пр., вызывающие при согласованном действии формирование особого состояния организма, обозначаемого как «гипобиоз и криобиоз», или искусственная гибернация. Обобщены данные экспериментальных исследований об изменениях резистентности организма к экстремальному воздействию гамма-излучения, к острой гипобарической гипоксии и к летным перегрузкам в условиях искусственно вызванной гибернации для определения возможности использования теории ансамблей гибернации при обеспечении жизнедеятельности при экстремальных воздействиях. Показано, что под воздействием вегетотропных средств на фоне гипотермии значительно замедляется скорость метаболических процессов и организм теплокровных животных начинает приобретать температуру окружающей среды. Возникающее при этом состояние сопровождается повышением устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов, таких как острая гипобарическая гипоксия, глубокие уровни переохлаждения, воздействие ионизирующей радиации, токсические поражения, массивная кровопотеря, болевой шок и др. Это направление исследований имеет особую актуальность для разработки методик длительного поддержания жизнедеятельности человека при экстремальных состояниях, при тяжелых травмах и при оказании медицинской помощи в условиях массового поступления пострадавших, так как предоставляет резерв времени, необходимый для организации безопасной транспортировки пострадавших к местам оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, то есть фактически оказания медицинской помощи в более поздние сроки.

Ключевые слова: гибернация, ансамбль инструментов, жизнедеятельность, экстремальные воздействия, резистентность, ионизирующее излучение, гипобарическая гипоксия, гипотермия, острая кровопотеря, метаболизм.

Введение. Результатом глубокого анализа данных литературы и результатов собственных исследований стало обоснование и формулирование основных концептуальных положений теории ансамблей гибернации. В предлагаемом названии теории мы использовали понятие «ансамбль» (фр. *Ensemble* – совокупность, стройное целое – согласованность, единство частей, образующих что-либо целое), в которое вкладываем совокупность строго отобранных наборов инструментов регуляции механизмов и систем поддержания гомеостаза. Среди этих инструментов мы выделяем специальные комбинации фармакологических препаратов и гипостабилизаторов, различные по газовому составу дыхательные смеси, управляемую гипотермию и пр., которые благодаря согласованному и четко скоординированному воздействию приводят к формированию особых состояний организма, характеризующихся в первую очередь снижением уровня метаболизма. Отечественными учеными в области

космической медицины такие состояния целенаправленно изучались начиная с конца 1950-х – начала 1960-х годов и впервые описаны под названиями «гипобиоз и криобиоз» академиком В.В. Париним и Н.Н. Тимофеевым [1–4]. Ранее нами [5] показано, что дальнейшие исследования выявили существенную значимость в развитии подобных состояний не только снижения метаболизма, но и замедления практически всех без исключения процессов жизнедеятельности, подобно тому, как это происходит у животных, впадающих в спячку. Новые факты привели к изменению терминологии. Из англоязычной литературы было заимствовано понятие «искусственная гибернация» (*artificial hibernation*), причем слово «искусственная» использовалось прежде для размежевания состояния спячки у зимоспящих от сходных состояний у других млекопитающих в экспериментальных условиях (искусственная спячка). Однако в последнее время словосочетание «искусственная гибернация» прак-

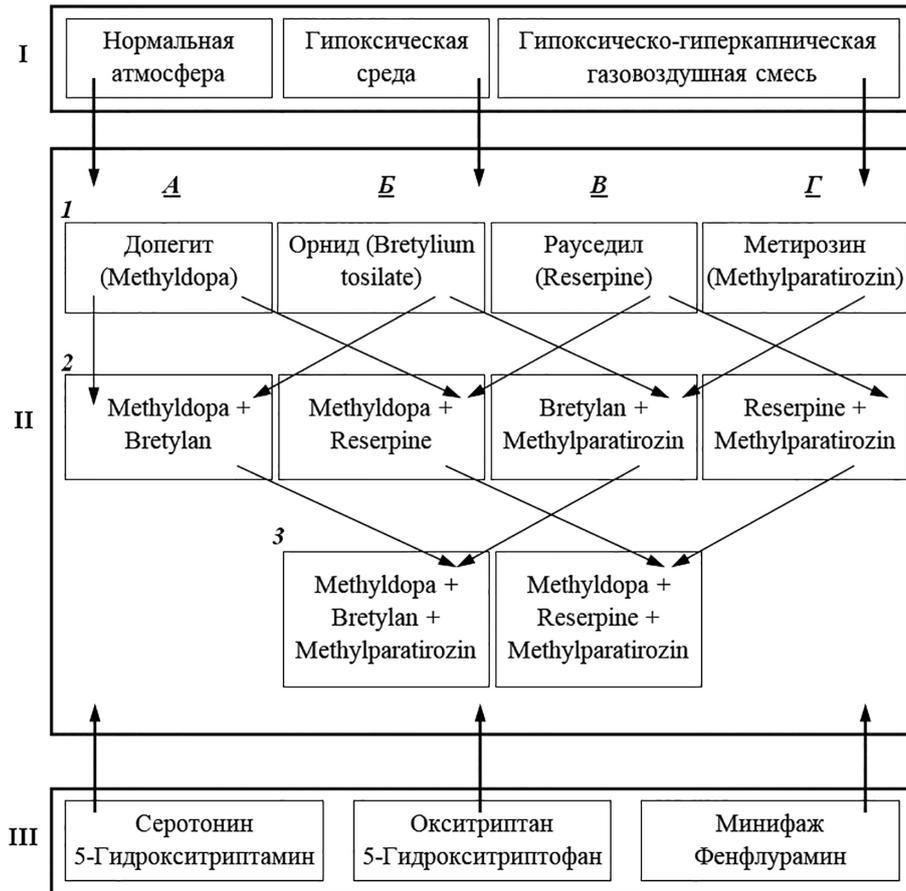


Рис. Схема формирования ансамблей гибернации в различных газовых средах: I – в атмосферном воздухе; при гипоксии, полученной путем снижения парциального давления кислорода до 350–300 мм рт. ст. или за счет замещения кислорода (до 10%) в атмосферном воздухе газообразным азотом (аргоном); в условиях гипоксическо-гиперкапнической газовой среды, содержащей 8–10% кислорода и 10–12% углекислого газа; II – комбинации фармакологических препаратов для моделирования гибернации: А – образование ложного нейромедиатора, Б – блокада высвобождения нейромедиатора из адренергических нейронов, В – опустошение депонированных резервов катехоламинов (КА), Г – нарушение механизма синтеза КА (1); комбинация основных принципов адренергической блокады первого порядка со снижением дозы в каждой из них до 50% (2); комбинации вариантов второго порядка, позволяющие снизить исходные дозы применяемых средств до 1/4 от исходной (3); III – гипостабилизаторы, оказывающие серотонинергическое действие при формировании ансамблей гибернации

тически перестало употребляться и повсеместно используется термин «гибернация». В этой связи мы пришли к мнению о целесообразности использования и в своих публикациях термина «гибернация», а для обозначения различающихся по глубине гибернационных состояний – терминов «начальная гибернация», «глубокая гибернация» и «сверхглубокая гибернация». С учетом этих обстоятельств сформулированная теория обрела название – «теория ансамблей гибернации».

Полагаем, что пришло время изучения возможности использования теории ансамблей гибернации для разработки методик длительного поддержания жизнедеятельности пострадавших при техногенных авариях и природных катастрофах, сопровождающихся массовым поражением людей, когда оказать квалифицированную помощь одновременно большому числу пострадавших не представляется возможным и,

кроме того, необходимо создать резерв времени для обеспечения дальнейшей безопасной транспортировки пострадавших и оказания им медицинской помощи в более поздние сроки (так называемой отсроченной медицинской помощи) [7]. Кроме того, этот подход имеет самостоятельное значение в области медико-биологического обеспечения дальних космических полетов [6], поскольку позволяет значительно снизить риски, связанные с воздействием факторов космического полета: изменение психического состояния и нарушение работоспособности членов экипажа [11, 13]; опасность лучевого поражения организма при воздействии космической радиации [8, 9]; изменение иммунной системы организма [10]; ухудшение физической работоспособности из-за снижения мышечной массы, выносливости, аэробной мощности [12] и др.

Выше указано, что состояния гибернации формируются под влиянием ансамблей гибернации. В зави-

симости от состава ансамблей (рисунок) изменение функционального состояния организма млекопитающих может варьироваться в широких пределах – от интактности высшей нервной деятельности до почти полной остановки жизненно важных процессов, при которой все еще сохраняется самостоятельное дыхание и кровообращение.

Исходя из этого, состояния гибернации, различающиеся по продолжительности, температурному режиму, уровню снижения метаболических процессов и функциональному состоянию организма мы обозначаем терминами «начальная гибернация», «глубокая гибернация» и «сверхглубокая гибернация».

Ниже представлены параметры, которые различают виды гибернации между собой: температура окружающей среды (T_c), температура тела (T_t), продолжительность гибернации (Δt) и уровень метаболизма в процентах от нормы (% от нормы).

Исходя из этого, начальная гибернация характеризуется следующими параметрами: $T_c = +17 \div +24^\circ\text{C}$. T_t – субнормальная, уровень метаболизма снижен на 30–50% от нормы, $\Delta t = 2\text{--}3$ суток, при этом полностью сохраняется высшая нервная деятельность (ВНД), но отключаются энергетически наиболее затратные функции мозга – все виды эмоций и эмоциональных стрессов.

Глубокая гибернация: $T_c = +9 \div +17^\circ\text{C}$, верхней температурной границей является субнормальная T_t , нижней – достижение состояния «холодового наркоза», уровень метаболизма снижен на 50–70% от нормы, $\Delta t = 3\text{--}7$ суток, при этом исчезают все виды ВНД и произвольная двигательная активность животных, кроме «сторожевых реакций» [3].

Сверхглубокая гибернация характеризуется понижением уровня метаболизма на 90–95% от нормы в условиях форсированного снижения температуры среды до $+2 \div +9^\circ\text{C}$, верхняя температурная граница сверхглубокой гибернации находится на уровне, когда исчезают произвольные движения, нижняя – T_t , при которой все еще сохраняется самостоятельное дыхание и кровообращение или наблюдается полная остановка любых физиологических процессов в организме (до 30–60 мин). Для достижения сверхглубокой гибернации требуется применение термокамер с регулируемой по составу газовой смеси. Также необходимы меры антиоксидантной защиты от процессов свободнорадикального окисления. После полной нормализации жизнедеятельности при выходе из сверхглубокой гибернации наиболее сложные виды ВНД восстанавливаются на 5–6-е сутки.

Цель исследования. Обобщение данных экспериментальных исследований об изменениях резистентности организма к экстремальному воздействию гамма-излучения, к острой гипобарической гипоксии и к летным перегрузкам в условиях искусственно вызванной гибернации для определения возможности использования теории ансамблей гибернации при обеспечении жизнедеятельности в экстремальных условиях.

Материалы и методы. Эксперименты по оценке устойчивости животных к воздействию гамма-излучения были проведены на 230 крысах линии Wistar. В качестве источника излучения использовали ^{60}Co , мощность дозы – 709 сГр/мин. Для сравнения использовали клиническую гипотермию и пролонгированную гибернацию при одинаковых условиях эксперимента [2]. За исходную основу была взята абсолютно смертельная доза гамма-облучения (800 сГр), приводящая к гибели всех контрольных животных.

Для создания описанных выше уровней гибернации использовали четыре основные модели гибернации, основанные на инактивации адренергических влияний на нейрональном уровне (см. рис. 1).

Метилдофовая модель. Гибернация формировалась у крыс и кроликов путем внутримышечного или внутрибрюшинного введения допегита из расчета 100 мг/кг. В течение 20–30 мин после премедикации наступает блокада процессов химической терморегуляции и происходит снижение уровня метаболизма на 60–70%. Особенность этой модели состоит в кратковременности, и все попытки сохранить начальный уровень гибернации без иммобилизации животных успеха не имеют.

Орнидовая модель. Гибернация создается парентеральным введением орнида в общей дозе 30 мг/кг для крыс и 50 мг/кг для кроликов [4]. Максимальный эффект термоблокады достигается уже через 1–1,5 ч при субнормальной T_t , уровень метаболизма при этом снижается на 30–40%. Если премедикацию орнидом дополнить введением небольших доз серотонина или окситриптана в дозах 5–10 мг/кг, то время развития гибернации значительно сократится. При умеренно низких $T_c = +5 \div +7^\circ\text{C}$ животные легко переходят в оптимальные режимы глубокой гибернации. Сверхглубокие уровни гибернации можно было получить путем комбинирования 50% дозы орнида и допегита при $T_c = +3 \div +5^\circ\text{C}$, что позволяет за 2–3 ч снизить T_t у крыс до $+7 \div +9^\circ\text{C}$.

Резерпиновая модель. Гибернация формируется внутримышечным или внутрибрюшинным введением резерпина в дозе 1,2–1,5 мг/кг крысам и 0,8 мг/кг – кроликам. Максимальный эффект термоблокады достигается через 15–20 ч. Это время можно сократить на 3–4 ч, если через 5 ч после основной премедикации ввести небольшие дозы серотонина или окситриптана. Особенность этой модели гибернации состоит в том, что эффект сохраняется от 8 до 15 сут, уровень метаболизма при этом снижается на 60–70% при субнормальной T_t . Такой вариант премедикации также рассчитан на возможность достижения глубоких и сверхглубоких уровней гибернации.

Метилпаратирозиновая модель. Для достижения полезного результата – состояния начального уровня гибернации – α -метилпаратирозин вводится в дозе 150 мг/кг. Максимальный эффект термоблокады достигается через 1 ч при субнормальной T_t , уровень метаболизма при этом снижается на 30–40%. Иммо-

билизация животных при $T_c = +5^\circ\text{C}$ позволяет в течение 2–2,5 ч охладить животных и перевести их в состояние глубокой и сверхглубокой гибернации. Время пролонгирования глубоких состояний гибернации не превышает 1–1,5 сут [2].

Выше отмечалось, что глубокие и сверхглубокие уровни гибернации организма сопровождаются повышенной устойчивостью к воздействию экстремальных факторов окружающей среды. В результате проведения серий исследований были установлены пределы переносимости этих воздействий, которые для контрольных животных являлись абсолютно смертельными. При этом учитывался не только процент выживших и погибших животных, но и среднеэффективное время гибели 50% животных (ET-50).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что облучение крыс в дозе 709 сГр/мин, находящихся в состоянии «клинической гипотермии» (охлаждение с применением тиопенталового наркоза), после нормализации жизнедеятельности привело к гибели 90% животных с ET-50=12 дней. Животные, охлажденные с применением резерпина в сочетании с дроперидолом, оказались в два раза более устойчивы к γ -излучению (40% гибели). При этом наиболее выраженное повышение устойчивости было достигнуто в условиях нарастающей гиперкапнии-гипоксии с ET-50=28,5 дня. При очень больших дозах гамма-облучения (1500 сГр/мин) защитного эффекта ни в одном из вариантов опытов не обнаружено, и на 2–3-й день от начала эксперимента все животные погибали.

Эксперименты по оценке устойчивости животных к воздействию острой гипобарической гипоксии были проведены на 162 крысах линии Wistar. Моделировали острую гипоксию при субнормальной T_t – у 51 крысы, при $T_t +18 \div +21^\circ\text{C}$ – у 75 крыс, при $T_t +7 \div +9^\circ\text{C}$ – у 17 крыс; нарастающую гипоксию при $T_c +19 \div +20^\circ\text{C}$ – у 19 крыс. Для этого крыс помещали в барокамеру и создавали в ней разные уровни разрежения атмосферы [2]. Время достижения заданного уровня разрежения атмосферы составляло 10 мин, затем 5 мин «чистого» времени экспозиции в этом режиме и соответственно 10-минутная нормализация атмосферного давления. Предельно переносимый уровень гипобарической гипоксии (т. е. гибель 50% животных) в контрольных опытах, по показаниям высотомера, находился в пределах 12 км (18–19 кПа). В состоянии гибернации при температурах тела $+18 \div +21^\circ\text{C}$ предельно переносимый уровень составлял 14,2 км (12–13 кПа). При сверхглубокой гибернации ($+7 \div +9^\circ\text{C}$) предельно переносимый уровень гипобарической гипоксии достигал 20 км (5,5 кПа) – в этих условиях животные могли безопасно находиться в течение 45–60 мин, тогда как контрольные животные погибали в течение нескольких секунд, поскольку у них развивались декомпрессионные осложнения.

Опыты по определению устойчивости животных к высоким перегрузкам были проведены на 227 крысах

линии Wistar (в эксперименте – 159 крыс, в контроле – 68 крыс), которых подвергали различным перегрузкам на специальной технической центрифуге ($R=31$ см), позволяющей использовать воздействие ускорений величиной от 30 до 80 g. Животные в этих опытах иммобилизовались, и при вращении центрифуги постоянно сохранялось поперечно направленное ускорение «грудь – спина» [2]. Продолжительность каждого режима перегрузок составляла 5 минут без учета времени набора скорости вращения и торможения центрифуги. За основу были взяты перегрузки в 30–35 g, которые вызывают гибель 2/3 всех контрольных животных с нормальной температурой тела. Из 45 животных, находящихся в состоянии глубокой гибернации ($T_t=20^\circ\text{C}$), выжило 27 крыс, 2/3 погибло при величине перегрузок в пределах 50 g. При экстремально больших перегрузках (70–80 g), когда кровь становится тяжелее ртути, погибли все контрольные животные и все животные в состоянии глубокой гибернации. Среди подопытных животных, подвергнутых таким же перегрузкам в состоянии сверхглубокой гибернации ($T_t=+3 \div +9^\circ\text{C}$), жизнедеятельность удалось восстановить у всех крыс. Однако среди животных с $T_t=+3 \div +5^\circ\text{C}$ (8 крыс) восстановление жизнедеятельности оказалось возможным лишь кратковременно (на 30–40 мин). У 5 крыс с $T_t=+7 \div +9^\circ\text{C}$ наблюдалось более длительное восстановление жизненных функций (4–8 ч), у остальных 4 животных жизнедеятельность была полностью восстановлена и при последующем наблюдении не было обнаружено каких-либо значительных функциональных нарушений.

Заключение. Выявлено, что весьма эффективным средством спасения от летального исхода и защиты организма при экстремальных воздействиях любой природы является перевод животных в режим пролонгированной гибернации. Это дает основание утверждать, что теория ансамблей гибернации имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, поскольку является эффективным способом длительного обеспечения жизнедеятельности пострадавших при техногенных авариях и природных катастрофах с массовыми санитарными потерями. Кроме того, она предоставляет резерв времени, необходимый для организации безопасной транспортировки пострадавших к местам оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, т. е. оказания медицинской помощи в более поздние сроки (так называемой отсроченной медицинской помощи). Кроме того, использование ансамблей гибернации имеет самостоятельное значение в области медико-биологического обеспечения дальних космических полетов, поскольку позволяет значительно снизить риски, связанные с воздействием на организм факторов космического полета.

Литература

1. Парин, В.В. Проблема искусственного гипобиоза / В.В. Парин, Н.Н. Тимофеев // Физиол. журнал СССР. – 1969. – Т. 55, № 8. – С. 912–919.

2. Тимофеев, Н.Н. Гипобиоз и криобиоз. Прошлое, настоящее и будущее / Н.Н. Тимофеев. – М.: Информ-Знание, 2005. – 256 с.
3. Тимофеев, Н.Н. Искусственный гипобиоз как устойчивое функциональное состояние сниженной жизнедеятельности / Н.Н. Тимофеев // Успехи физиол. наук. – 1981. – Т. 12, № 4. – С. 52–76.
4. Тимофеев, Н.Н. Нейрохимические основы химической терморегуляции и искусственный гипобиоз / Н.Н. Тимофеев // Физиол. человека. – 1985. Т. 11, № 5. – С. 1145–1150.
5. Самойлов, А.С. Перспективы применения искусственной гибернации в медицине экстремальных ситуаций / А.С. Самойлов [и др.] // Медицина экстрем. ситуаций. – 2017. – № 1. – С. 78–88.
6. Уйба, В.В. Роль ФМБА России в программе освоения космоса / В.В. Уйба // Медицина экстрем. ситуаций. – 2014. – № 4. – С. 6–10.
7. Уйба, В.В. ФМБА России: курс на политику развития и внедрение технологий завтрашнего дня: Федеральный справочник / В.В. Уйба. – М.: Здравоохранение России, 2015. – Т. 16. – С. 51–67.
8. Ушаков, И.Б. Малые радиационные воздействия и мозг / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров. – Воронеж: Научная книга, 2015. – 536 с.
9. Chancellor, J.C., Space radiation: the number one risk to astronaut health beyond low earth orbit / J.C. Chancellor, G.B. Scott, J.P. Sutton // Life. – 2014. – Vol. 4. – P. 491–510.
10. Human health and performance risks of space exploration missions / Ed. by J.C. McPhee, J.B. Charles. – NASA: Houston, 2008. – 398 p.
11. Nelson, G.A., Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure: Evidence Report / G.A. Nelson, L. Simonsen, J.L. Huff. – NASA: Houston, 2016. – 68 p.
12. Ploutz-Snyder, L. Risk of impaired performance due to reduced muscle mass, strength, and endurance: Evidence Report / L. Ploutz-Snyder Ryder J., English K. – NASA: Houston, 2015. – 80 p.
13. Slack, K.J. Risk of adverse cognitive or behavioral conditions and psychiatric disorders: Evidence Report / K.J. Slack, T.J. Williams, J.S. Schneiderman. – NASA: Houston, 2016. – 123 p.

I.B. Ushakov, V.N. Komarevtsev, N.V. Sapetsky, A.O. Sapetskiy, N.N. Timofeev

Theory of hibernation ensembles and the possibility of its use to ensure life activity for extremal impacts

Abstract. The possibility of efficient use of the theory of hibernation ensembles to ensure vital activity in extreme conditions is considered. Hibernation ensembles are strictly selected sets of tools, among which are special combinations of pharmacological preparations and hypostabilizers, respiratory mixtures different in gas composition, controlled hypothermia, etc., which, when coordinated, cause the formation of a special state of the body, referred to as «hypobiosis and cryobiosis» or artificial hibernation. The data of experimental studies on changes in the body's resistance to the extreme effects of gamma radiation, to acute hypobaric hypoxia and to flight overloads under conditions of artificially induced hibernation are generalized to determine the possibility of using the theory of hibernation ensembles while ensuring vital activity under extreme influences. It is shown that under the influence of vegetotropic agents against the background of hypothermia, the metabolic processes slow down significantly and the organism of warm-blooded animals begins to acquire ambient temperature. The condition that occurs in this case is accompanied by an increase in the body's resistance to extreme factors, such as acute hypobaric hypoxia, deep hypothermia, exposure to ionizing radiation, toxic lesions, massive blood loss, pain shock, etc. This area of research is of particular relevance for the development of methods for long-term life support person in extreme conditions, with severe injuries and in the provision of medical care in conditions of mass admission victims, since it provides a reserve of time necessary for organizing the safe transportation of victims to the places of specialized and high-tech medical care, that is, actually providing medical care at a later date.

Key words: hibernation, ensemble of instruments, vital functions, extreme effects, resistance, ionizing radiation, hypobaric hypoxia, hypothermia, acute blood loss, metabolism.

Контактный телефон: 8-499-190-93-91; e-mail: ibushakov@gmail.com

Л.И. Калюжная¹, В.Е. Чернов¹, А.С. Фрумкина¹,
С.В. Чеботарев¹, Д.А. Земляной²,
Д.В. Товпеко¹, А.В. Косулин²

Изготовление тканеинженерного бесклеточного матрикса пуповины человека

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. Развитие тканевой инженерии основано на использовании внеклеточного матрикса как конструкта, к которому мигрируют и прикрепляются клетки для пролиферации, дифференцировки и продолжительного функционирования. Получение матрикса – одна из важнейших задач, поскольку он должен быть неиммуногенным, иметь оптимальные механические свойства, содержать молекулы клеточной адгезии и факторы роста и деградировать в прогнозируемое время. Поиск биоматериала для изготовления матрикса ограничен рядом обстоятельств. Тканеспецифичный для матрикса прижизненный биоматериал лимитирован, кадаверный – мало приемлем по причине возрастных изменений или болезней, снижающих регенераторные способности тканей; синтетические материалы лишены молекул клеточной адгезии либо недеградируемы. Пуповина – доступный гомологичный биоматериал внеэмбрионального происхождения, сохраняющий особенности эмбрионального фенотипа. Обосновывается оптимальная методика децеллюляризации Вартонова студня пуповины человека при изготовлении полнокомпонентного бесклеточного матрикса. Децеллюляризацию пуповины осуществляли используя детергентную методику с 0,05% раствором додецилсульфата натрия в течение 24 ч. Качество децеллюляризации оценивали микроскопически при окрашивании флуоресцентным красителем и количественной оценкой нуклеиновых кислот. Использованный щадящий способ удаления клеток из ткани Вартонова студня удовлетворяет существующим критериям эффективности децеллюляризации, поскольку в обработанном биоматериале остаются лишь единичные клетки и малое количество дезоксирибонуклеиновой кислоты. Методика не предусматривает центрифугирования при высоких скоростях, при котором из матрикса теряются гликозаминогликаны и протеоглики, ферментативного воздействия, разрушающего фибриллярные коллагеновые структуры, нефизиологических условий децеллюляризации. Терапевтический успех тканеинженерных конструкций на основе внеклеточного матрикса будет зависеть не только от биоактивности пуповины, но и от сохранности состава, структуры и механических характеристик матрикса. Провизорные органы благодаря доступности и неинвазивности получения у здоровых молодых доноров являются превосходным источником гомологичного биоматериала для получения матриксов.

Ключевые слова: биоматериалы, внеклеточный матрикс, пуповина человека, Вартонов студень, скаффолд, гидрогель, децеллюляризация, тканевая инженерия, регенеративная медицина.

Введение. Создание *in vivo* функционирующих тканей для замены утраченных или поврежденных с целью трансплантации их пациенту – динамично развивающаяся область медицины, именуемая тканевой инженерией. В основе ее лежит получение бесклеточного матрикса, заселяемого клетками с регенераторными свойствами, итогом деятельности которых будет замена трансплантированных временно функционировавших структур вновь синтезированными компонентами собственных восстановленных тканей [4, 5].

Внеклеточный (бесклеточный) матрикс (ВКМ) – биологическая трехмерная конструкция, обладающая свойствами сохранять свою пространственную организацию и обеспечивающая транспорт клеток и различных биологических молекул [19]. Материал на основе естественного ВКМ должен быть биосовместимым, иммунологически инертным, способным к продолжительному функционированию и биodeградируемым в перспективе, предоставляя засеянными

перед трансплантацией или резидентным клеткам сайты для прикрепления, пролиферации, созревания и функционирования [14, 18, 21].

Одним из вариантов создания биомиметической, неиммуногенной, безопасной и эффективной конструкции на основе ВКМ является процесс децеллюляризации, заключающийся в удалении клеточных компонентов из соответствующих тканей [4, 7, 10]. Наиболее труднопреодолимым препятствием на пути создания тканеспецифичных конструкций является ограниченность донорского материала.

Коммерческие продукты, представленные в настоящее время на мировом рынке клеточных технологий и тканевой инженерии, в большинстве своем изготовлены из тканей животных или трупных тканей человека [18]. В эксперименте исследуют биоматериал хитозан, фиброин шелка (продукты деятельности насекомых) и бесклеточную кожу рыб для создания тканеинженерных конструкций. Но ксеногенные биоматериалы создают проблемы из-за иммунологиче-

ских реакций и риска передачи возбудителя, в том числе прионной инфекции [5, 11]. В Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом № 180 [3] для трансплантации разрешены биомедицинские продукты из биоматериала человека, полученного как при жизни, так и после его смерти.

Однако ни прижизненный, ни кадаверный биоматериал взрослого донора не оптимален, поскольку его состав, структура тканей и органов подвергались изменениям в течение его жизни, в том числе и из-за заболеваний [11, 19]. Процедура удаления клеток из тканей взрослого донора может еще более усугубить повреждение матрикса. Итогом влияний факторов внешней и внутренней среды на ткани донора может оказаться утрата важных молекул, необходимых для прикрепления, расселения и функционирования клеток. В отличие от взрослой ткани, ВКМ из ткани плода или новорожденного содержит больше незрелого коллагена с небольшим количеством сшивок, что способствует более эффективному ремоделированию ткани. Поэтому ожидаемо, что ВКМ, полученный из ткани плода или новорожденного, будет индуцировать более эффективную и конструктивную ткань [11].

Пуповина, происходящая из внезародышевой мезодермы, содержит особую твердую слизистую соединительную ткань, так называемый Вартонов студень, который окружает сосуды плода и, как полагают, предотвращает сжатие, скручивание и сгибание. Вартонов студень характеризуется различными типами коллагена и аморфной массой вещества, компонентами которой являются гликозаминогликаны (гиалуронан, хондроитин сульфат, гепарин, гепаран сульфат) и протеогликаны [5, 15, 21]. Доказательством критической роли этих молекул в онтогенезе является то, что пуповина в своем благополучном развитии выполняет важнейшую функцию предотвращения сдавления сосудов пуповины и угрозы гипоксии плода даже при образовании узлов (рис. 1).

Мутации с утратой белков ВКМ, таких как фибронектин, ламинин, или коллаген, являются летальными для эмбриона [2]. В отличие от узлов пуповины, де-



Рис. 1. Двойной узел пуповины. 29-летняя женщина с неосложненной беременностью в срок родила младенца массой 3,7 кг, шкала Апгар составила 8 и 9 баллов на первую и пятую минуты. Пуповина имела сложный узел. Узлы, подобные этому, редки, и их связь с асфиксией плода не доказана. Младенец находился в хорошем состоянии, без каких-либо проявлений асфиксии (цит. по: [6])

фекты пуповины с нарушением структуры и состава Вартонова студня приводят к нежизнеспособности плода и новорожденного (рис. 2).

Провизорные органы – пуповина и плацента, имея мезодермальное внеэмбриональное происхождение, сохраняют особенности эмбрионального фенотипа, проявляющиеся в быстрой регенерации поврежденной ткани. Эта способность обеспечена ростовыми факторами, среди которых доминируют молекулы трансформирующего фактора роста TGF- β над присущими тканям взрослого организма TGF-1, 2; преобладанием незрелого коллагена над зрелым с малым количеством коллагеновых сшивок; гиалуронаном высокой молекулярной массы в противовес низкомолекулярному постнатальных тканей; особенностями цитокиновой регуляции (доминирование у плода противовоспалительного интерлейкина-10 над провоспалительными интерлейкинами-6, -8); особенностями клеточных популяций в фетальных тканях: преобладанием фибробластов над миофибробластами, малым количеством тучных клеток и макрофагов [13].

Упомянутые особенности тканей плода дают основание предполагать, что матрикс, полученный из ВКМ провизорных органов, сможет обеспечить индуктивное микроокружение для образования тканей в месте его трансплантации. Сохранность в децеллюляризованном матриксе всех его компонентов – фибриллярных и неструктурных коллагенов, гликозаминогликанов, протеогликанов – представляется необычайно важной. Поэтому пристальному анализу были подвергнуты описанные в литературе протоколы, в которых применены жесткие физические (центрифугирование на больших скоростях) и химические



Рис. 2. Младенец массой тела 2500 г родился на 38 неделе беременности в среднетяжелом состоянии (оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах составляла 4 и 5 баллов соответственно). Осмотр пуповины показал отсутствие Вартонова студня вокруг пупочных артерий. В течение часа с момента рождения у ребенка развился дистресс-синдром, он умер вскоре после рождения. Четыре случая отсутствия Вартонова студня вокруг артерий пуповины, упомянутые в этом исследовании, сопровождалась компрессией незащищенных сосудов и перинатальной смертью (цит. по: [12])

методики получения матрикса (использование агрессивных органических кислот, химического сшивания коллагена, а также нефизиологических параметров ферментативного гидролиза) [9, 16].

Механические свойства получаемых матриксов пуповины зависят от сохранности структур ВКМ, это еще один фактор регенеративного фенотипа плода. Повышенная жесткость матрикса *in vitro* приводит к увеличению превращения дермальных фибробластов в фенотип миофибробластов и усилению экспрессии ими генов синтеза коллагенов COL1A1, профибротических факторов роста TGF-1 и TGF-2, экспрессии альфа-гладкомышечного актина – то есть спектра факторов роста и структурных волокон матрикса, присущего постнатальному фенотипу. Особые механические свойства и композиция каркаса внеэмбриональных структур могут быть решающими характеристиками при создании бесклеточной тканеинженерной конструкции. Процедура удаления клеток из ткани пуповины в идеале должна сохранять все многообразие структурных и неструктурных молекул и минимальное количество сшивок между волокнами коллагена.

Применяемые методики децеллюляризации классифицируются на физические, химические, биологические/ферментативные или сочетающие эти подходы [13], в основе которых лежит общий принцип разрушения клеточной мембраны и удаления клеточного содержимого [4, 7]. Физическими методиками являются центрифугирование, циклы замораживания-оттаивания, обработка ультразвуком [10, 20]. Химические методики – использование кислот и щелочей, гипертонических и гипотонических растворов, ионных, неионных и цвиттерионных детергентов, хелатирующих агентов [11, 17]. Наиболее часто используют додецилсульфат натрия (SDS), дезоксихолат натрия и тритон X-100 или X-200 [2]. При ферментативной децеллюляризации используют пепсин, трипсин, эндо- и экзонуклеазы [8].

Выбор действующего агента, метода децеллюляризации и продолжительности воздействия зависит от ряда факторов, в частности от характеристики ткани (количественное содержание клеток и различных биологических молекул, ее плотность и толщина) и клинических целей [7]. Так, для удаления клеток в образцах толщиной до нескольких миллиметров ткань подвергается кратковременному воздействию гипотонических или гипертонических растворов, ферментов и/или детергентов, последующему отмыванию в сопровождении разнообразных физических процессов [4, 5]. Более толстые ткани (например, хрящевые) требуют более энергичного биохимического воздействия и многократной отмывки от нескольких часов до нескольких дней [1]. Действующий агент, методика и продолжительность процесса удаления клеток влияют на состав ВКМ и вызывают некоторую степень разрушения ультраструктуры [10].

ВКМ тканей плода и новорожденного, включая пуповину, содержит значительно большее количество

сульфатированных гликозаминогликанов, чем любые постнатальные ткани. Хондроитин сульфат, гепарин, гепаран сульфат и нессульфатированный гиалуронан фиксируют цитокины и факторы роста. Поэтому протокол децеллюляризации пуповины должен быть оптимизирован для сохранения важных регенераторных молекул с учетом высокой гидрофильности гликозаминогликанов, требующей существенного увеличения продолжительности отмывки материала от агентов.

Эффективное удаление внутриклеточных компонентов и антигенных эпитопов стало решающим вопросом из-за необходимости минимизации негативных иммунных реакций реципиента, порожденных аллогенными скаффолдами. Минимальными критериями качественной децеллюляризации, которым следуют во всем мире, являются: 1) количественное содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) менее 50 нг/мг в сухой ткани; 2) содержание фрагментов ДНК размером менее 200 пар нуклеотидов; 3) отсутствие ядерного материала в тканевых срезах при окрашивании 4,6-диамидино-2-фенилиндолом или гематоксилином и эозином. Соблюдение этих критериев приводит к эффективности скаффолдов в модельных системах *in vivo* [7].

Физические методики – дифференцированное центрифугирование при разных скоростях – оказываются эффективными для выделения отдельных компонентов ВКМ, так исследователи получали гликозаминогликаны, при этом клетки оказывались вместе с коллагенами в удаляемом осадке [20].

Ультразвук, воздействовавший на биоматериал в процессе оттаивания, приводит к значительному уменьшению клеток в матриксе гортани, однако вызывает структурные повреждения скаффолда [10].

Химические методики [17] применяют для получения коллагенов I и IV типов из плаценты путем деструктивного воздействия на биоматериал органических кислот, не только разрушающих клетки, но и гидролизующих белки матрикса.

Высокая концентрация гликозаминогликанов в биоматериале пуповины не только требует оптимизации протокола децеллюляризации, но и изменяет механические свойства полученных жидких форм ВКМ [14]. Действительно, ВКМ пуповины выявил высокую скорость гелеобразования по сравнению с ВКМ из постнатальных органов свиньи с низким содержанием гликозаминогликанов [11]. При центрифугировании на больших скоростях низкомолекулярный гиалуронан оказывается в отбрасываемом супернатанте, поэтому методика используется для получения гликозаминогликанов низкой молекулярной массы [4, 16, 21].

Существенной особенностью ВКМ из постнатальных тканей является их сжатие при фибробластоподобном культивировании. Сокращение гелеобразного ВКМ пуповины человека при культивировании фибробластов происходит существенно медленнее, чем ВКМ тканей животных [18]. Это наблюдение согласуется с тем, что трехмерный матрикс Вартонова студня имеет меньшую жесткость пространственной

структуры, чем жесткость постнатального матрикса.

ВКМ пуповины избирательно способствует распространению мезенхимальных стволовых клеток (МСК) по сравнению с другими типами ВКМ, является превосходным фидером для культивирования МСК для нужд рецеллюляризации тканеинженерных конструкций таргетных органов или клеточной терапии [18].

Dan P. et al. [8] представили ферментативный способ получения ВКМ из Вартонова студня трипсином, а трипсиновую реакцию ингибировали бычьей сывороткой. Однако применение сывороток животного происхождения при работе с пуповиной человека может стать источником прионных инфекций, а потому не применимо при создании тканеинженерных конструкций для трансплантации человеку [3].

Альтернативным вариантом получения внеклеточного матрикса является непосредственное его создание клетками Вартонова студня с последующим удалением клеток-продуцентов. В течение 7–9 дней на стеклянных планшетах в ростовой среде, дополненной аскорбиновой кислотой для стимулирования образования ВКМ, были культивированы МСК пуповины человека. Для децеллюляризации материала образцы обработали растворами неионных детергентов (тритон X-100) и ферментов (дезоксирибонуклеаза) [19]. Однако в литературе не найдено описаний создания *in vitro* трехмерного матрикса пуповины путем культивирования клеток-продуцентов.

Наиболее часто целью исследователей является получение отдельных компонентов ВКМ пуповины [16, 20]. Испанские изобретатели Perez J.F. et al. [16] извлекали из ВКМ пуповины сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны с помощью продолжительного ферментативного расщепления, затем их подвергали химическому сшиванию. Матрикс приобретал твердую трехмерную пористую структуру. При всей привлекательности описанного протокола многие его этапы не физиологичны и не сохраняют в итоге природных свойств исходного материала, в частности, способствуют созданию монокомпонентного бесколлагенового матрикса большей жесткости. Xiao T. et al. [20] после пятикратного замораживания-оттаивания гомогената подвергали его дифференциальному и градиентному центрифугированию, а полученный супернатант содержал преимущественно гликозаминогликаны. В других исследованиях описана процедура получения только коллагенов определенного типа [17].

Цель исследования. Обосновать и воспроизвести оптимальный протокол удаления клеточного материала из Вартонова студня пуповины человека для создания тканеинженерного бесклеточного матрикса.

Материалы и методы. Для децеллюляризации пуповины и подготовки внеклеточных матриксов брали пуповины человека от здоровых доношенных новорожденных после самопроизвольных родов с информированным согласием доноров и с использованием

руководящих принципов, утвержденных этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, № 203. Все доноры пуповины проходили серологические исследования на наличие инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирусом, вирусом гепатита типа А, В, и сифилисом. Фрагменты пуповины замораживали (>16 ч при –20°C), асептически переносили в лабораторию, размораживали и ажитировали в 0,1 М фосфатном буферном растворе (PBS) фирмы «Биолот» (Россия) при 120 об/мин и комнатной температуре. PBS меняли от трех до пяти раз, прежде чем пуповину препарировали в ламинарном шкафу для удаления сосудов. Вартонов студень пуповины измельчали, а затем гомогенизировали с помощью прибора «gentleMACS™ Dissociator» фирмы «Milteniy Biotec» (Германия).

Децеллюляризацию гомогенизированного Вартонова студня осуществляли детергентным способом с использованием стерильного 0,05% раствора SDS фирмы «Unger» (Норвегия) в течение 24 ч при комнатной температуре и шейкировании при 120 об/мин. По окончании децеллюляризации образцы подвергали многократной отмывке PBS (pH=7,42) с целью удаления SDS и открепившихся клеток. Децеллюляризованный матрикс хранили в растворе пенициллина-стрептомицина (100 МЕ/мл и 100 мкг/мл соответственно) фирмы «Биолот» (Россия).

Для предварительного и быстрого выявления клеток препараты окрашивали 2% раствором ацетоорсеина. Препараты анализировали и документировали в видимом проходящем свете на микроскопе «AxioImager 2M, объективы EC Plan Neofluar, камера цветная AxioCam MRC5 фирмы «Carl Zeiss» (Германия). В соответствии с общепринятыми методиками отсутствие ядер клеток в децеллюляризованных тканях документировали окрашиванием с помощью флуоресцентного красителя 4,6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI, 1:1000 Invitrogen) фирмы «Paisley» (Украина). Концентрация DAPI в рабочем растворе – 0,01 мг/мл. Препараты анализировали и документировали с использованием флуоресцентного микроскопа «AxioImager 2M» фирмы «Carl Zeiss» (Германия).

Количественный анализ ДНК проводили с использованием коммерческого экстрактивного набора «InstaGene matrix» фирмы «BioRad» (Соединенные Штаты Америки). Двухцепочечную ДНК выделяли из нативных и децеллюляризованных тканей в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность экстракта ДНК измеряли путем абсорбции при 260 нм на спектрофотометре «Implen NanoPhotometer NP80 Touch» фирмы «GmbH» (Германия). Для каждого нативного и децеллюляризованного образцов анализ повторяли 3 раза.

Для статистической обработки данных использовали пакет StatSoft Statistica 6.1. В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы, 25 и 75 перцентилей: Me (P₂₅–P₇₅). Анализ достоверности различий уровня концентрации ДНК в нативном биоматериале и после

проведения децеллюляризации ткани осуществляли с использованием непараметрической статистики (критерий Вилкоксона), за критический уровень значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В проведенном исследовании сделана попытка получить полнокомпонентный внеклеточный матрикс из ткани пуповины, не прибегая к изоляции гликозаминогликанов и/или коллагенов, а лишь удаляя клеточный материал.

Пуповины (рис. 3) препарировали в ламинарном шкафу с соблюдением правил асептики с удалением вены и артерий.

Вартонов студень вместе с мембраной подвергали размельчению и гомогенизации, а затем шейкировали в растворе SDS в течение 24 ч.

Качество децеллюляризации оценивали с помощью световой микроскопии (рис. 4, 5).

Гистологические исследования показали, что после децеллюляризации ядер в биоматериале почти не наблюдается.

С целью оценки качества отмывки открепленных клеток и ядерного материала из ткани определяли содержание ДНК в нативном биоматериале пуповины и после его децеллюляризации. Среднее содержание

ДНК в гомогенизированном биоматериале нативной пуповины составило 468,75 (453,65–475,15) нг/мкл, после децеллюляризации – 29,2 (27,8–30,7) нг/мкл. После децеллюляризации содержание ДНК достоверно снижено, $p < 0,001$ (рис. 6).

Как следует из рисунков 4–6, примененный в нашем исследовании щадящий способ удаления клеток раствором SDS в той концентрации, при которой не происходит разрушения матриксных белков, является весьма эффективным, поскольку полученный биоматериал содержит крайне мало клеток и минимальное количество ДНК.

Использованный способ устранения клеток из ткани пуповины, очевидно, не единственный, и, помимо критерия бесклеточности, эффективность наиболее оптимальной методики будет определяться также сохранностью состава ВКМ (фибрилярные и неструктурные типы коллагена, сульфатированные и несulfатированные протеогликаны, факторы роста). Выявление характеристик, свидетельствующих о сохранности бесклеточного матрикса, – предмет дальнейших экспериментов.

Разные типы коллагенов, составляющие 75–80% матрикса пуповины и определяющие его пространственную структуру, обладают той специфической



Рис. 3. Пуповина (а), выделение Вартонова студня (б)

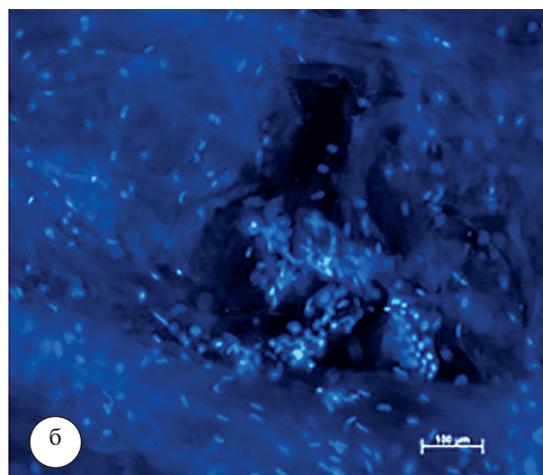
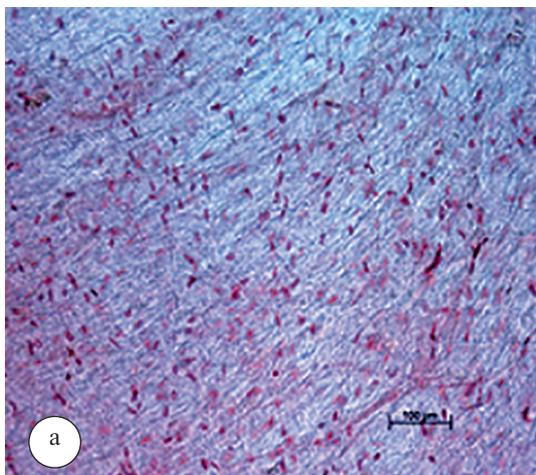


Рис. 4. Нативная пуповина: а – окраска ацетоорсеином; б – окраска DAPI, для всех ок. Р1 10×/23, об. EC Plan Neofluar 10×/0,3, шкала 100 мкм

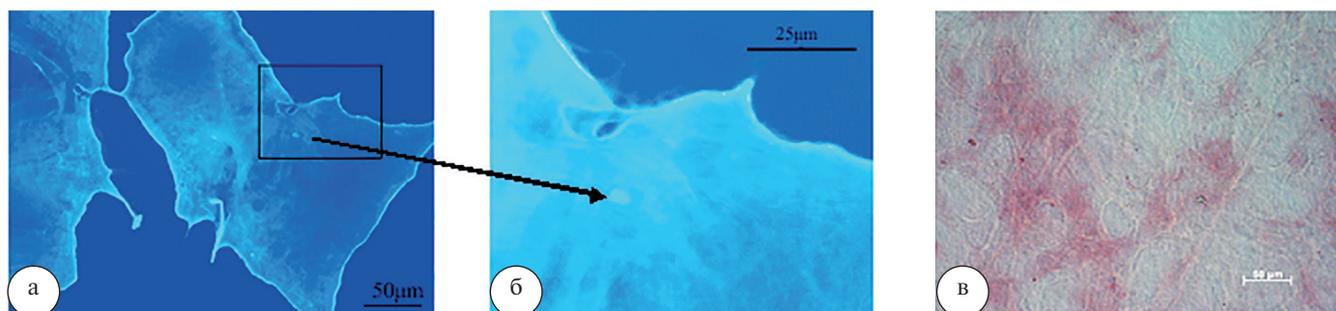


Рис. 5. Децеллюляризованная пуповина: а – окраска DAPI, ок. Р1 10×/23, об. EC Plan Neofluar 10×/0,75; шкала 100 мкм; б – окраска DAPI, ок. Р1 10×/23, об. EC Plan Neofluar 40×/0,3; в – окраска орсеином, ок. Р1 10×/23, об. 20/050, шкала 50 мкм

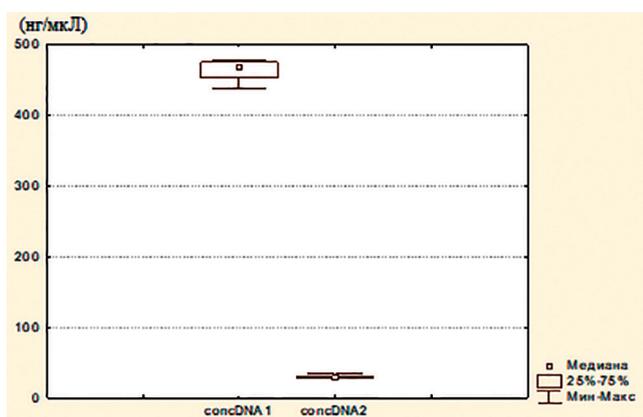


Рис. 6. Содержание ДНК в нативном (вверху) и децеллюляризованном (внизу) Вартоновом студне пуповины человека

особенностью, что они лишены поперечных швов, и в этом их, на наш взгляд, ценность. Поэтому основной научный интерес нашего исследования заключен в поиске оптимального протокола децеллюляризации, позволяющего сохранить состав нативного ВКМ пуповины.

Заключение. Терапевтический успех тканеинженерных конструкций на основе ВКМ будет зависеть не только от биоактивности, но и от сохранности структурных и механических характеристик биоматериала. В процедурах децеллюляризации провизорных тканей человека важны щадящие по отношению к компонентам ВКМ этапы удаления клеток, использование для иммобилизации ферментов нексеногенных сывороток, тщательная отмывка клеточного дебриса, качественный процесс удаления использованных реактивов, применение антибиотиков на этапах децеллюляризации и надежная стерилизация полученного продукта, а также возможность хранения конечного продукта. Ограничения этого исследования заключаются в том, что протокол не был оценен в отношении сохранности структур бесклеточного матрикса. Тем не менее, результаты, представленные в нашем исследовании, обнадеживают, и эту методику можно считать полезной основой для многих других процедур децеллюляризации.

Литература

1. Александров, В.Н. Тканевая инженерия трахеи / В.Н. Александров [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 212–219.
2. Строев, Ю.И. Системная патология соединительной ткани: руководство для врачей / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 368 с.
3. Федеральный закон от 23.06.2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» // Росс. газета. – 2016. – № 139. – 28 июн.
4. Basiri, A. A silk fibroin/decellularized extract of Wharton's jelly hydrogel intended for cartilage tissue engineering / A. Basiri [et al.] // Progress in Biomaterials. – 2019. – № 8. – P. 31–42.
5. Beiki, B. Fabrication of a three dimensional spongy scaffold using human Wharton's jelly derived extra cellular matrix for wound healing / B. Beiki [et al.] // Materials science & Engineering. Materials For Biological Applications. – 2017. – Vol. 78. – P. 627–638.
6. Camann, W. Complex Umbilical-Cord Knot / W. Camann [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – № 349. – P. 2.
7. Crapo, P.M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes / P.M. Crapo [et al.] // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32, № 12. – P. 3233–3243.
8. Dan, P. Human-derived extracellular matrix from Wharton's jelly: an untapped substrate to build up a standardized and homogeneous coating for vascular engineering / P. Dan [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2017. – Vol. 48. – P. 227–237.
9. Herrero-Mendez, A. HR007: a family of biomaterials based on glycosaminoglycans for tissue repair / A. Herrero-Mendez [et al.] // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 989–1001.
10. Hung, S.H. Larynx decellularization: combining freeze-drying and sonication as an effective method / S.H. Hung [et al.] // J. Voice. – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 289–294.
11. Kočí, Z. Extracellular Matrix Hydrogel Derived from Human Umbilical Cord as a Scaffold for Neural Tissue Repair and Its Comparison with Extracellular Matrix from Porcine Tissues / Z. Kočí [et al.] // Tissue Engineering Part C – Methods. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 333–345.
12. Kulkarni, M.L. Absence of Wharton's jelly around the umbilical arteries / M.L. Kulkarni [et al.] // Indian J. Pediatr. – 2007. – Vol. 74, № 8. – P. 787–789.
13. Leung, A. Fetal wound healing: implications for minimal scar formation / A. Leung [et al.] // Curr. Opin. Pediatr. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 371–378.
14. Medberry, C.J. Hydrogels derived from central nervous system extracellular matrix / C.J. Medberry [et al.] // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 1033–1040.
15. Nanaev, A.K. Stromal Differentiation and Architecture of the Human Umbilical Cord / A.K. Nanaev [et al.] // Placenta. – 1997. – Vol. 18, № 1. – P. 53–64.

16. Pat. № US 8,685,732 B2 United States. Biomaterial based on Wharton Jelly from the human umbilical cord / J.F. Perez [et al.]; Pub. Date: 20.10.2011.
17. Pat. № 5,436,135 United States. New preparation of placenta collagen, their extraction method and their applications / J.-L. Tayot, M. Tardy; Pub. Date: 25.07.1995.
18. Tukmachev, D. Injectable Extracellular Matrix Hydrogels as Scaffolds for Spinal Cord Injury Repair / D. Tukmachev [et al.] // Tissue Eng. – 2016. – Vol. 22, № 3–4. – P. 306–317.
19. Xiao, B. Extracellular matrix from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a scaffold for peripheral nerve regeneration / B. Xiao [et al.] // Neural Regen. Res. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. 1172–1179.
20. Xiao, T. Fabrication and In Vitro Study of Tissue-Engineered Cartilage Scaffold Derived from Wharton's Jelly Extracellular Matrix / T. Xiao [et al.] // Hindawi BioMed. Research International. – 2017. – 12 p.
21. Zhao, P. hWJECM-derived oriented scaffolds with autologous chondrocytes for rabbit cartilage defect repairing / P. Zhao [et al.] // Tissue Eng. – Vol. 24, № 11–12. – P. 905–914.

L.I. Kalyuzhnaya, V.E. Chernov, A.S. Frumkina, S.V. Chebotarev, D.A. Zemlyanoy, D.V. Tovpeko, A.V. Kosulin

Fabrication of human Wharton's jelly extra cellular matrix for tissue engineering

Abstract. *The development of tissue engineering is based on the use of the extracellular matrix as a construct to which cells migrate and attach for proliferation, differentiation, and long-term functioning. The preparation of the matrix is one of the most important tasks, since it must be non-immunogenic, have optimal mechanical properties, contain cell adhesion molecules and growth factors and degrade at the predicted time. The search for biomaterial for the manufacture of the matrix is limited by a number of circumstances. Tissue-specific for the matrix intravital biomaterial is limited, cadaveric is not acceptable due to age-related changes or diseases that reduce the regenerative capacity of tissues; synthetic materials lack cell adhesion molecules or are not degraded. The umbilical cord is an accessible homologous biomaterial of non-embryonic origin, preserving the features of the embryonic phenotype. The optimal method of decellularization of the Wharton jelly of the human umbilical cord in the manufacture of a full-component cell-free matrix is substantiated. Umbilical cord decellularization was carried out using a detergent method with a 0.05% sodium dodecyl sulfate solution for 24 hours. The quality of the decellularization was evaluated microscopically by staining with fluorescent dye and quantification of nucleic acids. The gentle method used to remove cells from the Wharton jelly tissue meets the existing criteria for the effectiveness of decellularization, since only single cells and a small amount of deoxyribonucleic acid remain in the processed biomaterial. The technique does not provide centrifugation at high speeds, in which glycosaminoglycans and proteoglycans are lost from the matrix, the enzymatic action that destroys fibrillar collagen structures, and non-physiological conditions of decellularization. The therapeutic success of tissue-engineering structures based on the extracellular matrix will depend not only on the bioactivity of the umbilical cord, but also on the safety of the composition, structure and mechanical characteristics of the matrix. Due to the availability and non-invasiveness of receiving from healthy young donors, provisional organs are an excellent source of homologous biomaterial for matrix production.*

Key words: biomaterials, extracellular matrix, human umbilical cord, Wharton, student, scaffold, hydrogel, decellularization, tissue engineering, regenerative medicine.

Контактный телефон: +7-981-724-46-51; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

М.О. Соколова¹, А.В. Комаров²,
А.А. Кокорина¹, Д.А. Шакун¹

Экспериментальное моделирование деформирующего остеоартроза коленного сустава на мелких грызунах

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Филиал № 2 425-го Военного госпиталя, Красноярск

Резюме. Представлены результаты экспериментальной работы по моделированию деформирующего остеоартроза коленного сустава на мелких грызунах. За патогенетическую основу данного процесса принято нарушение кровоснабжения и распределения физиологической нагрузки в суставе. Предложены варианты жесткой и нежесткой систем иммобилизации конечности. Приведены результаты морфофункциональной оценки, свидетельствующие о нарушении анатомо-гистологического строения метафиза, эпифиза и метаэпифиза бедренной и большеберцовой костей. Ведущая роль в процессе развития деформирующего остеоартроза коленного сустава принадлежит нарушению физиологического распределения динамической нагрузки на сустав, а наиболее уязвимыми при прогрессировании этого процесса оказываются субхондральные структуры. Нарушение регионарного кровообращения нижней конечности животного достигалось путем пересечения бедренной артерии. Иммобилизацию конечности осуществляли в течение 4 недель. Полученные результаты оценивали по выраженности изменений морфологического строения прооперированных суставов и рентгенографическому исследованию. Высокая митотическая активность клеточных элементов, выявленная в результате гистологического исследования у всех групп животных, свидетельствует о быстром формировании сосудистых коллатералей у крыс. Отмечено, что при нежесткой иммобилизации сустава гипсовой лонгетой происходит истончение хрящевой ткани суставной поверхности, в то время как субхондральные структуры изменяются незначительно. При жесткой иммобилизации сустава в аппарате внешней фиксации выявляются значительные изменения именно в строении субхондральных структур. У животных, подвергнутых двухнедельному сроку реабилитации после демонтажа аппарата внешней фиксации отмечена дальнейшая прогрессия патологического процесса. Таким образом, при жесткой иммобилизации конечности в эксперименте удалось получить стойкую деформацию сустава, соответствующую 3-й клинико-рентгенологической стадии остеоартроза.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, экспериментальная модель заболевания, клеточные технологии, субхондральные структуры, иммобилизация, аппарат внешней фиксации, коленный сустав, остеохондральные дефекты, тканеинженерные конструкции.

Введение. В конце 20-го столетия активно развивающиеся клеточные технологии подвели исследователей к осознанию возможности компенсации хондральных и остеохондральных дефектов посредством клеточной терапии и тканевой инженерии [24]. Первоначальные попытки в этой области включали восстановление только хрящевой или только костной ткани [22, 23]. В настоящее время уже предлагаются экспериментальные варианты биоинженерных каркасов, заселенных клетками, обладающими возможностью единовременного замещения различных типов тканей [12]. Так, были предложены конструкции со специфической архитектурой, способные замещать остеохондральные повреждения, принимая в костных тканях – костный, а в хрящевых – хрящевой фенотип [8, 21]. Подобные инновационные разработки нуждаются в особой тестовой работе, подразумевающей быструю оценку эффективности применения полученной конструкции, а значит, существует необходимость получения экспериментальных животных моделей заболевания, способных выступить тестовой площадкой для технологического процесса.

Экспериментальные испытания тканеинженерных конструкций для компенсации хондральных и остеохондральных дефектов суставов различного характера целесообразно проводить на животной модели заболевания, позволяющей помимо токсичности самой конструкции наиболее полно оценить эффективность ее применения. Одним из самых распространенных заболеваний сустава является деформирующий остеоартроз (ОА). ОА – это хроническое невоспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, имеющее необратимый характер, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и сопутствующим реактивным синовитом [13].

Клиницистами отмечается, что прогрессирование ОА протекает на фоне нарушений региональной гемодинамики и микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии [13]. Так как трофика суставного хряща, нарушение которой часто является начальной точкой развития ОА, осуществляется диффузным путем из капилляров синовиальной оболочки и прилегающей кости, во избежание распространения дегенеративного процесса необходима достаточная компрессионная нагрузка на сустав [6, 9].

При снижении буферной функции хряща дегенеративный процесс развивается наиболее интенсивно на участках суставной поверхности, испытывающих относительно большие нагрузки [3, 13]. Прогрессирование патологического процесса приводит к снижению амортизационных способностей хряща и прилежащих костных структур к динамическим нагрузкам. В субхондральной кости начинают формироваться зоны динамической перегрузки, вызывающие перераспределительные нарушения микроциркуляции, что способствует возникновению субхондрального остеосклероза, изменению кривизны суставных поверхностей и образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов [13, 17]. Следовательно, воссоздание патологического процесса заболевания на экспериментальной модели предполагает нарушение микроциркуляции на участке с нарушением трофики тканей, формирующих сустав, и нарушением физиологического распределения нагрузки на сустав, вызывающей изменения в анатомо-гистологическом строении хондральных и остеохондральных структур.

В это же время анализ многообразия вариантов создания биоинженерных хрящевых тканей для коррекции повреждений хряща подводит исследователей к необходимости применения оптимальной модели заболевания для лабораторных испытаний. Испытания, как правило, проводят на здоровых животных и затрагивают лишь суставные поверхности, в то время как наиболее распространенное заболевание – деформирующий ОА – в наиболее тяжелых случаях, приводит к деформации всей площади сустава и подлежащей кости. Процесс моделирования повреждения суставов, как правило, проводят на крупных животных [6]. Однако многообразие вариантов возможной экспериментальной терапии, включающих как клеточные технологии, так и различные варианты биоинженерных конструкций, требуют подходящих моделей для экспериментальных имплантаций тканеинженерных систем для быстрой и полной оценки эффективности реорганизации зоны имплантации такой системы *in vivo*. Использование и содержание крупных животных затратно и требует значительных усилий, в то время как наиболее просты и дешевы в содержании мелкие грызуны.

Цель исследования. Создание экспериментальной модели деформирующего остеоартроза коленного сустава на крысах с учетом патогенетической основы заболевания – нарушения трофики нижней конечности и нарушения динамической нагрузки на сустав с целью создания оптимальной модели для будущих пробных имплантаций тканеинженерных конструкций.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс породы «Вистар» (n=14): средний возраст – 4 месяца, средняя масса – около 300 грамм. Содержание и использование животных соответствовало правилам, принятым в учреждении, национальным законам и рекомендациям национального совета по исследованиям [15]. За основу создания модели остеоартроза коленного

сустава принята модель критической ишемии нижней конечности на крысе, наступающей спустя 20 суток после перевязки бедренной артерии (a. femoralis) [1].

Для снижения трофики хрящевой ткани коленного сустава бедренную артерию пересекали после наложения лигатур для нежёсткой иммобилизации сустава использовали гипсовую лонгетную повязку, для жесткой иммобилизации – стержневой аппарат внешней фиксации (АВФ). В качестве контроля использовали интактных крыс (n=5). Сравнивали срок иммобилизации суставов – 4 недели без периода реабилитации, 4 недели с периодом реабилитации в 2 недели (табл. 1).

Оперативное вмешательство проводили при соблюдении правил асептики и антисептики на левом

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных по группам

Группа			
Иммобилизация гипсовой лонгетой, пересечение a. femoralis, 4 недели, n=3	Иммобилизация в АВФ, пересечение a. femoralis, 4 недели, n=3	Иммобилизация в АВФ, пересечение a. femoralis, 4 недели, со сроком реабилитации 2 недели, n=3	Пересечение a. femoralis, 4 недели, n=3

коленном суставе. Пересечение бедренной артерии производили следующим образом: животного вводили в наркоз (золетил 100 фирмы «Virbac» (Франция) – 60 мг/кг), выполняли разрез параллельно и ниже паховой складки в области верхней трети внутренней поверхности бедра. Артерию выделяли с использованием операционного микроскопа «MJ 9200 Vet» фирмы «Meiji Techno» (Япония), на выделенную a. femoralis накладывали двойную лигатуру (Prolene 6/0), затем артерию рассекали между лигатурами поперечно для предупреждения потери лигатуры и кровотечения. Рану ушивали послойно (Prolene 3/0). Для группы нежёсткой иммобилизации непосредственно после операции накладывали гипс (бинт гипсовый клеевой на марлевой основе) на бедро и голень без фиксации голеностопного сустава. Для группы жесткой иммобилизации бедренную артерию пересекали описанным выше способом. Затем выполняли боковой разрез в области коленного сустава длиной 20 мм, тупо и остро обнажали метаэпифизы бедренной и большеберцовой костей. Визуализировали щель коленного сустава по передней поверхности. При помощи инъекционной иглы делали насечки в области дистального эпифиза бедренной кости, устанавливали по наружной поверхности 2 стержня диаметром 1,8 мм. В области проксимального метаэпифиза большеберцовой кости по наружной поверхности при помощи инъекционной иглы выполняли насечки и устанавливали 2 стержня. Стержни фиксировали в узле, соединяли между собой при помощи шарнира в положении сгибания коленного сустава 90 градусов (рис. 1). Рану послойно ушивали и накладывали асептическую повязку.

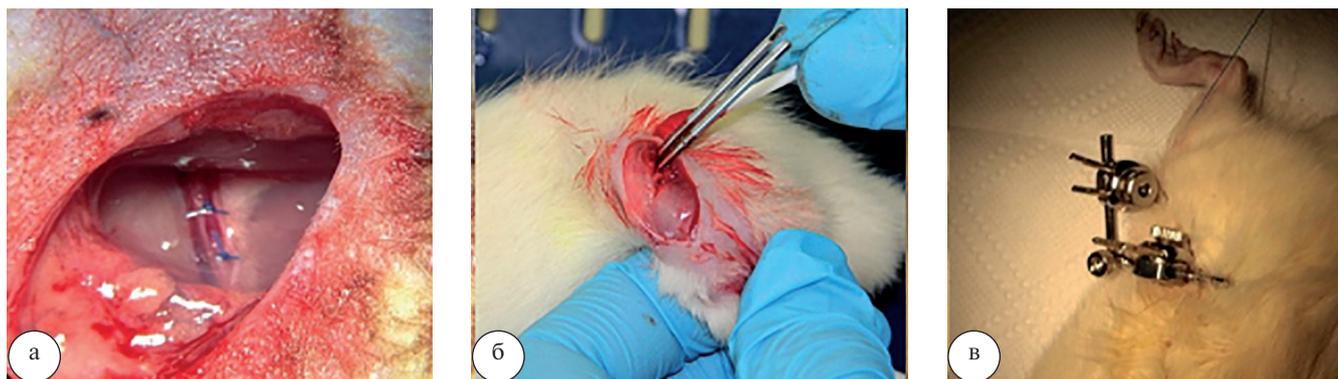


Рис. 1. Этапы операции: а – разрез параллельно и ниже паховой складки в области верхней трети внутренней поверхности бедра крысы, двойная лигатура на а. femoralis; б – боковой разрез в области коленного сустава, установка стержней АВФ в бедренную кость; в – конечность крысы, фиксированная в АВФ

Рентгенографические исследования проводили на аппарате «Siemens Multix Pro» в двух стандартных проекциях: переднезадняя (прямая) и боковая.

Для оценки местной и общей реакции прооперированной конечности за животными установили динамическое наблюдение. Местную реакцию оценивали по состоянию операционной раны, цвету кожи конечности, степени выраженности отека (отношение длины окружности поврежденной конечности к здоровой на уровне $\frac{1}{2}$ бедра), нарушению функции; общую реакцию – по внешнему виду и поведению животных (состояние волосяного покрова, двигательной активности, приему пищи и воды). Животных выводили из эксперимента летальной дозой наркоза посредством диэтилового эфира.

Суставы выделяли, оценивали макроскопически (форма, контур, цвет суставной поверхности, объем эпифизарной части кости). Для исследования в световом микроскопе отбирали прооперированные суставы с захватом 2–3 мм диафиза бедренной и большеберцовой костей, подвергали 3-суточной декальцинации раствором «СофтиДек» (Биовитрум), после чего рассекали продольно в саггитальной плоскости, затем производили стандартную гистологическую

обработку, окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону.

Результаты и их обсуждение. В течение наблюдения за животными в эксперименте отмечено появление спастической походки с характерным подволакиванием прооперированной конечности во всех группах. В момент снятия иммобилизирующего устройства (гипсовой повязки или АВФ) у всех животных наблюдалась комбинированная нестойкая контрактура сустава.

В группе животных с гипсовой иммобилизацией сустава (гипсовая лонгетная повязка) при макроскопическом исследовании отмечены истончение хрящевой ткани эпифизов бедренной кости и исчезновение нормальной белизны хряща. Суставы не деформированы, подвижны.

При микроскопическом исследовании отмечены высокая митотическая активность соединительно-тканых элементов и формирование гипертрофических экзогенных групп хондроцитов суставной поверхности, что говорит о хорошем кровоснабжении сустава. Выявлена гиперплазия ткани суставных поверхностей периферических зон за счет разрастания

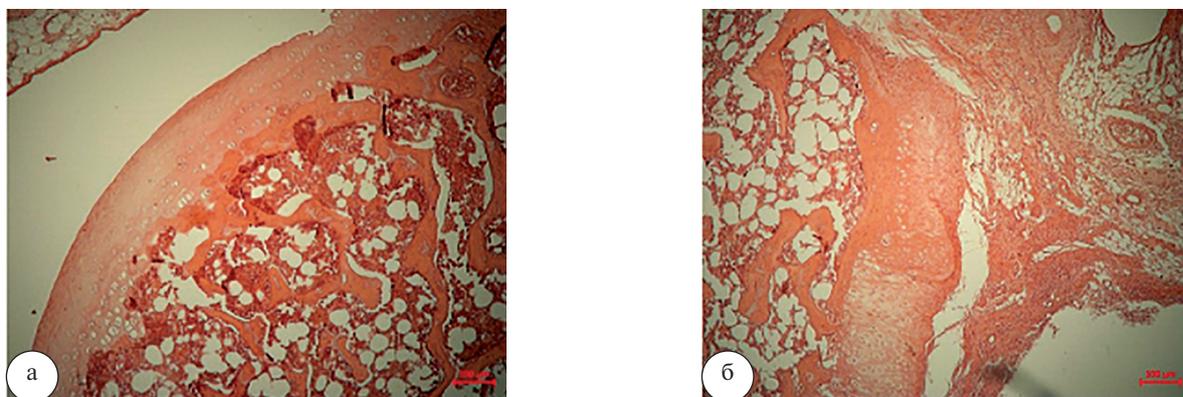


Рис. 2. Периферическая часть суставных поверхностей крысы: а – контроль, б – гипсовая иммобилизация, 4 недели, наблюдается разрастание соединительной ткани с периферии суставной поверхности.

Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 5$

соединительнотканых элементов, в центральной зоне отмечено наличие незначительных истончений с деформированной волнистой поверхностью (рис. 2). Также выявлено снижение высоты хрящевой ткани суставных поверхностей, увеличение толщины костных балок, формирующих эпифизарную часть кости, и увеличение высоты пролиферативной зоны (зона «монетных столбиков» и вакуольных клеток, таблица 2).

При рентгенографическом исследовании в группах животных с жесткой иммобилизацией (фиксацией в АВФ) через 4 недели определялись сужение суставной щели, остеопороз дистального метафиза бедра, очаговый остеосклероз субхондральной зоны, а также наличие краевых остеофитов (рис. 3).

Макроскопически на выделенных суставах отмечены нарушение физиологического положения суставных поверхностей, увеличение ширины эпифизарной части бедренной и большеберцовой кости, синюшно-красный цвет хряща (рис. 4).

При микроскопическом исследовании выявлены массивные повреждения анатомо-гистологического строения суставов. Отмечается формирование крупных костно-хрящевых выростов и гипертрофических изменений в хондроцитах на периферических, ранее ненагружаемых участках суставной поверхности, формирующих бугристую поверхность, что является маркерами ОА [15, 20]. Отмечаются множественные хаотичной формы очаги разрастания костно-хрящевых элементов – окостеневающих хондроцитов и гипертрофических хондроцитов с крупным ободком

цитоплазмы и крайне малым количеством внеклеточного матрикса вокруг клеток. Хрящевая ткань ранее нагружаемых поверхностей сустава истощена, отмечается врастание соединительной ткани в суставную полость с периферической зоны (рис. 5).

В части случаев были выявлены очаги нагноения в диафизах костей в месте врезания стержня аппарата фиксации, простимулировавшие естественную репарацию этой области с массивным разрастанием соединительной и гипертрофической хрящевой ткани. Отмечены гиперплазия соединительной ткани периферической зоны хряща и нарушение анатомо-гистологического строения эпифиза, физиса и метафиза. Также выявлено значительное увеличение толщины костных балок в эпифизарной части, значительное увеличение высоты пролиферативной части эпифиза кости, начало зарастания суставной щели соединительной тканью (см. табл. 2).

При двухнедельном сроке реабилитации после демонтажа АВФ в группе животных с жесткой иммобилизацией АВФ макроскопически суставы соответствовали группе без периода реабилитации. Однако при измерении показателей высоты анатомических зон, выделяемых в суставе, отмечено увеличение высоты хрящевой ткани суставной поверхности. Также выявлено разрушение субхондральных структур – врастание соединительной ткани в полость эпифиза и полное зарастание суставной щели. При этом отмечены снижение толщины костных балок эпифизарной части и снижение высоты пролиферативной части до

Таблица 2

Средние показатели высоты анатомических зон в прооперированных суставах, мкм

Группа животных	Высота хрящевой ткани суставной поверхности		Толщина костных балок в эпифизарной части кости	Высота пролиферативной части метаэпифиза
	бедренной кости	большеберцовой кости		
Контроль	494,5	254,10	121,71	296,96
Гипсовая повязка, 4 недели	303,5	223,75	185,44	502,72
АВФ, 4 недели	492,28	242,99	197,5	436,77
АВФ, 4 недели, 2 недели реабилитации	510,29	310,58	191,5	266,52

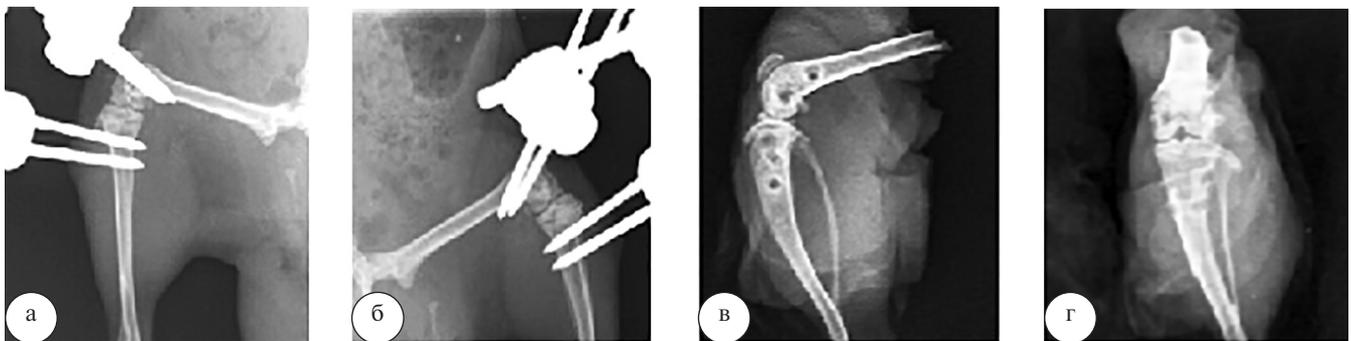


Рис. 3. Рентгенограммы коленного сустава крысы: а, б – непосредственно после иммобилизации сустава в АВФ; в, г – после демонтажа АВФ, рентгенологические признаки деформирующего артроза

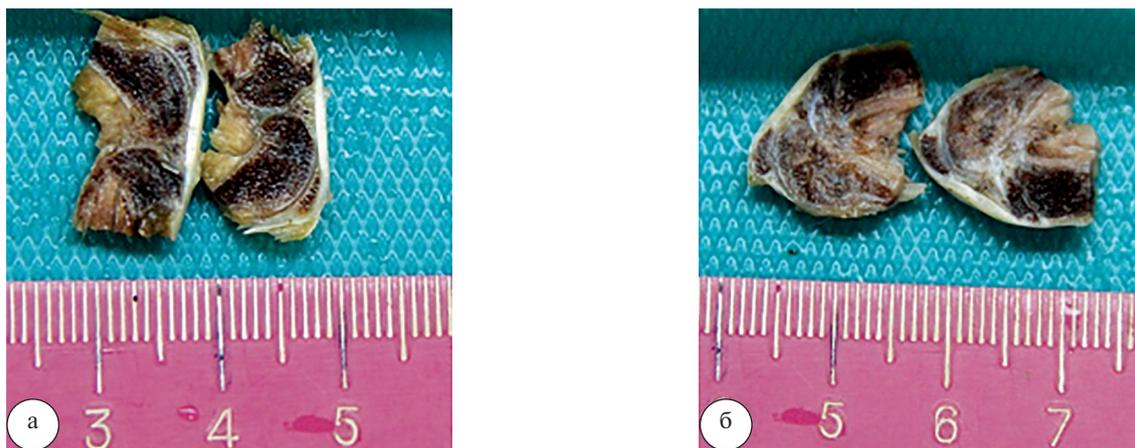


Рис. 4. Продольный разрез декальцированного сустава крысы, а – контроль, б – жесткая иммобилизация АВФ с двухнедельной реабилитацией, нестойкая контрактура коленного сустава

нормы по сравнению с показателями животных группы АВФ без срока реабилитации (см. табл. 2).

Таким образом, во всех группах животных выявлено нарушение анатомо-гистологического строения сустава, наименее выраженное при гипсовой иммобилизации и наиболее – при иммобилизации сустава в АВФ. Признаки ишемического повреждения сустава после выведения животных из эксперимента отсутствовали. Хотя исследователями отмечается, что структурные нарушения тазобедренных и коленных суставов при ОА связаны с изменениями различных звеньев регионарного кровообращения нижних конечностей (магистральный артериальный кровоток, терминальный артериальный кровоток, система микроциркуляции, венозный отток) [10], митотическая активность соединительнотканых и костно-хрящевых элементов в этом исследовании говорит о хорошем кровоснабжении сустава и быстром формировании сосудистых коллатералей после пересечения бедренной артерии.

Дегенеративно-дистрофические процессы в группе нежесткой гипсовой фиксации проявлены в истончении хрящевой ткани суставных поверхностей без выраженного нарушения структуры подлежащих тканей и смещении физиологического положения

суставных поверхностей друг относительно друга. В то время как в группе фиксации в АВФ выявлены массивные нарушения анатомо-гистологического строения суставных костей, затрагивающие эпифиз, фюзис и метафиз костей, формирующих сустав, с отчетливой гипертрофией эпифизарной части, что согласно литературным данным является морфологическим признаком ОА [13].

В принятой классификации Н.С. Косинской [5] выделяется 3 клинично-рентгенологические стадии артроза: 1 стадия – незначительное ограничение движений, неравномерное сужение суставной щели, легкое заострение краев суставных поверхностей (начальные остеофиты); 2 стадия – ограничение подвижности в суставе, грубый хруст при движениях, выраженное сужение суставной щели в 2–3 раза по сравнению с нормой, значительные остеофиты, субхондральный остеосклероз; 3 стадия – деформация сустава, ограничения его подвижности, полное отсутствие суставной щели, деформация и уплотнения суставных поверхностей эпифизов, суставные «мыши», субхондральные кисты [4]. Помимо остеопороза дистального метафиза бедра, очагового остеосклероза субхондральной зоны и наличия краевых остеофитов во всех случаях иммобилиза-

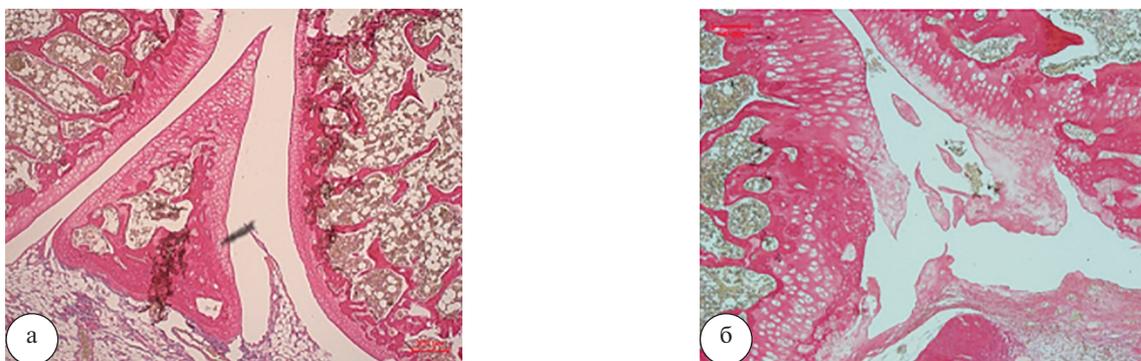


Рис. 5. Суставные поверхности коленного сустава крысы: а – контрольный сустав, ув. $\times 5$; б – сустав, иммобилизованный в АВФ в течение 4 недель, ув. $\times 10$. Окрашивание по Ван-Гизону

ции в АВФ отмечаются участки плотного смыкания суставных поверхностей, а также врастание клеток фибробластной морфологии, предполагающих развитие фиброза на участке, вплоть до тотального зарастания суставной полости соединительной тканью. В группе животных в АВФ, подвергнутых двухнедельному сроку реабилитации, выявлено дальнейшее развитие дегенеративного процесса, что указывает на необратимый и прогрессирующий характер приобретенной патологии. Это можно объяснить случаями возникновения ОА вслед за прямой одиночной травмой, со временем переставшего прогрессировать, если функциональная нагрузка соответствующего сустава оказывается в достаточной степени ограниченной [5]. Таким образом, после демонтажа АВФ увеличение нагрузки на оперированный сустав вызвало усиление ОА. Заметим, что при установке стержней АВФ внутрь кости создается дополнительная травмирующая нагрузка, запуская естественные процессы регенерации, так как именно момент травматизации кости является спусковым механизмом начала репаративной регенерации костной ткани [2, 19]. В группе животных с АВФ соотношение различных видов тканей в регенерате – костной, оссифицированного хряща и соединительной ткани – было различным в каждом случае. К тому же при наружной фиксации сустава рана в месте врезания стержней АВФ сообщалась с внешней средой, создавая опасность инфицирования (в 30% случаев в мягких тканях прооперированной конечности были сформированы очаги нагноения), что также является стимулом к естественной регенерации [7, 11]. С учетом результатов морфофункциональной оценки прооперированных суставов смещение физиологического положения суставных поверхностей друг относительно друга и вызванное этим перераспределение динамической нагрузки инициировали смену ранее нагружаемых участков суставной поверхности на ненагружаемые, что в свою очередь вызвало деформацию анатомо-гистологического строения эпифиза, физиса и метафиза формирующих сустав костей [13, 14].

Таким образом, животные с гипсовой иммобилизацией сустава имеют первую клинко-рентгенологическую стадию артроза, животные с иммобилизацией АВФ – третью стадию [5].

Выводы

1. Ведущая роль в патологическом процессе развития деформирующего остеоартроза коленного сустава принадлежит нарушению физиологического распределения динамической нагрузки на сустав, а наиболее уязвимыми при прогрессировании этого процесса оказываются субхондральные структуры.

2. Дегенеративно-дистрофические изменения, выявленные в группе иммобилизации конечности в АВФ без и со сроком реабилитации, соответствуют 3-й клинко-рентгенологической стадии ОА, в группе гипсовой иммобилизации – 1-й стадии.

3. При помощи жесткой иммобилизации конечности в АВФ у экспериментальных животных удалось получить стойкую деформацию суставов, обусловленную изменениями костных и хрящевых структур, что соответствует 3-й клинко-рентгенологической стадии ОА, делающую ее пригодной для экспериментальных имплантаций костно-хрящевых биоинженерных конструкций, предназначенных для компенсации остеохондральных дефектов.

Литература

- Белевитин, А.Б. Использование аутологических стволовых клеток для стимуляции ангиогенеза при критической ишемии конечностей / А.Б. Белевитин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 3 (23). – С. 176–179.
- Волотовский, А.И. Регенерация костной ткани в норме и при патологии: метод. рекомендации / А.И. Волотовский, Е.Р. Макаревич, В.Э. Чирак. – Минск: БГМУ, 2010. – 24 с.
- Захаров, К.И. Биохевиоральная терапия и цитофлавины в лечении деформирующего коксартроза у пожилых и старческого возраста / К.И. Захаров // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 5. – С. 816–821.
- Корнилов, Н.Н. Гонартроз и сходные с ним клинические состояния. Клинические рекомендации / Н.Н. Корнилов // Всеросс. конф. «Вреденские чтения», 2013. – 31 с.
- Косинская, Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата (клиническая диагностика и экспертиза трудоспособности) / Н.С. Косинская. – Л.: Медгиз, 1961. – 245 с.
- Макушин, В.Д. Экспериментальное моделирование остеоартроза коленного сустава у собак. / В.Д. Макушин [и др.] // Биомедицина. – 2012. – № 3. – С. 108–115.
- Мухин, Н.А. Внутренние болезни / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, А.И. Мартынов. – М.: Гэотар-Медиа. – Т.1. – 2004. – 648 с.
- Пелешок, С.А. Основные направления создания искусственного хряща / С.А. Пелешок [и др.] // Клин. патофизиол. – 2018. – № 1 (24). – С. 29–38.
- Советников, Н.Н. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности / Н.Н. Советников [и др.] // Клин. практ. – 2013. – № 1. – С. 52–66.
- Соколова, Т.В. Роль гемодинамических факторов в формировании остеоартроза коленных и тазобедренных суставов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Соколова. – Ярославль: ЯГМА, 1999. – 27 с.
- Струков, А.И. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: Литтерра, 2010. – 848 с.
- Хоминец, В.В. Результаты ортотопической имплантации тканеинженерного эквивалента костной ткани на основе полилактидного матрикса и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / В.В. Хоминец [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 105–112.
- Цурко, В.В. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение / В.В. Цурко [и др.] // Лечащий врач. – 2000. – № 11. – С. 6.
- Arden, N. Atlas of osteoarthritis. Second edition / N. Arden [et al.] // Springer Healthcare, a part of Springer Nature. – 2018. – 112 p.
- Davatchi, F. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients / F. Davatchi [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2016. – № 19. – P. 219–225.
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes from 18 march 1986 / EST № 123 // Strasbourg, 1986. – P. 13.
- Goldring, S.R. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis / S.R. Goldring [et al.] // Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. – 2006. – № 6 (4). – P. 376–378.

18. Gürer, B. A novel strategy for cartilage tissue engineering: Collagenase-loaded cryogel scaffolds in a sheep model / B. Gürer [et al.] // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2018. – № 67. – P. 1–34.
19. Jagodzinski, M. General principles for the regeneration of bone and cartilage / M. Jagodzinski [et al.] // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. – 2013. – № 130. – P. 69–88.
20. Jo, C.H. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial / C.H. Jo [et al.] // Stem Cells. – 2014. – № 32. – P. 1254–1266.
21. Lin, T.-H. Osteochondral Tissue Regeneration Using a Tyramine-Modified Bilayered PLGA Scaffold Combined with Articular Chondrocytes in a Porcine Model / T.-H. Lin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – № 20. – P. 326.
22. Moran, C.J. Restoration of Articular Cartilage / C.J. Moran [et al.] // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2014. – № 96 (4). – P. 336–344.
23. Shimomura, K. Next Generation Mesenchymal Stem Cell (MSC) – Based Cartilage Repair Using Scaffold-Free Tissue Engineered Constructs Generated with Synovial Mesenchymal Stem Cells / K. Shimomura [et al.] // Cartilage. – 2015. – № 6 (2). – P. 13–29.
24. Stockwell, R.A. Chondrocytes / R.A. Stockwell // Journal of clinical Pathology. – 1978. – № 12. – P. 7–13.

M.O. Sokolova, A.V. Komarov, A.A. Kokorina, D.A. Shakun

Experimental modeling of deforming osteoarthrosis of the knee in small rodents

Abstract. The results of experimental work on modeling deforming osteoarthrosis of the knee joint in small rodents are presented. The pathogenetic basis of this process is a violation of the blood supply and the distribution of physiological load in the joint. Variants of rigid and non-rigid limb immobilization systems are proposed. The results of morphofunctional assessment are given, indicating a violation of the anatomical and histological structure of the metaphysis, pineal gland and metaepiphysis of the femur and tibia. The leading role in the development of deforming osteoarthritis of the knee belongs to the violation of the physiological distribution of the dynamic load on the joint, and the most vulnerable to the progression of this process are subchondral structures. Violation of regional blood circulation of the lower limb of the animal was achieved by crossing the femoral artery. Limb immobilization was carried out for 4 weeks. The results were evaluated by the severity of changes in the morphological structure of the operated joints and radiographic examination. The high mitotic activity of cellular elements, revealed as a result of histological examination in all groups of animals, indicates the rapid formation of vascular collaterals in rats. It was noted that with non-rigid immobilization of the joint with a plaster cast, the cartilaginous tissue of the articular surface becomes thinner, while the subchondral structures change slightly. With severe immobilization of the joint in the external fixation apparatus, significant changes are revealed precisely in the structure of subchondral structures. In animals subjected to a two-week rehabilitation period after dismantling the external fixation apparatus, a further progression of the pathological process was noted. Thus, with severe immobilization of the limb in the experiment, it was possible to obtain a stable joint deformation corresponding to the 3rd clinical and radiological stage of osteoarthritis.

Key words: deforming osteoarthrosis, experimental model of the disease, cell technology, subchondral structures, immobilization, external fixation apparatus, knee joint, osteochondral defects, tissue-engineering structures.

Контактный телефон: +7-911-821-32-23, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.Ф. Смирнова¹, И.О. Гаврилюк¹, О.И. Александрова²,
А.С. Васильев¹, Т.В. Машель^{2,3}, С.В. Чурашов¹,
В.Ф. Черныш¹, М.И. Блинова², А.Н. Куликов¹

Исследование биодegradации термополимеризующегося коллагенового геля

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается возможность биодegradации термополимеризующегося коллагенового геля (без культивируемых стволовых клеток) в различных концентрациях. В эксперименте неполимеризованный коллагеновый гель вводился в конъюнктивальную полость при предварительной блефарорафии. Полимеризованный коллагеновый гель получали путем инкубации термополимеризующегося коллагенового геля при 37°C в течение 30 мин до полной полимеризации, затем гель укладывался на глазную поверхность и фиксировался путем блефарорафии. Биодegradацию коллагенового геля оценивали на 1-й и 4-й ч после операции. Критерии оценки – визуально по изменению объема тампонирующей конъюнктивальной полости, просачиванию жидкости через межшовные промежутки, а также через 12 ч после операции по оставшемуся в конъюнктивальной полости объему коллагенового геля (после снятия блефарорафических швов). Выявлено, что биодegradация термополимеризующегося коллагенового геля осуществляется по механизму его дегидратации независимо от состояния имплантированного геля (неполимеризованный/полимеризованный). При этом объем дегидратированного коллагенового каркаса прямо пропорционален его концентрации. Для увеличения времени биодegradации термополимеризующегося коллагенового геля целесообразна разработка способа удержания жидкости внутри коллагенового каркаса.

Ключевые слова: реконструктивная хирургия, коллагеновый скаффолд, биодegradация, ожоги, лимбальная недостаточность, роговица, блефарорафия, стволовые клетки, регенерация, глазная поверхность.

Введение. На сегодняшний день одним из актуальных направлений развития отечественной офтальмологии представляется реконструктивная хирургия глазной поверхности, результатом которой является зрительная реабилитация пациентов, в том числе с тотальными сосудистыми помутнениями [1]. Перспективные для достижения такого результата способы основаны на восстановлении нормального эпителиального покрова глазной поверхности [2]. Для этого в мировой офтальмологии с успехом применяется трансплантация культивированных эпителиальных стволовых клеток: лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК) и стволовых клеток эпителия полости рта [2-4]. Такая трансплантация осуществляется на различных подложках-носителях клеток. В качестве последних особого внимания заслуживает скаффолд, изготовленный из термополимеризующегося коллагенового геля [5]. Ввиду своих физико-химических свойств он позволяет культивировать стволовые клетки в 3D-условиях. Однако существенным его минусом является быстрая биодegradация, несмотря на длительное сохранение в *in vitro* условиях. Так, в проведенном ранее исследовании было установлено, что полимеризованный коллагеновый скаффолд (с концентрацией 2 мг/мл), заселенный культивируемыми ЛЭСК и трансплантированный на роговичную поверхность, биодegradирует в течение 3 суток [3].

Этого, как оказалось, недостаточно для приживания культивированных стволовых клеток. Поэтому создание депо культивированных клеток, достаточного для восстановления эпителия роговичного фенотипа, становится возможным только после повторной трансплантации ЛЭСК на данном скаффолде. В связи с этим представляется перспективной разработка более устойчивого к биодegradации в *in vitro* условиях носителя культивированных эпителиальных стволовых клеток (СК) на основе коллагена.

Цель исследования. Определить время биодegradации термополимеризующегося коллагенового геля без культивируемых стволовых клеток в различных концентрациях.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 15 половозрелых кроликах (30 глаз) породы шиншилла массой 2,5–3,5 кг. Для достижения поставленной цели в эксперименте изучалась биодegradация термополимеризующегося коллагенового геля в концентрациях 2, 3, 4 мг/мл в неполимеризованном (полимеризующегося в условиях *in vivo*) и полимеризованном (в условиях *in vitro*) состояниях. Объем вводимого в конъюнктивальную полость коллагенового геля составлял 3,5–4,5 мл, что соответствует объему конъюнктивальной полости кролика. Для этого глаза

были разделены на две группы по 15 глаз в каждой. В 1-ю группу вошли правые глаза животных, на которых предварительно выполняли временную блефарорафию с герметизирующей целью, после чего в конъюнктивальную полость при помощи инсулинового шприца имплантировали неполимеризованный коллагеновый гель в концентрациях 2 мг/мл (1-я подгруппа, 5 глаз), 3 мг/мл (2-я подгруппа, 5 глаз) и 4 мг/мл (3-я подгруппа, 5 глаз). Во 2-ю группу вошли левые глаза животных, в конъюнктивальную полость которых имплантировали предварительно полимеризованный в условиях *in vitro* коллагеновый гель в концентрациях 2 мг/мл (4-я подгруппа, 5 глаз), 3 мг/мл (5-я подгруппа, 5 глаз) и 4 мг/мл (6-я подгруппа, 5 глаз) с последующим выполнением временной блефарорафии с герметизирующей целью.

Все оперативные вмешательства выполняли под местной инфильтрационной (2% раствором лидокаина) и инстилляционной (0,5% раствором алкаина) анестезией.

Для приготовления термополимеризующегося коллагенового геля использовали препарат «Коллаген I типа желирующий», являющийся раствором интактного нативного коллагена I типа. Препарат был получен в Институте цитологии Российской академии наук (Санкт-Петербург) в процессе кислотной экстракции из сухожилий крысиного хвоста. Для приготовления геля

смешивали «Коллаген I типа желирующий», концентрированную (10х) среду 199 фирмы «Gibco» (Соединенные Штаты Америки – США) и стерильный 0,34 N раствор NaOH фирмы «Sigma» (США). Конечная концентрация коллагена достигала 2, 3 и 4 мг/мл и транспортировалась в клинику офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в условиях гипотермии (при 2–4°C) в неполимеризованном состоянии.

Для полимеризации полученного геля в условиях *in vitro* использовали чашки Петри диаметром 30 мм, в которые помещали термополимеризующийся коллагеновый гель и инкубировали его при 37°C в течение 30 мин до полной полимеризации. Конечная концентрация коллагена достигала 2, 3 и 4 мг/мл и транспортировалась в клинику офтальмологии ВМА в полимеризованном состоянии.

Техника выполнения операции по имплантации неполимеризованного коллагенового геля основана на введении его через инсулиновый шприц (без канюли) в предварительно герметизированную конъюнктивальную полость (рис. 1).

Техника выполнения операции по имплантации полимеризованного коллагенового геля основана на помещении его в конъюнктивальную полость с последующим наложением герметизирующей блефарорафии (рис. 2).



Рис. 1. Техника выполнения операции по имплантации неполимеризованного коллагенового геля: а – наложение блефарорафических швов; б - герметизирующая блефарорафия; в – введение неполимеризованного коллагенового геля в конъюнктивальную полость



Рис. 2. Техника выполнения операции по имплантации полимеризованного коллагенового геля: а – укладка полимеризованного коллагенового геля на глазную поверхность; б – гель расправлен по глазной поверхности; в – герметизирующая блефарорафия

Биодеградацию коллагенового геля на 1-й и 4-й ч после операции оценивали визуально по изменению объема тампонирующей конъюнктивальной полости и просачиванию жидкости через межшовные промежутки, а также через 12 ч после операции по оставшемуся в конъюнктивальной полости объему коллагенового геля (после снятия блефарорафических швов).

Результаты и их обсуждение. Через 1 час после операции объемы тампонируемых конъюнктивальных полостей во всех подгруппах были одинаковы, веки при пальпации плотноэластической консистенции, герметичны, просачивания жидкости через межшовные промежутки не наблюдалось.

На 4-м ч после операции в 1-й группе на всех глазах отмечалось уменьшение объема тампонирующей конъюнктивальной полости, наблюдалось просачивание жидкости через блефарорафические швы. При этом веки теряли упругость, при пальпации имели мягкоэластическую консистенцию. Вместе с тем во 2-й группе на всех глазах веки оставались плотноэластической консистенции, были герметичны, не имели признаков просачивания жидкости через межшовные промежутки.

Спустя 12 ч во всех группах имело место уменьшение объема тампонирующей конъюнктивальной полости. Поэтому для оценки биодеградации коллагенового геля ревизия конъюнктивальных полостей была выполнена после снятия блефарорафических швов.

Оказалось, что в 1-й и 2-й подгруппах 1-й группы коллагеновый гель полностью биодеградировал. При этом в 3-й подгруппе определялась частичная деградация имплантированного геля. В конъюнктивальных полостях глаз этой подгруппы обнаруживался обезвоженный коллагеновый каркас, что свидетельствует о биодеградации, протекающей преимущественно по механизму дегидратации (рис. 3).

Во 2-й группе биодеградация полимеризованного в условиях *in vitro* коллагенового геля также происходила по механизму потери жидкости. Во всех подгруппах в конъюнктивальных полостях обнаруживался дегидратированный коллагеновый каркас, объем которого коррелировал с концентрацией исходного имплантированного геля (рис. 4).

Выводы

1. Биодеградация термополимеризующегося коллагенового геля независимо от состояния имплантированного геля (неполимеризованный/поли-



Рис. 3. Биодеградация неполимеризованного коллагенового геля (1-я группа): а – 1-я подгруппа (2 мг/мл); б – 2-я подгруппа (3 мг/мл); в – 3-я подгруппа (4 мг/мл). Белой стрелкой показан дегидратированный коллагеновый каркас

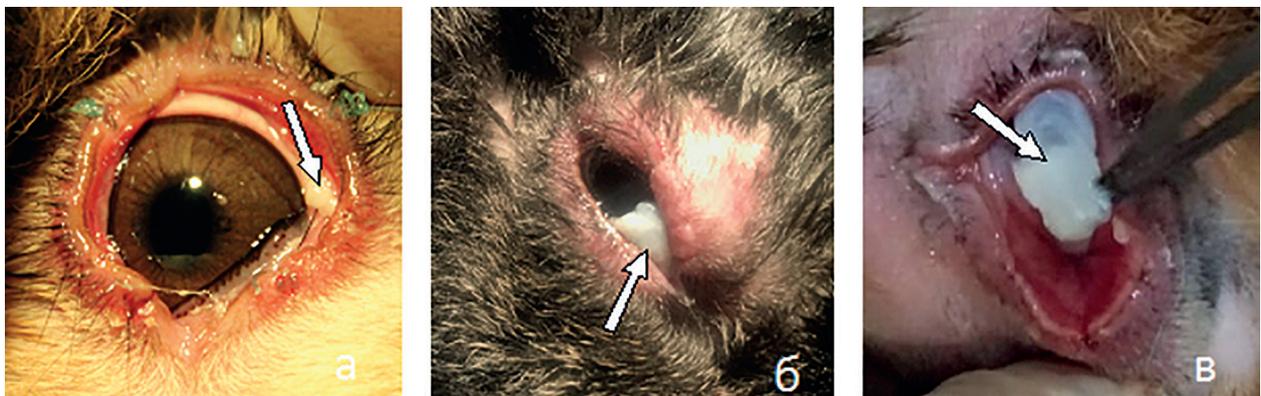


Рис. 4. Биодеградация полимеризованного коллагенового геля (2-я группа): а – 4-я подгруппа (2 мг/мл); б – 5-я подгруппа (3 мг/мл); в – 6-я подгруппа (4 мг/мл). Белой стрелкой показаны дегидратированные коллагеновые каркасы

меризованный) осуществляется по механизму его дегидратации.

2. Объем дегидратированного коллагенового каркаса, обнаруженного через 12 ч после имплантации термополимеризующегося коллагенового геля, прямо пропорционален его концентрации.

3. Для увеличения времени биodeградации термополимеризующегося коллагенового геля целесообразна разработка способа удержания жидкости внутри коллагенового каркаса.

Литература

1. Безушко, А.В. Исследование возможности применения культивированных аутологичных лимбальных эпителиальных стволовых клеток на коллагеновом скаффолде для устранения лимбальной недостаточности в эксперименте / А.В. Безушко [и др.] // *Практ. мед.* – 2017. – Т. 2, № 110. – С. 32–37.
2. Гаврилюк, И.О. К вопросу о заборе, выделении и культивировании стволовых клеток эпителия слизистой полости рта / И.О. Гаврилюк [и др.] // *Соврем. технол. в офтальмол.* – 2018. – № 4. – С. 60–63.
3. Горбачев, Д.С. Особенности реконструктивной хирургии вспомогательных органов глаза при боевых повреждениях органа зрения / Д.С. Горбачев [и др.] // *Соврем. технол. в офтальмол.* – 2016. – № 3. – С. 99–101.
4. Дубовиков, А.С. Лимбальная недостаточность: этиология, патогенез, принципы и перспективы хирургического лечения / А.С. Дубовиков [и др.] // *Росс. офтальм. журн.* – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 103–111.
5. Nakamura, T. Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering / T. Nakamura [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2016. – Vol. 5. – P. 187–207.

V.F. Smirnova, I.O. Gavriilyuk, O.I. Aleksandrova, A.S. Vasiliev,
T.V. Mashel, S.V. Churashov, V.F. Chernysh, M.I. Blinova, A.N. Kulikov

The study of biodegradation of thermo-polymerized collagen gels

Abstract. *The possibility of biodegradation of thermopolymerizable collagen gel (without cultured stem cells) in various concentrations is considered. In an experiment, an unpolymerized collagen gel was injected into the conjunctival cavity during preliminary blepharography. A polymerized collagen gel was obtained by incubating a thermopolymerizing collagen gel at 37°C for 30 min until complete polymerization, then the gel was placed on the ocular surface and fixed by blepharography. Collagen gel biodegradation was evaluated at the 1st and 4th hours after surgery. Evaluation criteria: visually by the change in the volume of the plugged conjunctival cavity, leakage of fluid through the intershoot spaces, and also 12 hours after the operation according to the volume of collagen gel remaining in the conjunctival cavity (after removal of blepharographic sutures). It was revealed that biodegradation of thermally polarizable collagen gel is carried out by the mechanism of its dehydration regardless of the state of the implanted gel (unpolymerized/polymerized). The volume of the dehydrated collagen framework is directly proportional to its concentration. To increase the biodegradation time of a thermopolarizable collagen gel, it is advisable to develop a method for retaining fluid inside the collagen frame.*

Key words: *reconstructive surgery, collagen scaffold, biodegradation, burns, limbal deficiency, corneal, blepharography, stem cells, regeneration, eye surface.*

Контактный телефон: 8-911-029-93-81; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

И.М. Улюкин¹, А.В. Березовский¹, Е.С. Орлова¹, Н.В. Павлова²

Готовность к пониманию и сотрудничеству людей иных конфессий и взглядов с мужчинами молодого возраста в различных этноязыковых группах

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Одесская национальная академия пищевых технологий, Одесса

Резюме. В настоящее время представители различных культурных традиций, принципов жизнеустройства вынуждены делить одно географическое пространство. Это сближение, как показывает реальный поведенческий опыт, не всегда протекает мирно и спокойно. Межэтническая (межкультурная) напряженность, вплоть до открытой конфронтации, этноцентризм, ксенофобия – все это свидетельствует о серьезных проблемах в современных общественных отношениях. Изучены показатели толерантности у 129 практически здоровых мужчин молодого возраста (средний возраст – $22,98 \pm 1,92$ года) различных этноязыковых групп с применением опросника «Индекс толерантности», определяющего как общее отношение к окружающему миру и другим людям, так и социальные установки в различных сферах взаимодействия, где проявляются толерантность и интолерантность человека (этническая толерантность, социальная толерантность, толерантность как черта личности). Показан средний уровень общей толерантности во всех группах, что отражает адекватный подход к отбору кандидатов на обучение. Выявленные достоверные различия показателя общей толерантности между некоторыми группами обусловлены психологическими различиями, продиктованными этнокультурной несхожестью и индивидуальным, зависящим от воспитания и образования социологическим подходом к возникающим проблемам. Показатели этнической толерантности, социальной толерантности и толерантности как черты личности также имеют средний характер, так как все обследованные лица имели примерно одинаковый социальный статус. Сочетание у человека как толерантных, так и интолерантных черт, проявляющихся в зависимости от социальных ситуаций, необходимо учитывать в ходе учебно-воспитательного процесса.

Ключевые слова: мужчины молодого возраста, толерантность, установки личности, сознательное действие, взаимопонимание, актуализация конфликта, этноязыковые группы, психодиагностика.

Введение. На сегодняшний день представители различных культурных традиций, принципов жизнеустройства вынуждены делить одно географическое пространство, что иногда сопровождается межэтнической (межкультурной) напряженностью, этноцентризмом, ксенофобией, свидетельствующими о серьезных проблемах в современных общественных отношениях [12].

Психология личности в настоящее время выделяет четыре основных аспекта исследования толерантности: 1) толерантность как психологическая устойчивость; 2) толерантность как система позитивных установок; 3) толерантность как совокупность индивидуальных качеств; 4) толерантность как система личностных и групповых ценностей [7].

Считается, что «чужой», воспринимаемый толерантно, никогда не сможет стать «своим», так как его уважают как «чужого» и предполагают за ним равенство прав как за «чужим», а толерантность лишь притупляет или приостанавливает взаимоуничтожение противостоящих начал [9]. На этом основании выделяют два аспекта толерантности: 1) внешняя толерантность (к другим) – убеждение, что другие люди могут иметь свою позицию, способны видеть вещи с иных точек зрения; 2) внутренняя толерантность (как гибкость, как отношение к неопределенности, риску, стрессу) – способность к принятию решений и размышлению над проблемой, даже если не известны все факты и возможные последствия» [4].

Толерантность важна с той точки зрения, что в обществе происходит процесс образования многона-

циональных коллективов (в том числе при обучении в вузах), на этом фоне наблюдается сложный процесс адаптации людей, требующий корреляции поведения личности в соответствии с традициями и привычками многонационального микросоциума. В настоящее время рассматривается следующая схема динамики межкультурной адаптации студентов вузов [5].

1. Этап вхождения характерен для студентов первого года обучения и предполагает знакомство со спецификой процесса обучения, погружения в процесс получения новых знаний (когнитивный компонент межкультурной компетентности); результатом прохождения данного этапа являются высокие показатели межкультурной компетентности.

2. Этап «культурного шока» может проявляться у студентов второго года обучения, что сопровождается осмыслением получаемых знаний, возможностью сформировать собственное отношение к специфичности изучаемого материала, а также выявить возникающие противоречия (эмоциональный компонент межкультурной компетентности); результатом прохождения второго этапа является снижение показателей межкультурной компетентности.

3. Этап освоения (погружения) характерен для студентов третьего года обучения и предполагает возможность реализации полученных этнокультурных знаний в практической деятельности (проекты, стажировки, конференции); здесь важное значение имеет успешность/неуспешность прохождения предыдущих этапов,

исходя из которых результатом прохождения данного этапа является снижение, стабилизация или увеличение положительной динамики показателей межкультурной компетентности (мотивационно-ценностный компонент межкультурной компетентности).

4. Этап адаптации характерен для студентов четвертого года обучения и предполагает реализацию полученных этнокультурных знаний, умений и навыков в практической деятельности в виде проектов, выполнения выпускных квалификационных работ (поведенческий компонент межкультурной компетентности); результатом прохождения данного этапа является закрепление динамики показателей межкультурной компетентности, полученной на предыдущем этапе.

Следовательно, важную роль в адаптации играет экзистенция как специфически человеческий способ бытия, основной характеристикой которого является свобода выбора, то есть такой способ бытия человека, когда он постоянно находится в ситуации, которая запрашивает его «Как человеку быть в этой ситуации человеком?» [11]. Полагают также, что уровень самореализации личности в значительной степени коррелирует с уровнем выраженности нормальной этнической идентичности индивида, обуславливающим проявление этнической толерантности [1, 2].

Цель исследования. Анализ толерантности у молодых людей различных этноязыковых групп для своевременного выявления индивидуально-психологических особенностей и возможной психокоррекции с целью эффективного обучения в ходе их образовательного процесса.

Материалы и методы. У 129 практически здоровых мужчин молодого возраста (средний возраст – $22,98 \pm 1,92$ года) различных этноязыковых групп с помощью опросника «Индекс толерантности» [7] исследовали общее отношение к окружающему миру и другим людям, а также социальные установки в различных сферах взаимодействия, где проявляются толерантность и интолерантность человека.

Для количественного анализа результатов опроса подсчитывали общую толерантность (ОТ) без деления на субшкалы. Индивидуальную (групповую) оценку выявленного уровня толерантности осуществляли по количеству баллов:

- от 22 до 60 баллов – низкий уровень толерантности, свидетельствующий о наличии у человека выраженных интолерантных установок по отношению к окружающему миру и людям;

- от 61 балла до 99 баллов – средний уровень толерантности, свидетельствующий о наличии у человека сочетания как толерантных, так и интолерантных черт, проявляющихся в зависимости от социальных ситуаций;

- от 100 до 132 баллов – высокий уровень толерантности; представители этой группы обладают выраженными чертами толерантной личности. В то же время необходимо понимать, что результаты, приближающиеся к верхней границе (больше 115 баллов), могут свидетельствовать о размывании у человека «границ

толерантности», связанных, к примеру, с психологическим инфантилизмом, тенденциями к попустительству, снисходительности или безразличию; кроме того, такие люди могут демонстрировать высокую степень социальной желательности (особенно, если они имеют представление о взглядах исследователя и целях исследования).

Для качественного анализа аспектов толерантности полученные результаты необходимо разделить на субшкалы:

А. Субшкала «этническая толерантность» (ЭТ) выявляет отношение человека к представителям других этнических групп и установки в сфере межкультурного взаимодействия: до 19 баллов – низкий уровень, от 20 баллов до 31 балла – средний уровень, 32 и более баллов – высокий уровень ЭТ.

Б. Субшкала «социальная толерантность» (СТ) позволяет исследовать толерантные и интолерантные проявления в отношении различных социальных групп (меньшинств, преступников, психически больных людей), а также изучать установки личности по отношению к некоторым социальным процессам: до 22 баллов – низкий уровень, от 23 до 36 баллов – средний уровень, 37 и более баллов – высокий уровень СТ.

В. Субшкала «толерантность как черта личности» (ТЧ) включает пункты, диагностирующие личностные черты, установки и убеждения, которые в значительной степени определяют отношение человека к окружающему миру: до 19 баллов – низкий уровень, от 20 баллов до 31 балла – средний уровень, 32 и более баллов – высокий уровень ТЧ.

В исследовании приняли участие белорусы (группа Б) – 23 (17,83%) человека; турки (казахи, киргизы группа Т) – 39 (30,23%) человек; арабы (группа А) – 20 (15,5%) человек; обследованные из стран Юго-Восточной Азии (группа ЮА) – 31 (24,03%) человек, которых объединили в одну группу на основании общих моментов истории; обследованные из стран Южной Африки (группа Ю) – 16 (12,4%) человек, которые были объединены в одну группу на том основании, что они являются уроженцами бывших вековых португальских колоний (Ангола ранее называлась Португальская Западная Африка, а Мозамбик – Португальская Восточная Африка, независимость эти страны получили в середине 1970-х годов).

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами доказательной медицины [10], было проверяющим гипотезу, рандомизированным, открытым, контролируемым. У всех обследованных было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с положениями «Конвенции о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных» [6]. Исследование проводилось групповым способом в течение 40 мин. Все обследованные лица владели русским языком в объеме, позволяющем им обучаться в учреждении высшего профессионального образования, поэтому предполагалось, что опрошенный способен оценить характер собственных переживаний, возникающих при прочтении утверждения, и привести

их в соответствие с предложенной в методике шкалой. Обследование носило индифферентный характер – обследованные не были заинтересованы в его результатах.

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» [13]. Полученные количественные признаки представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка средней величины. При сравнении полученных данных использовался t -критерий Стьюдента. В качестве значимых принимались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ($p < 0,05$). С помощью коэффициента корреляции Пирсона определяли силу линейной связи между величинами.

Результаты и их обсуждение. Выявлен средний уровень ОТ, отражающий адекватный подход к отбору кандидатов на обучение (различия между группами недостоверны, $p > 0,05$). Достоверные ($p < 0,05$) различия показателя ОТ между группами Б и Т, А, Ю, ЮА обусловлены психологическими отличиями, продиктованными этнокультурной несхожестью и индивидуальным, зависящим от воспитания и образования социологическим подходом к возникающим проблемам (табл.).

Сочетание у человека как толерантных, так и интолерантных черт, проявляющихся в зависимости от социальных ситуаций, необходимо учитывать в ходе учебно-воспитательного процесса.

Для качественного анализа аспектов ОТ анализировались показатели субшкал методики. Установлено, что показатели ЭТ, СТ и ТЧ имеют средний характер. Выявленные различия показателя ЭТ между всеми группами и группой ЮА ($p < 0,05$) обусловлены обозначенными выше причинами. В то же время различия показателя ЭТ между группами Б и Т, А, Ю недостоверны ($p > 0,05$), что, вероятно, обусловлено длительным культурно-экономическим сотрудничеством стран со времен Союза Советских Социалистических Республик (СССР), когда языком международного общения в Центральной Евразии, в Восточной Европе, в странах бывшего СССР был русский язык (который ныне является одним из шести рабочих языков Организации объединенных наций (ООН), специализированного учреждения ООН по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО) и других международных организаций [3]) и существовало понятие «советский народ» (провозглашенное Консти-

туцией СССР 1977 г.). Этим же, вероятно, обусловлено и отсутствие значимых различий между этими группами по СТ (в отличие от групп ЮА и Т, Ю, между странами которых такие отношения пока не налажены).

Все обследованные лица имели примерно одинаковый социальный статус, поэтому проблем с коммуникативными установками (уважение к мнению оппонентов, готовность к конструктивному решению конфликтов и продуктивному сотрудничеству и т. п.) не возникало. Заметим, что коммуникативная толерантность обусловлена жизненным опытом, свойствами характера, нравственными принципами обследованных.

Практический интерес представляет величина коэффициента корреляции (r) между исследуемыми показателями в группах. Так, в группе Б сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями ОТ и ЭТ, СТ и ТЧ. При этом между показателями ЭТ и ТЧ выявлена слабая корреляционная связь.

В группе Т сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями ОТ и СТ, между показателями ОТ и ЭТ, ТЧ она характеризуется как средняя. Корреляционная взаимосвязь между показателями СТ и ТЧ, а также между показателями ЭТ и СТ, ТЧ характеризуются, соответственно, как слабая и очень слабая.

В группе А сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями ОТ, ЭТ и СТ, средняя – между показателями ОТ и ТЧ. Корреляционная взаимосвязь между показателями ЭТ и СТ характеризуется как умеренная, между СТ и ТЧ – как слабая, между ЭТ и ТЧ – как очень слабая.

В группе Ю средняя корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями ОТ, ЭТ, ТЧ, СТ. Между показателями СТ и ТЧ она расценена как слабая, а как очень слабая – корреляция между показателями ЭТ, СТ, ТЧ.

В группе ЮА сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями ОТ, СТ, ТЧ, средняя – между показателями ОТ и ЭТ. Корреляционная взаимосвязь между показателями ЭТ и СТ, СТ и ТЧ расценивается как средняя, между показателями ЭТ и ТЧ – как очень слабая.

Из полученных результатов следует, что в процессе медико-психологического сопровождения (МПС) важна работа в плане координации способности студента внутренне отрешиться от предубеждений и желаний, ориентироваться в своих действиях на смысл, а не

Таблица

Показатели толерантности по методике «Индекс толерантности» у лиц молодого возраста в различных этноязыковых группах, балл ($M \pm m$)

Группа	Субшкала			
	ОТ	ЭТ	СТ	ТЧ
Б	84,3±8,78	28,56±4,66	28,91±3,23	26,83±2,62
Т	85,67±5,37	30,44±3,08	30,03±3,72	25,2±1,86
А	84,4±6,62	26,9±3,1	29,9±3,2	27,6±3,54
ЮА	78,85±6,16	24,03±3,03	28,03±2,68	26,79±3,21
Ю	86,94±6,44	26,94±4,3	30,44±3,38	29,56±2,4

только на цель действия. Необходимо сделать акцент на восприятии и осмыслении сложившейся ситуации, способности нахождения после анализа реальных возможностей действия приходиться к персонально обоснованному решению.

Вместе с тем считается, что сам по себе факт корреляционной зависимости не даёт основания утверждать, какая из переменных предшествует или является причиной изменений или что переменные вообще причинно связаны между собой, например ввиду действия третьего фактора [13].

Заключение. Показан средний уровень ОТ во всех группах, что отражает адекватный подход к отбору кандидатов на обучение. Выявленные достоверные различия показателя ОТ между группами Б и Т, А, Ю, ЮА обусловлены психологическими различиями, продиктованными этнокультурной несхожестью и индивидуальным, зависящим от воспитания и образования социологическим подходом к возникающим проблемам. Показатели ЭТ, СТ и ТЧ также имеют средний характер.

Поэтому при проведении МПС необходимо не только уделять внимание оценке характерологических особенностей личности, но и учитывать те нравственные ценности, в том числе религиозные нормы и ожидания, которые поддерживаются внутри разных культур, а также иные обстоятельства, которые могут сделать психологическую помощь эффективной либо безрезультатной [8].

При формировании ЭТ студентов необходимо учитывать ценностное отношение к собственной и другим этнокультурам, мотивацию к межкультурному сотрудничеству, воспитывать положительное отношение к культурным различиям, межкультурную сенситивность, развивать умения и навыки эффективного взаимодействия с представителями различных культур в духе миролюбия, этнотолерантности и взаимопонимания. Поэтому важным условием совместной деятельности является создание в группах со смешанным национальным со-

ставом атмосферы межэтнического взаимопонимания и терпимости, где каждый независимо от этнической принадлежности чувствует себя комфортно, открыт для взаимодействия с другими, где соблюдаются этические нормы поведения в межличностном общении.

Литература

1. Кислицин, А.И. Самореализация и межэтническая толерантность / А.И. Кислицин // Вектор науки ТГУ. – 2013. – № 4 (26). – С. 108–110.
2. Кудинова, И.Б. Влияние этнической идентичности на социальную дистанцию личности / И.Б. Кудинова, А.И. Кислицин, А.Б. Нурекеева // Вестн. РУДН, сер. «Педагогика и психология». – 2015. – № 3. – С. 67–74.
3. Лопатин, В.В. Русский язык / В.В. Лопатин, И.С. Улуканов // Русский язык. Энциклопедия. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Большая Российская энциклопедия; Дрофа, 1997. – С. 437–438.
4. Мириманова, М.С. Толерантность как проблема воспитания / М.С. Мириманова // Развитие личности. – 2012. – № 2. – С. 104.
5. Непочатых, Е.П. Динамика межкультурной компетентности студентов вузов разной этнокультурной направленности / Е.П. Непочатых // Вестн. КГУ. – 2016. – № 4. – С. 101–108.
6. Совет Европы. Конвенция о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. – 2-е изд., доп. – СПб.: Гражданский контроль, 2002. – 36 с.
7. Солдатова, Г.У. Психодиагностика толерантности личности / Г.У. Солдатова [и др.]. – М.: Смысл, 2008. – 172 с.
8. Улюкин, И.М. Фундаментальные жизненные мотивации и предпосылки их реализации у мужчин молодого возраста в различных этноязыковых группах / И.М. Улюкин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – 3 (63). – С. 169–174.
9. Фельде, В.Г. Соотношение понятий «терпимость» и «толерантность» / В.Г. Фельде // Омский науч. вестн. – 2012. – № 4 (111). – С. 155–158.
10. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
11. Франкл, В. Психотерапия на практике / В. Франкл. – СПб.: Речь, 2001. – 256 с.
12. Цораев, З.У. Толерантность как системообразующая ценность бытия современного поликультурного общества / З.У. Цораев, Дж.Б. Бязрова // Гос. и муницип. управление. Учёные записки СКАГС. – 2014. – № 2. – С. 176–181.
13. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.

I.M. Uliukin, A.V. Berezovskiy, E.S. Orlova, N.V. Pavlova

Willingness to understanding and cooperation of people of other faiths and views with young men in various ethnic language groups

Abstract. *In our days, representatives of various cultural traditions and principles of living arrangements are forced to share one geographical space. This rapprochement, as shown by real behavioral experience, does not always proceed peacefully and calmly. Interethnic (intercultural) tension, up to and including open confrontation, ethnocentrism, xenophobia – all this testifies to serious problems in modern social relations. Tolerance indicators were studied in 129 practically healthy young men (average age 22,98±1,92 years) of various ethnic-speaking groups using the «Tolerance Index» questionnaire, which determines both the general attitude to the outside world and other people, and social attitudes in different areas of interaction where tolerance and intolerance of a person are manifested (ethnic tolerance, social tolerance, tolerance as a personality trait). The average level of general tolerance in all groups is shown, which reflects an adequate approach to the selection of candidates for training. The revealed significant differences in the indicator of general tolerance between some groups are due to psychological differences dictated by ethnocultural dissimilarity and an individual, depending on upbringing and education, sociological approach to emerging problems). Indicators of ethnic tolerance, social tolerance and tolerance as personality traits are also of an average nature, since all the individuals examined had approximately the same social status. The combination of a person with both tolerant and intolerant traits, manifesting themselves depending on social situations, must be taken into account during the educational process.*

Key words: *young men, tolerance, personality settings, conscious action, understanding, actualization of the conflict, ethnic language groups, psychodiagnostics.*

Контактный телефон: +7-921-926-16-21; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Н.С. Романенков¹, К.Н. Мовчан^{1,2}, В.В. Хижа¹,
А.В. Жарков¹, Ю.М. Морозов¹, О.И. Яковенко²,
Р.М. Гедгафов¹, Е.В. Железный¹

О прогнозе объемов протезирования молочных желез после мастэктомии по поводу рака

¹Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Показатели 5-летней выживаемости женщин, больных раком молочных желез, устойчиво увеличиваются. Количество случаев проведения мастэктомии по поводу рака молочных желез ежегодно не снижается. В связи с этим анализ эпидемиологических данных о наблюдениях злокачественных новообразований молочных желез у женщин России представляется актуальной деятельностью в ракурсе прогноза мероприятий оптимизации объемов восстановительного компонента оказания медицинской помощи пациенткам, подвергшимся мастэктомии. Установлено, что в 2017 г. в Санкт-Петербурге показатель заболеваемости раком молочных желез достигал 60,11^{0/100000}. Параметр распространенности злокачественных новообразований молочных желез за анализируемый период превышает аналогичный общероссийский на 19,3%. Частота случаев активного выявления рака молочных желез в 2011–2018 гг. увеличилась в 7,2 раза. В этот же период количество горожанок трудоспособного возраста, у которых диагностирован рак молочных желез, увеличилось на 16,6%. Удельный вес случаев верификации рака молочных желез I–II стадии опухолевого процесса в 2011–2018 гг. возрос в 1,2 раза, достигнув 72,2% в 2018 г. С 2011 по 2018 г. прирост 5-летней выживаемости больных раком молочных желез в Санкт-Петербурге достиг 4,9%, составив в 2018 г. – 63,4%. Параметр годичной летальности при раке молочных желез в 2011–2018 гг. снизился на 30,6%. Показатели деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по лечению больных раком молочных желез сопоставимы с аналогичными параметрами в московских клиниках и медицинских организациях России в целом. Увеличение потенциальных потребностей в протезировании молочных желез в связи с ростом численности больных раком, подвергшихся мастэктомии, в перспективе обусловит необходимость расширения объемов высокотехнологичных видов медицинской помощи, оказываемой пациенткам, страдающим злокачественными новообразованиями молочных желез.

Ключевые слова: медицинская статистика, опухоли молочных желез, рак молочных желез, злокачественное новообразование молочных желез, мастэктомия, реконструктивные операции, протезирование молочных желез, маммопластика.

Введение. Показатели заболеваемости женского населения раком молочных желез (РМЖ) сохраняют за собой лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) как в России, так и в других странах мира [1–8, 12]. Параметры 5-летней выживаемости больных РМЖ ежегодно увеличиваются, что отражается возрастаньем значений индекса накопления контингентов (ИНК) [1–7]. Несмотря на тенденцию к деэскалации объемов хирургических вмешательств, выполняемых пациенткам, страдающим ЗНО молочных желез (МЖ) с тенденцией к проведению онкопластических операций, количество случаев мастэктомии (МЭ), осуществляемых больным по поводу РМЖ, пока не снижается. Поэтому анализ основных эпидемиологических данных о случаях ЗНО МЖ, верифицируемых у жительниц России, – актуальная задача здравоохранения в ракурсе оценки необходимости оптимизации объемов медицинской помощи (МП). Особенно это актуально для женского населения Санкт-Петербурга, так как возможности оказания МП в случаях РМЖ специалистами административного центра Северо-Западного федерального округа, в том числе в формате ее высокотехнологичных видов, весьма разнообразны.

Цель исследования. Проанализировать основные показатели качества оказания медицинской

помощи женщинам Санкт-Петербурга, страдающим раком молочных желез.

Материалы и методы. С целью прогноза возможных потребностей и поиска путей оптимизации объемов высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВтВП) при ЗНО МЖ жительницам Санкт-Петербурга предпринято ретроспективное когортное исследование. Для этого из базы данных Санкт-Петербургского медицинского информационно-аналитического центра отобраны сведения о случаях РМЖ, содержащиеся в формах ежегодной государственной отчетности № 35 «Сведения о больных злокачественным новообразованием» и № 7 «Сведения о случаях злокачественных заболеваний» за 2011–2018 гг. Изучены основные эпидемиологические показатели о наблюдениях ЗНО МЖ: заболеваемость, распространенность, частота активного выявления случаев РМЖ, возрастные особенности больных злокачественными опухолями МЖ, распределение случаев с учетом стадий неопластического процесса, виды осуществленных хирургических вмешательств, ИНК, параметры 5-летней выживаемости и годичной летальности больных РМЖ.

Статистическая обработка данных осуществлена посредством программы Statistica 12.0 для Windows. Распределение случаев по стадиям, параметры

пятилетней выживаемости рассчитаны с помощью компьютерных программ «Популяционный раковый регистр». Нормальность распределения данных проверяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных пользовались t-критерием Стюдента. В случаях, когда гипотеза о нормальности распределения отвергалась, применяли критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных данных применяли χ^2 -критерий. Нулевую гипотезу отвергали, а различия в группах исследования считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В Санкт-Петербурге, как и в Российской Федерации (РФ) в целом, констатируется тенденция ежегодного увеличения числа случаев ЗНО МЖ. Среди женщин города количество случаев РМЖ в 2018 г. во всех возрастных группах верифицировано на 34,9% больше по сравнению с 2011 г. (2240 случаев в 2011 г. и 3023 в 2018 г.). Этот показатель более чем в 2 раза превышает суммарное количество случаев ЗНО матки и более чем в 4 раза – неоплазий яичников, впервые диагностируемых у горожанок (рис. 1).

Заболеваемость жительниц Санкт-Петербурга РМЖ несколько выше, чем в Москве и РФ в целом (рис. 2). Этот показатель за 6 лет возрос на 31,6% (с 45,67⁰/₀₀₀₀ в 2011 г. до 60,11⁰/₀₀₀₀ в 2017 г.), а его ежегодный прирост в 2017 г. зарегистрирован на уровне 4,2%.

Распространенность РМЖ у жительниц Санкт-Петербурга варьирует от 532,6 на 100000 населения в 2011 г. до 562,3 в 2018 г. (545⁰/₀₀₀₀ – 2012 г., 562,4⁰/₀₀₀₀ – 2013 г., 561,4⁰/₀₀₀₀ – 2014 г., 554,8⁰/₀₀₀₀ – 2015 г., 560,9⁰/₀₀₀₀ – 2016 г., 561,1⁰/₀₀₀₀ – 2017 г.), рисунок 3. Распространенность РМЖ в Санкт-Петербурге с 2011 по 2018 г. увеличилась на 5,6%. По сравнению с распространенностью ЗНО МЖ в РФ в целом в Санкт-Петербурге этот показатель выше на 19,3%.

Данное обстоятельство позволяет констатировать сохранение, с одной стороны, тенденции увеличения количества обращений больных за МП по поводу

впервые выявленных случаев РМЖ в исследуемом периоде, а с другой – повышения регистрируемого уровня такого параметра, как 5-летняя выживаемость, обусловленного увеличением частоты выявления ЗНО МЖ на ранних стадиях в ходе скрининговых мероприятий, совершенствованием технологий диагностики и лечения больных злокачественными неоплазиями МЖ.

Показатель частоты случаев активного выявления РМЖ у женщин, проживающих в Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг., увеличился в 7,2 раза. Это позволяет судить о повышении информированности врачей общего профиля о необходимости особой тщательности при осмотре пациенток в ракурсе верификации у них ЗНО МЖ. Последнее на фоне ежегодного повышения показателей заболеваемости РМЖ в динамике и относительно стабильных параметров распространенности данной неоплазии позволяет полагать, что мероприятия противораковой борьбы, проводимые в административном центре Северо-Западного федерального округа, эффективны.

В Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг. количество случаев РМЖ, диагностированного у женщин трудоспособного возраста, увеличилось на 16,6%. Такая тенденция, с одной стороны, вероятно, обусловлена тем, что трудоспособные женщины ведут социально активный образ жизни и поэтому более информированы о необходимости регулярных профилактических осмотров, проведения ультразвуковых исследований МЖ, маммографии с целью своевременной верификации РМЖ, а с другой – эффективностью программ скрининга опухолей МЖ и диагностических мероприятий, реализуемых Правительством Санкт-Петербурга, в том числе в формате улучшения качества МП и повышения ее доступности для жительниц современного мегаполиса.

Еще одним медико-статистическим параметром, позволяющим оценить эффективность комплекса мероприятий, реализуемых с целью своевременности диагностики ЗНО, является верификация опухолей на ранних (I–II) стадиях онкологического процесса. При ЗНО МЖ в 2018 г. этот показатель в Санкт-Петербурге

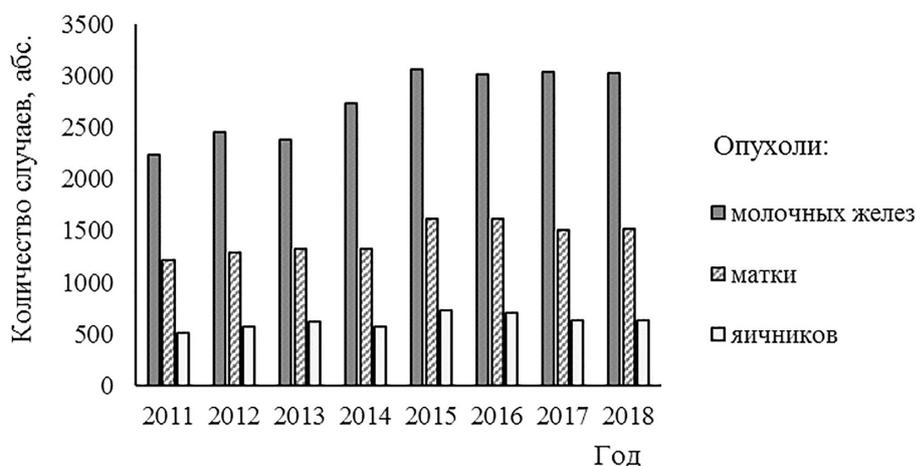


Рис. 1. Распределение случаев ЗНО органов женской половой сферы, верифицированных у жительниц Санкт-Петербурга впервые в жизни, в 2011–2018 гг.

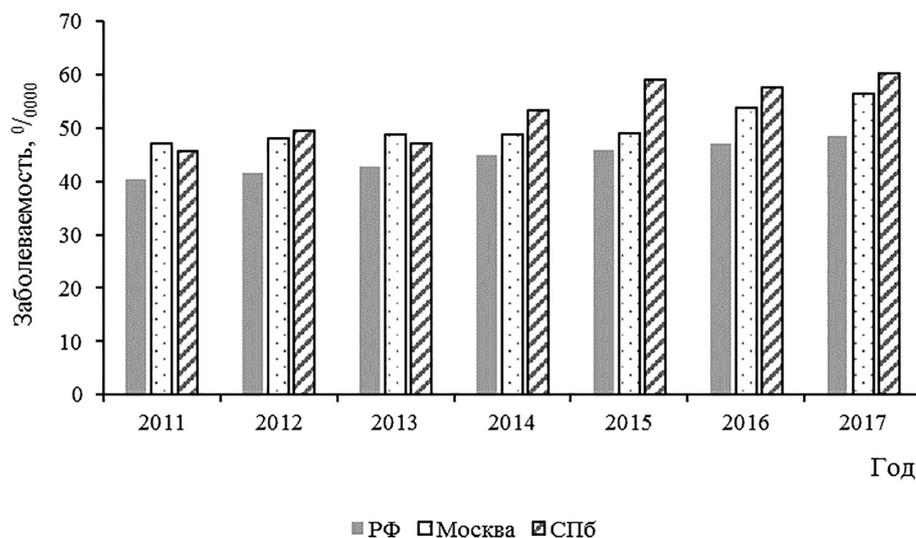


Рис. 2. Заболеваемость РМЖ в 2011–2017 гг. с учетом территории наблюдения

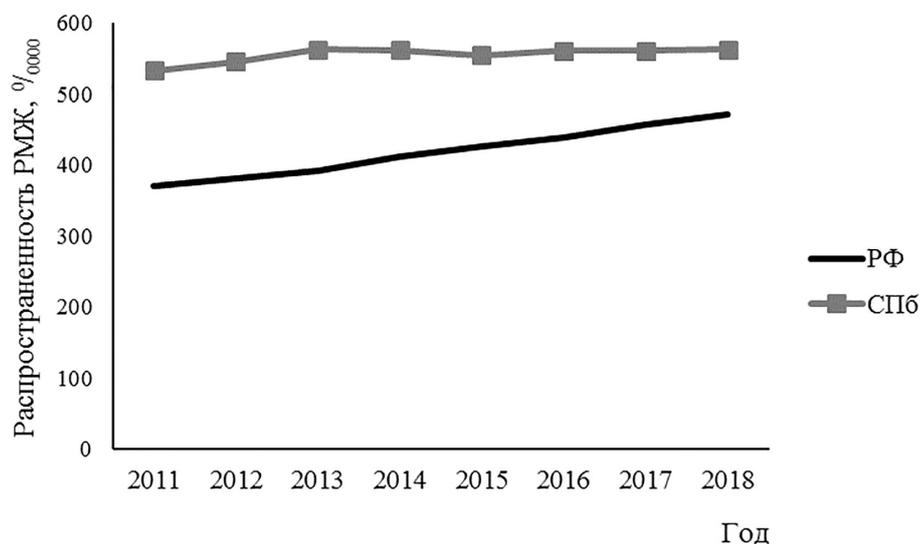


Рис. 3. Распространенность случаев РМЖ в России и Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг.

был выше, чем в целом по РФ (72,2 и 71,2% соответственно), но на 1% ниже, чем в Москве (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что в административном центре Северо-Западного Федерального округа удельный вес верификации случаев РМЖ, соответствующих I–II стадии опухолевого роста, с 2011 по 2018 г. увеличился в 1,2 раза, что соответствует 18,5%. В 2011–2018 гг. ежегодный прирост случаев РМЖ, верифицированных у жительниц Санкт-Петербурга на ранних стадиях, варьировал от 0,2 до 3,5%, в среднем составил 1,6%.

При верификации РМЖ хирургическое вмешательство остается базисным компонентом в составе комбинированного и комплексного лечения больных, о чем свидетельствует отсутствие тенденции к снижению количества случаев выполнения операций при ЗНО МЖ в Санкт-Петербурге (рис. 4). Этот показатель в 2011–2018 гг. увеличился на 33,8%, достигнув в 2018 г. 1986 операций в течение года.

Тенденция к выполнению пациенткам органосохраняющих, онкопластических операций в случаях верификации ЗНО МЖ очевидна, а их эффективность и онкологическая безопасность при ранних стадиях РМЖ доказана в проспективных рандомизированных клинических исследованиях [9–11, 13]. Однако в Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг. в 2/3 случаев осуществления операций по поводу ЗНО МЖ хирурги все же отдавали предпочтение проведению мастэктомии. Последнее, вероятно, обусловлено не только медицинскими показаниями к осуществлению МЭ, но и осознанным выбором данного вида вмешательства пациентками, испытывающими страх потенциальной угрозы жизни в случае местного рецидива опухоли или возобновления злокачественного неопластического процесса в тканях оставшейся части МЖ. При этом удельный вес случаев протезирования молочных желез после мастэктомии, выполненного одномоментно

Таблица 1

Случаи РМЖ I – II стадий, выявленные в 2011–2018 гг., с учетом территории проживания больных, %

Территория проживания	Год							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
РФ	65	64,5	66,7	68,1	69,5	69,7	69,9	71,2
Москва	67,4	49,6	67,4	68	69,5	69,3	71	73,2
Санкт-Петербург	60,9	64,4	64,6	65,8	67	67,5	69,2	72,2

в формате оказания ВтМП пациенткам, в общей структуре хирургических вмешательств, осуществленных по поводу РМЖ, увеличился в динамике более чем в 6,5 раз (с 1,75% в 2011 г. до 11,76% в 2017 г.), а частота отсроченных реконструктивных вмешательств на МЖ увеличилась в динамике в 3,7 раза (с 0,2% в 2012 г. до 5,4% в 2017 г.), приблизившись к аналогичным статистическим показателям по лечению больных ЗНО МЖ в ведущих зарубежных клиниках.

В целом в 2011–2017 гг. в Санкт-Петербурге количество наблюдений одномоментного и отсроченного протезирования МЖ после мастэктомии в формате оказания ВтМП больным РМЖ увеличилось в 13,5 раз – с 26 до 350 операций в год (рис. 5).

В 2018 г. удельный вес случаев сугубо хирургического лечения больных ЗНО МЖ в Санкт-Петербурге зарегистрирован на уровне 38,4%, что на 3,9 и 17,2% выше, чем в РФ и Москве соответственно. Тенденция к увеличению частоты случаев сугубо хирургического лечения больных РМЖ в Санкт-Петербурге отчетливо прослеживается с 2011 по 2018 г. Данный параметр за 7 лет возрос на 16,4%. Однако в большинстве случаев оказания МП больным РМЖ онкологами по показаниям избирается комбинированный/комплексный подход к обследованию и лечению этих пациенток.

Значимым критерием эффективности оказания МП больным РМЖ оказывается соотношение числа пациентов, состоящих на учете в онкологических

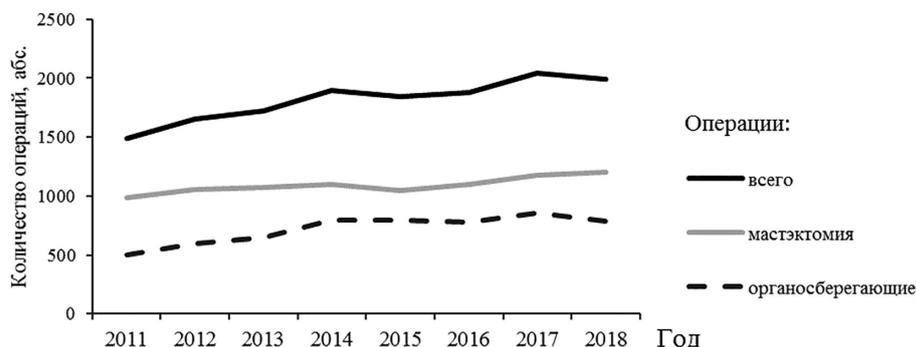


Рис. 4. Хирургические вмешательства, выполненные в случаях верификации у пациенток РМЖ в Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг., с учетом вида операции



Рис. 5. Случаи одномоментного и отсроченного протезирования МЖ у пациенток, страдающих РМЖ, в Санкт-Петербурге в 2011–2017 гг.

Таблица 2

Годичная летальность при РМЖ в 2011–2018 гг. с учетом территории проживания больных, %

Территория проживания	Год							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Россия	8,7	8,3	7,4	7,3	6,6	6,4	6	5,8
Москва	8,1	8,1	7,8	7,3	6,7	6,1	5,7	6,1
Санкт-Петербург	8,1	11,1	8,3	8,7	6,2	6	6,6	6,2

медицинских организациях (МО) более 5 лет, к числу контингента больных ЗНО. Показатель 5-летней выживаемости больных при РМЖ в Санкт-Петербурге увеличивается (рис. 6). С 2011 по 2018 г. его прирост зарегистрирован на уровне 4,9%. При этом в 2011–2015 гг. этот параметр возрос на 10,4%, а в последующие 3 года снизился на 5%, достигнув в 2018 г. уровня в 63,4%. Эти изменения, вероятно, обусловлены общей демографической тенденцией к старению населения, внутренней миграцией жителей России, а также снижением в Санкт-Петербурге количества больных ЗНО МЖ, состоящих на учете в медицинских организациях онкологической направленности по причине улучшения медико-статистического учета таких больных и уточнения в связи с этим регистра онкобольных.

Еще одним критерием оценки качества оказания МП и ранней диагностики при ЗНО считается годовая летальность. Годичная летальность при РМЖ в России из года в год снижается (табл. 2). Так, в 2011 г. она составила 8,7%, а в 2018 г. зарегистрирована на уровне 5,8%, т.е. уменьшилась в 1,5 раза. В Москве и Санкт-Петербурге в исследуемый период величина данного показателя снизилась на 30,6%. В целом данные, представленные в таблице 2, позволяют констатировать, что за прошедшие 7 лет (с 2011 по 2018 г.) как в РФ в целом, так и в столичных мегаполисах (Москва, Санкт-Петербург) сформировалась устойчивая тенденция к улучшению качества обследования и лечения больных РМЖ.

Таким образом, показатели заболеваемости РМЖ жителей Санкт-Петербурга выходят на первое место

в общей структуре онкопатологии органов женской половой сферы, достигнув в 2017 г. 60,11‰/10000. При этом распространенность ЗНО МЖ в Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг. остается на стабильно высоком уровне, превышая аналогичный общероссийский параметр на 19,3%. Показатель частоты случаев активного выявления РМЖ у женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, в 2011–2018 гг. увеличился в 7,2 раза. Это позволяет констатировать тенденцию повышения информированности врачей общего профиля о необходимости целенаправленного осмотра пациенток в плане верификации у них ЗНО МЖ.

В 2011–2018 гг. количество женщин трудоспособного возраста, которые проживают в Санкт-Петербурге и у которых диагностирован РМЖ, увеличилось на 16,6%. При этом удельный вес случаев верификации неоплазий молочных желез, соответствующих I–II стадии опухолевого роста, в 2011–2018 гг. увеличился в 1,2 раза, что соответствует 18,5%, достигнув максимума (72,2%) в 2018 г.

Показатель 5-летней выживаемости больных РМЖ в Санкт-Петербурге увеличивается. С 2011 по 2018 г. его прирост зарегистрирован на уровне 4,9%, составив в 2018 г. 63,4%. Годичная летальность при РМЖ в Санкт-Петербурге снижается. Так, в исследуемый период величина данного показателя снизилась на 30,6%.

Учитывая вышесказанное, полагаем, что качество оказания МП жителям города надлежащее и по своим характеристикам не уступает таковому в других регионах РФ. Оценка основных эпидемиологических

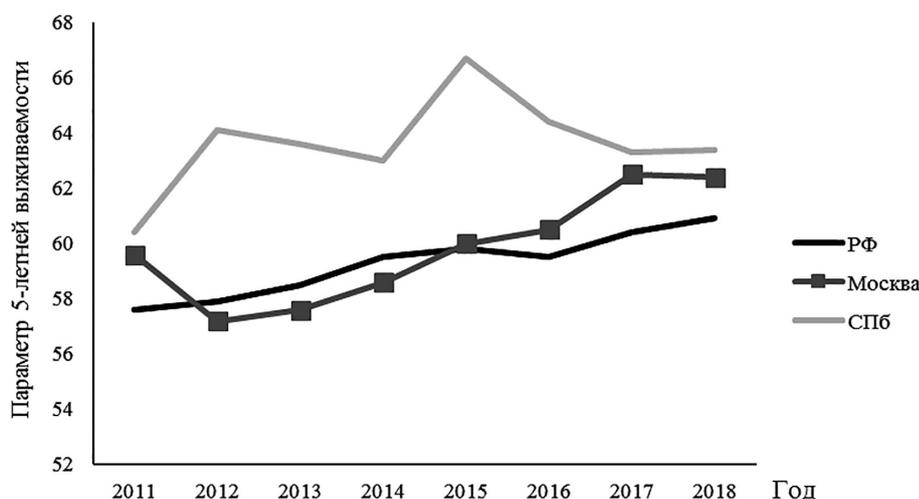


Рис. 6. 5-летняя выживаемость больных РМЖ в 2011–2018 гг. с учетом территории проживания

параметров о случаях РМЖ позволяет констатировать позитивные тенденции в работе по организации в городе системы противораковой борьбы. Большинство показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по лечению больных данной патологией сопоставимо с аналогичными параметрами в столице и России в целом.

Заключение. С учетом увеличения заболеваемости жительниц Санкт-Петербурга РМЖ, стабильно высоких показателей распространенности ЗНО МЖ в мегаполисе, увеличивающихся в динамике, а также возрастания параметров 5-летней выживаемости и снижения смертности становится очевидным, что в городе ежегодно не только увеличивается численность женщин (в том числе трудоспособного возраста), перенесших лечение по поводу РМЖ, но и возрастает количество пациенток, подвергшихся МЭ. В то же время частота осуществления одномоментных реконструктивных операций на МЖ от общего количества случаев выполнения МЭ в 2017 г. составляет 12% клинических наблюдений. Этот факт позволяет констатировать безусловно позитивную тенденцию по организации в Санкт-Петербурге мероприятий противораковой борьбы. Учитывая увеличение потенциальных потребностей в протезировании МЖ в связи с ростом численности больных РМЖ, подвергшихся МЭ, логично учесть в перспективе необходимость оптимизации и увеличения объемов ВтВМП, оказание которой потребуются пациенткам, страдающим ЗНО МЖ, проживающим в Санкт-Петербурге.

Литература

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. – 250 с.
- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. – 250 с.
- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 250 с.
- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. – 250 с.
- Литовкин, А.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией / А.В. Литовкин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 58.
- Хижа, В.В. Основные эпидемиологические данные о случаях злокачественных новообразований молочных желез у жительниц Санкт-Петербурга в 2011 – 2015 гг. / В.В. Хижа [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 1 (298). – С. 20–23
- Чиссов, В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. – 236 с.
- Carioli, G. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe / G. Carioli [et al.] // Breast. – 2017. – № 36. – P. 89–95.
- Chen, Z. Breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy in treatment of early stage breast cancer: A retrospective study of 107 cases / Z. Chen [et al.] // J. Cancer Res. Ther. – 2015. – № 11 (S1). – P. 29–31.
- Christiansen, P. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) / P. Christiansen [et al.] // Acta Oncol. – 2018. – № 57 (1). – P. 19–25.
- de Boniface, J. Breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation offers survival benefits over mastectomy without irradiation / J. de Boniface [et al.] // Br. J. Surg. – 2018. – № 105 (12). – P. 1607–1614.
- Ghoncheh, M. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World / M. Ghoncheh [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – № 17 (S3). – P. 43–46.
- Hamelinck, V.C. A prospective comparison of younger and older patients' preferences for breast-conserving surgery versus mastectomy in early breast cancer / V.C. Hamelinck [et al.] // J. Geriatr. Oncol. – 2018. – № 9 (2). – P. 170–173.

N.S. Romanenkov, K.N. Movchan, V.V. Hizha, A.V. Zharkov, U.M. Morozov, O.I. Yakovenko, R.M. Gedgafov, E.V. Zheleznyj
About the prognosis of breast reconstruction quantity after mastectomy in cancer cases

Abstract. *The 5-year survival rates for women with breast cancer are steadily increasing. The number of cases of mastectomy for breast cancer is not reduced annually. In this regard, the analysis of epidemiological data on the observations of breast cancer in women in Russia seems to be an urgent activity in terms of predicting measures to optimize the volume of the recovery component of providing medical care to patients who have undergone mastectomy. It was established that in 2017 in St. Petersburg the incidence rate of breast cancer reached 60,110⁰¹₀₀₀₀. The parameter of the prevalence of malignant neoplasms of the mammary glands for the analyzed period exceeds the similar all-Russian by 19,3%. The frequency of cases of active detection of breast cancer in 2011–2018. increased 7,2 times. In the same period, the number of working-age urban women diagnosed with breast cancer increased by 16,6%. The proportion of cases of verification of breast cancer of the I–II stage of the tumor process in 2011–2018 increased by 1,2 times, reaching 72,2% in 2018. From 2011 to 2018, the growth of 5-year survival of patients with breast cancer in St. Petersburg reached 4,9%, amounting to 63,4 in 2018% The parameter of annual mortality in breast cancer in 2011–2018 decreased by 30,6%. The performance indicators of the St. Petersburg Oncology Service for the treatment of patients with breast cancer are comparable with similar parameters in Moscow clinics and medical organizations in Russia as a whole. The increase in potential needs for prosthetics of the mammary glands due to the increase in the number of patients with cancer who underwent mastectomy, in the future will necessitate the expansion of the high-tech types of medical care provided to patients suffering from malignant neoplasms of the mammary glands.*

Key words: *medical statistics, breast tumors, breast cancer, malignant breast neoplasm, mastectomy, reconstructive surgery, breast prosthetics, mammoplasty.*

Контактный телефон: +7-905-253-44-03; e-mail: nickrom@inbox.ru

Ф.Н. Бидарова^{1,2}, Б.С. Бидаров³, О.М. Костюченко⁴

Тенденции внедрения надлежащих практик в фармацевтических организациях

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

²Общество с ограниченной ответственностью «МедФармКонсалтинг и Экспертиза», Владикавказ

³Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ

⁴Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

Резюме. Проанализирован уровень знаний и компетенций выпускника фармацевтического вуза и специалиста в отношении требований надлежащей аптечной практики в фармацевтических организациях Республики Северная Осетия – Алания. Выявлен разрыв в знаниях выпускников и специалистов, и разработана авторская программа развития компетенций по созданию современных систем качества фармацевтических услуг и продукции. Выборка исследования формировалась из числа руководителей и провизоров розничных аптечных организаций Республики Северная Осетия – Алания всех форм собственности, из которых 38% были руководителями фармацевтической организации, остальные – провизорами. Выявлены значительные пробелы и недостатки базовых знаний у руководящего состава, основного персонала провизоров, уполномоченных по качеству и вопросам внедрения, а также создания систем менеджмента качества в фармацевтических организациях. Недостатки, связанные с отсутствием механизмов внедрения требований надлежащей аптечной практики и создания системы качества в фармацевтической организации, требуют принятия мер. Так, необходима разработка современных образовательных модулей, отражающих тенденции современных преобразований в фармацевтической отрасли. Отмечена низкая мотивация персонала фармацевтических организаций в повышении квалификации по вопросам создания систем качества, связанная с отсутствием базовых знаний у провизоров и недостаточного объема образовательных программ и модулей. Представлены авторская модель подготовки специалистов, способных к созданию современных систем качества в фармацевтической организации, и характеристика учебно-методического комплекса новой дисциплины по выбору.

Ключевые слова: надлежащая аптечная практика, система качества организации, фармацевтическое образование, образовательный модуль, дисциплина по выбору, система менеджмента качества, стандартные операционные процедуры, процессный подход, внутренний аудит.

Введение. Организации, занимающиеся фармацевтической деятельностью, с марта 2017 г. по-новому должны вести свою работу. Законодательная база, на основании которой субъекты фармацевтического рынка должны организовывать и осуществлять свою деятельность, пополнилась новыми документами. Правила надлежащей аптечной практики (НАП) и надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов (НПХП) [4, 5] определяют основные требования к работе фармацевтических (ФО) и медицинских организаций (МО), которые базируются на элементах Международной системы стандартизации (ИСО) серии 9000 [3]. Создание системы качества ФО является основным новшеством вышеуказанных документов. Построение такой системы будет гарантировать повышение качества обращения лекарственных средств и повышения удовлетворенности потребителей [1, 2]. Однако в связи с отсутствием у провизоров и медицинских работников целостного представления об основах стандартизации и стандартах качества в процессах управления замедляется внедрение системы качества в работу фармацевтических и медицинских организаций.

Так, в ходе проверок субъектов фармацевтического рынка в 2017 г. по данным публичного обсуждения

правоприменительной практики контрольно-надзорной деятельности за I квартал 2018 г. по Республике Северная Осетия – Алания выявлено, что каждая третья организация нарушает законодательство, регламентирующее порядок обращения лекарственных препаратов.

Структура основных выявленных нарушений при проведении проверок в рамках государственного контроля (надзора) общая для всех фармацевтических и медицинских организаций: отсутствие в проверенных субъектах системы качества, утвержденных руководств по качеству и стандартных операционных процедур (СОП), необходимых журналов, внутреннего контроля руководством организаций, проведения внутренних проверок (аудитов), несоблюдение условий хранения лекарственных препаратов, правил реализации и отпуска лекарственных средств. Эта же тенденция отмечается в докладах руководителей территориальных органов Росздравнадзора ряда других регионов России.

Цель исследования. Анализ уровня знаний и компетенций выпускника фармацевтического вуза и специалиста в отношении требований НАП в фармацевтических организациях Республики Северная Осетия (РСО) – Алания. Выявление разрывов в зна-

ниях выпускников и специалистов, а также разработка авторской программы развития компетенций по созданию современных систем качества фармацевтических услуг и продукции.

Материалы и методы. Использованы методы ситуационного анализа, в том числе ситуационное анкетирование и опрос, бесповторной несплошной выборки, группировки.

К анкетированию привлекали фармацевтических работников РСО – Алания и студентов 5-го курса Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА). Обследуемые отбирались по одному из руководящего состава и по одному провизору из каждой аптечной организации. Всего обследовано 72 руководителя аптечной организации, 93 провизора и 25 студентов.

Для исследования была разработана анкета с целью выяснения мнения целевой аудитории по проблеме внедрения в работу ФО требований приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [4] на момент проведения исследования.

Анкета включала 39 вопросов: с произвольным вариантом ответа, многовариантные закрытые вопросы, дихотомические вопросы, в виде шкалы. Для улучшения формулировки или изменения последовательности вопросов анкеты было проведено предварительное обследование с 20 фармацевтическими работниками, непосредственно участвующими во внедрении НАП. 250 анкет были отосланы респондентам по электронной почте. Заполненными вернулись 190 анкет. Отказ респондентов от участия в анкетировании составил 24%. Анкетирование проводилось анонимно.

Исследования проводились в СОГМА совместно с экспертами консалтинговой компании «Общество с ограниченной ответственностью «МедФармКонсалтинг и Экспертиза» г. Владикавказ в мае 2018 г. Для регистрации результатов использовали количественные методики обобщения, группировки и процентное соотношение ответов. Качественные методики обработки результатов применялись для определения типов специалистов в отношении разрывов знаний по менеджменту качества.

Анализ проводился по следующим блокам: правовой (требования нормативных документов); компетентностный (фармацевтическая осведомленность, знания и умения); управленческий (система качества, процессы, услуги).

Размер выборки респондентов рассчитывали исходя из генеральной совокупности аптечных организаций. В РСО – Алания лицензию имеют 450 субъектов фармацевтического обращения (аптечные организации). Достаточно было исследовать 180 аптечных организаций (для обеспечения доверительной вероятности в 0,95 и ошибки не более 10%).

В соответствии с программой исследования использовали методики статистической группировки. При обработке ответов обследуемых по каждому из признаков составляли статистические таблицы, обобщающие исходные данные. Интерпретацию числовых массивов, полученных в ходе исследования, проводили с помощью программы MS Excel [6].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что 30% аптечных организаций не смогли назвать новые нормативные документы, касающиеся фармацевтической сферы, вступившие в силу за период 2015–2017 гг. Только 32% знали о внедрении НАП, о системе качества и руководстве по качеству. При этом в аптечных организациях не имели представления, что такое цели и политика в области качества и какова их роль для ФО. Ознакомление персонала организаций с политикой в области качества также не проводилось.

80% из числа опрошенных не смогли перечислить функциональные обязанности уполномоченного по качеству. Также никто не назначался уполномоченным по качеству в ФО. Эти опрошенные не имели представления о СОПах, не занимались их разработкой и не подписывались об ознакомлении с ними. Еще 87% опрошенных не смогли перечислить производственные процессы, подлежащие стандартизации в их организации, не смогли описать последовательность и взаимодействие ключевых процессов ФО и указать процессы, на которые есть документированные процедуры. Предполагалось ограничиться только тремя ключевыми процессами.

Все опрошенные не смогли ответить, в чем отличие должностной инструкции от СОПа. Студенты в 100% случаев не ориентировались в вопросах по системе качества аптечной организации. При этом 81% опрошенных считают, что требование НАП о создании системы качества в организации – это никому не нужная трата времени и бумажная волокита. Обследуемые из числа индивидуальных предпринимателей (ИП) вообще считают, что внедрение всех требований НАП в микропредприятиях с ограниченным составом персонала проблематично и требует времени и определенных знаний.

Из числа руководителей только 5% считают, что в их фармацевтической организации система качества в соответствии с НАП создана и успешно функционирует, при этом на вопрос, какие мероприятия и управленческие решения были предприняты руководителем организации, указали, что куплены готовые СОПы и журналы. Они же считают, что система качества создана в их организации по шкале на 80–90%, и указали, что в организации систематизировано всего 4–5 процессов (приемка, хранение, отпуск, заказ товаров аптечного ассортимента).

Все опрошенные из числа руководителей указали, что в их организации в процесс создания комплекса мероприятий, направленных на соблюдение требований НАП, вовлечено 100% персонала. При этом они не смогли указать используемые в организации формы

и периодичность обмена информацией, относящейся к функционированию внутренней системы качества.

О требовании обязательного проведения регулярных внутренних аудитов, разработки корректирующих и предупреждающих действий по результатам таких аудитов, анализа систем качества знали всего 13% всех опрошенных. При этом план-график анализа системы качества в этих организациях не составлялся и не утверждался, как и план-график проведения внутренних аудитов. Все обследуемые из числа руководителей субъекта розничной торговли не смогли отразить цели проведения процесса анализа и улучшения в управлении организацией. 100% опрошенных ни разу не проводили внутреннюю оценку удовлетворенности потребителей товаров аптечного ассортимента качеством оказания услуг фармацевтической организацией. Все обследуемые за текущий год не проводили в организации анализа жалоб и предложений покупателей.

Также обследуемые не смогли составить схему последовательных действий персонала по минимизации рисков попадания в гражданский оборот недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных препаратов.

Вопросами соблюдения правил охраны труда и техники безопасности все опрошенные также не занимались и не назначали ответственных из состава персонала. Лишь 7% периодически подписывали журнал проведения инструктажа, однако не смогли указать, какой вид инструктажа проводился и с какой периодичностью.

Имели представление или знакомы с понятием и/или положениями ИСО серии 9000, описывающими систему взаимодействующих процессов, всего 2% опрошенных из числа руководителей. Никто из респондентов не разрабатывал план действий по улучшению качества работы ФО. Неготовность ФО к фактическому внедрению НАП подтверждается и тем, что все опрошенные не имели распределения и не назначались ответственными за какой-либо конкретный процесс в организации.

Анкетирование позволило выявить разрыв знаний и компетенций у специалистов фармацевтических организаций в отношении должной организации системы качества товаров и услуг на рабочем месте, регламентируемых новыми нормативными актами. А вносимые согласно этим документам изменения им сложно своевременно отслеживать. Неэффективное внедрение систем качества в региональных ФО в соответствии с требованиями НАП и НПХиП связано с отсутствием базовых знаний у студентов и специалистов по основам стандартизации, концепций, терминологии и методологии ИСО 9000.

Выявленные выше факты являются подтверждением того, что имеется ряд проблем в работе самих субъектов фармацевтического обращения и в процедуре образования и самообразования. Это также подтверждает, что руководители по-прежнему не проводят аттестацию своего персонала согласно требованиям правил надлежащей практики.

С учетом того, что 36% опрошенных составляли возрастную группу от 23 до 35 лет, предполагается, что в их числе были и выпускники, обучающиеся по образовательным стандартам третьего поколения по специальности «Фармация», которые также не имели минимальных необходимых навыков создания системы качества в ФО.

Подтверждается недостаточный уровень базовых знаний провизоров по современной нормативно-правовой документации, по системам менеджмента качества услуг и продукции, что доказывает необходимость разработки современных образовательных программ (модулей) для устранения разрыва уровня знаний и навыков у провизоров-специалистов и выпускников фармацевтических факультетов.

В условиях стратегического развития фармацевтической отрасли и активного вхождения Российской Федерации (РФ) в мировую систему экономического сотрудничества большую роль приобретают международные принципы стандартизации и сертификации продукции и фармацевтических услуг. Очевидна потребность подготовки квалифицированных кадров, владеющих знаниями и пониманием роли систем качества организаций и стандартов. Успешная деятельность организации зависит от конкурентоспособности продукции и услуг, основанных на грамотных системах качества.

Введение в основную образовательную программу по специальности 33.05.01 «Фармация» в СОГМА вариативной дисциплины «Стандартизация и сертификация в фармацевтической деятельности» диктуется потребностями фармацевтической отрасли, требованием НАП. Это позволит сформировать у будущих специалистов необходимые компетенции в области основ создания систем обеспечения и повышения качества продукции, процессов, услуг ФО. Кроме того, на базе фармацевтического факультета СОГМА организованы курсы тематического усовершенствования для провизоров по теме: «Стандартизация и сертификация в фармацевтической деятельности». Целью освоения дисциплины является формирование понимания роли стандартизации и сертификации в повышении качества продукции, процессов, услуг на современном уровне развития фармацевтической отрасли.

Программа вариативной дисциплины «Стандартизация и сертификация в фармацевтической деятельности» на 5-м курсе нацелена на приобретение студентами основ стандартизации, обеспечивающих:

- 1) выполнение правил НАП и НПХиП, установленных требований к осуществлению розничной торговли в ФО;
- 2) безопасность продукции, процессов и услуг для потребителей;
- 3) создание условий для деятельности на едином товарном рынке РФ.

Исследованные компетенции по дисциплине «Стандартизация и сертификация в фармацевтиче-

ской деятельности» (табл. 1) не полностью отражают цели дисциплины и являются примерными, однако способствуют достижению поставленных задач. В связи с этим целесообразно в образовательную программу ввести специальную дополнительную компетенцию «способность и готовность к созданию системы менеджмента качества в фармацевтической организации».

Для обеспечения учебного процесса на кафедре фармации СОГМА был разработан учебно-методический комплекс по дисциплине «Стандартизация и сертификация в фармацевтической деятельности». Содержание дисциплины разделено на три модуля. Первый модуль предназначен для изучения основ стандартизации в РФ, терминологии и требований по стандартизации. Второй – изучает международные системы менеджмента качества, используемую терминологию, основные положения и требования. Этих общих знаний недостает провизорам для понимания требований надлежащих практик, разработанных на основе требования International Organization for

Standardization (ISO) 9000. Изучение всех требований надлежащих практик [1, 2] выделено в третий модуль (табл. 2).

Виды учебной деятельности при освоении данной дисциплины по выбору представлены лекциями в объеме 20 ч, практическими занятиями в объеме 52 ч и дополнены СРС в объеме 36 ч. Разработан новый механизм оценки уровня сформированности компетенций в традиционных и интерактивных формах (табл. 3)

Используемые формы текущего контроля успеваемости по данной дисциплине представлены в таблице 4.

Для СРС по данной дисциплине разработаны учебно-методическое обеспечение и комплекты документации по качеству (табл. 5)

В целях исполнения одного из основных требований Федерального государственного образовательного стандарта, создания систем обучения на рабочем месте или в ситуации, имитирующей трудовую среду, часть занятий по стандартизации и сертификации в

Таблица 1

Содержание компетенций по дисциплине «Стандартизация и сертификация в фармацевтической деятельности»

Компетенция	Содержание компетенции
ОПК-5	Способность и готовность анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок
ПК-1	Способность к обеспечению контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций
ПК-15	Способность к применению основных принципов управления в фармацевтической отрасли, в том числе в фармацевтических организациях и их структурных подразделениях
ПК-16	Способность к участию в организации деятельности фармацевтических организаций

Таблица 2

Содержание дисциплины «Стандартизация и сертификация фармацевтической деятельности»

Семестр	Наименование темы (раздела) дисциплины	Виды учебной деятельности					Форма текущего контроля успеваемости
		Л	ЛР	ПЗ	СРС	всего	
9	Раздел 1. Государственная система стандартизации в России (ГСС РФ). Сущность стандартизации, ее роль и место в современных условиях рыночных отношений. Правовые основы стандартизации.	4	–	6	3	13	ДЗ, Т, ПР, РС**
9	Раздел 2. Международные стандарты 9000 (ISO 9001 / ГОСТ Р ИСО). Системы менеджмента качества, основные понятия и требования. Международные организации по стандартизации и контролю качества. Система и концепция технического регулирования.	8	–	22	12	42	ДЗ, Т, ПР, КР
9	Раздел 3. Надлежащие практики в фармации. Документирование процессов фармацевтической организации. Стандартные операционные процедуры как составная часть системы менеджмента качества.	8	–	21	18	47	ДЗ, Т, ПР, КР, УИРС, П
Итого:		20	–	49	33	102	–

Примечание: Л – лекции; ЛР – лабораторные работы; ПЗ – практические занятия; СРС – самостоятельная работа студентов; ДЗ – домашние задания (проверка); Т – тестирование; ПР – оценка практических навыков; РС – работа с информационными сайтами; ** – практико-ориентированные образовательные технологии; КР – контрольная работа; УИРС – учебно-исследовательская работа студента (информационный поиск, обзор литературы, доклады, оформление результатов участия во внутренних аудитах (протоколов); П – проверка протокола внутреннего аудита.

Таблица 3

Расшифровка используемых образовательных технологий

ЛВ	Лекция-визуализация	ЗС**	Ситуационные задачи
ЛД*	Лекция-дискуссия	ДИ*, РИ*	Деловая игра Ролевая игра
РС**	Работа с информационными сайтами	РД**	Работа с нормативными документами
ПЗ**	Практическое занятие	СИ	Самостоятельное изучение программы
ВП**	Встречи с представителями фармацевтических организаций	УИРС**	Учебно-исследовательская работа студента (информационный поиск, обзор литературы, доклады, оформление результатов участия во внутренних аудитах (протоколов))

Примечание: без звездочек – традиционные образовательные технологии; * – интерактивные образовательные технологии; ** – практико-ориентированные образовательные технологии.

Таблица 4

Формы текущего контроля успеваемости

КР	Контрольная работа	Т	Тестирование
ДЗ	Домашние задания (проверка)	Пр.	Оценка практических навыков
КЗ	Комплексная оценка знаний	С	Собеседование, устный опрос
П	Проверка протокола внутреннего аудита	–	–

Таблица 5

Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине

Семестр	Наименование учебно-методической разработки
9	Методические рекомендации по внеаудиторной работе для студентов 5 курса
	Комплект тестовых заданий
	Мультимедийные лекции
	Комплект руководства по качеству вместе с политикой и целями качества
	Комплект СОП
	Комплект рабочих журналов
	Комплект распорядительных приказов

фармацевтической деятельности в 9 семестре проводится в аптеке базовой клиники СОГМА. Студенты знакомятся с карантинными зонами, изучают документацию системы качества в соответствии с НАП и НПХиП, руководство, цели, политику качества, СОПы по основным процессам ФО, в том числе по приемке товара и хранению.

На базах практик региона оказывается содействие в закреплении таких навыков по созданию систем управления качеством ФО и процессов реализации фармацевтической продукции. Все эти новшества требуют внесения изменений в рабочие программы практик и других дисциплин.

На базе региональной консалтинговой компании «МедФармКонсалтинг и Экспертиза» организованы занятия по вариативной дисциплине «Стандартизация и сертификация в фармацевтической деятельности»

совместно с экспертами компании по вопросам участия студентов в процедурах проведения внутренних аудитов. ФО и МО привлекают аккредитованных экспертов компании «МедФармКонсалтинг и Экспертиза» для проведения внутренних и внешних аудитов и совместной разработки систем качества товаров и услуг. Персонал компании представлен провизорами, экспертами-аналитиками, специалистами в области создания систем качества услуг и товаров в сфере обращения лекарственных средств.

В ходе таких совместных мероприятий студенты приобретают следующие навыки:

1) выявление процессов, влияющих на качество услуг, установление их последовательности и взаимодействия в ФО и МО;

2) оформление системных документов качества (руководства по качеству вместе с целями и политикой качества, СОПов);

3) оформление рабочих журналов, необходимых для обеспечения системы качества;

4) оформление комплекта распорядительных приказов по основной деятельности ФО (примерные формы приказов);

5) документальное оформление решений в управлении по созданию систем качества ФО, подготовки организационных и распорядительных документов;

6) разработка планов-графиков внутренних аудитов;

7) оформление распорядительных документов (приказов о проведении внутреннего аудита, о назначении состава аудиторской группы);

8) проведение периодических внутренних аудитов в фармацевтической и медицинской организации;

9) составление протоколов результатов внутренних аудитов на основе проверочных чек-листов (самоконтроля);

10) разработка корректирующих и предупреждающих мероприятий по итогам аудитов.

Таким образом, в учебный процесс по данной дисциплине внедрены инновационные образовательные технологии, обеспечивающие вынужденную инициативность и активность студентов. Образовательные технологии активной деятельности представлены также выездными занятиями с исполнением различных должностей ФО, анализом конкретных ситуаций, дискуссионными играми.

Заключение. Разработанный учебно-методический комплекс вариативной дисциплины «Стандартизация и сертификация в фармацевтической организации» позволит устранить существующий разрыв уровня знаний и компетенций в системе подготовки выпускников, владеющих знаниями и пониманием роли стандартизации в повышении качества продукции, услуг фармацевтических организаций.

В условиях меняющихся потребностей рынка фармацевтический факультет СОГМА вносит в образовательную программу студентов и в тематическое усовершенствование специалистов необходимые современному фармацевтическому работнику компетенции, закладывает знания, умения, навыки, необходимые выпускнику для дальнейшей работы в отрасли. Выявленные серьезные проблемы с разрывом уровня знаний и компетенций по современной нормативно-правовой базе, регламентирующей систему качества услуг и продукции, доказывают необходимость разработки современных образовательных программ (модулей) для устранения разрыва уровня знаний и навыков у специалистов и выпускников в отношении требований надлежащих фармацевтических практик.

Предложенный авторами модуль вариативной дисциплины «Стандартизация и сертификация фармацевтической деятельности» для студентов 5-го курса и аналогичный курс тематического усовершенствования для провизоров отвечают требованиям современной фармацевтической отрасли и потребностям практической фармации в формировании профессиональных компетенций у будущих специалистов в области создания систем качества фармацевтических организаций, основанных на международных принципах стандартизации.

Литература

1. Габова, К.Р. Методические подходы к разработке системы контроля качества как фактор противодействия обороту фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных препаратов / К.Р. Габова, Ф.Н. Бидарова // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 7–1. – С. 29–30.
2. Дьяченко, Р.Г. Выявление потребности во внедрении системы менеджмента качества в розничных фармацевтических организациях / Р.Г. Дьяченко, И.Н. Андреева, Ф.Н. Бидарова // Естественные и технические науки. – М., 2013. – № 5. – С. 148–152.
3. ГОСТ Р ИСО 9001. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования (утв. Приказом Росстандарта от 28.09.2015 г. № 1391 – ст). – М.: Стандартинформ, 2015. – 34 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н. «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // Росс. газета. – 2017. – № 04. – 12 янв.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» // Росс. газета. – 2017. – № 03. – 11 янв.
6. Чуднова, О.В. Алгоритм базового анализа данных социологического опроса в программе MS Excel / О.В. Чуднова // Современные научные исследования и инновации. – 2015. – № 4, ч. 5. – С. 168–172.

F.N. Bidarova, B.S. Bidarov, O.M. Kostyuchenko

Trends in implementation of good practices in pharmaceutical organizations

Abstract. The level of knowledge and competencies of a graduate of a pharmaceutical university and specialist regarding the requirements of good pharmacy practice in pharmaceutical organizations of the Republic of North Ossetia-Alania is analyzed. A gap in the knowledge of graduates and specialists was identified and an author's program for developing competencies for creating modern quality systems for pharmaceutical services and products was developed. The sample of the study was formed from the heads and pharmacists of retail pharmacy organizations of the Republic of North Ossetia-Alania of all forms of ownership, of which 38% were heads of a pharmaceutical organization, and the rest were pharmacists. Significant gaps and shortcomings of basic knowledge were identified among the management team, the main staff of pharmacists authorized for quality and implementation issues, as well as the creation of quality management systems in pharmaceutical organizations. Disadvantages associated with the lack of mechanisms for implementing the requirements of good pharmacy practice and the creation of a quality system in a pharmaceutical organization require action. So, it is necessary to develop modern educational modules that reflect the trends of modern transformations in the pharmaceutical industry. The low motivation of the staff of pharmaceutical organizations to improve their qualifications on the creation of quality systems was noted, due to the lack of basic knowledge among pharmacists and a sufficient amount of educational programs and modules. The author's model of training specialists capable of creating modern quality systems in the pharmaceutical organization and the characteristics of the educational complex of the new discipline of choice are presented

Key words: good pharmacy practice, the organisation's quality system, pharmaceutical education, an educational module, elective discipline, quality management system, standard operating procedures, process approach, internal audit.

Контактный телефон: +7 (8672) 56-32-85; e-mail: apteka-83@yandex.ru

С.Ю. Ломаков

Проблемы организации лучевой диагностики диспансерным пациентам онкологического профиля

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящее время в Российской Федерации беспрецедентное внимание уделяется вопросам профилактики, ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний. В этой связи выявление проблем на этапе диспансерного наблюдения пациентов онкологического профиля является крайне актуальным, а их решение позволит обеспечить должный уровень качества и доступности оказываемой им медицинской помощи. Проведен социологический опрос 1230 пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением врачей-онкологов районных онкологических кабинетов (отделений) в Санкт-Петербурге. Выявлены ограничения доступности лучевых диагностических методов для пациентов онкологического профиля, наблюдающихся в первичном онкологическом кабинете в рамках диспансерного наблюдения: сроки ожидания необходимых пациентам диагностических исследований зачастую превышают нормативные (в 8,9% случаев при рентгенологическом исследовании, в 25,8% при компьютерной томографии, в 28,8% при ультразвуковом исследовании, в 34,6% при магнитно-резонансной томографии), в отдельных случаях пациенты вынуждены оплачивать назначенные им медицинские услуги, предоставление которых гарантировано бесплатно (консультации врача-специалиста – 36,7 на 100 опрошенных, проведение лабораторных диагностических исследований – 35,4 на 100 опрошенных). При проведении диагностики с использованием лучевых методов пациенты наиболее часто были вынуждены оплачивать ультразвуковое исследование (43,3 на 100 опрошенных). Выявленные проблемы отразились на восприятии пациентами оказания медицинской помощи: только 79,5% удовлетворены организацией диспансерного наблюдения в первичном онкологическом кабинете. Установлена прямая зависимость низкого уровня удовлетворенности пациентов организацией диспансерного наблюдения в первичном онкологическом кабинете от длительности ожидания диагностических исследований, невозможности получить направление на исследование непосредственно от врача-онколога, ограничений в его своевременном выполнении бесплатно, отсутствия разъяснений лечащего врача-онколога по порядку и условиям предоставления медицинской помощи ($p=0,05$; $r=0,7-1$).

Ключевые слова: диспансерное наблюдение, первичный онкологический кабинет, доступность лучевой диагностики при диспансерном наблюдении, онкологическая медицинская помощь, удовлетворенность пациентов, ультразвуковое исследование, организация онкологической помощи пациентам, диагностика онкологических заболеваний.

Введение. В настоящее время в здравоохранении Российской Федерации происходят значительные перемены. Беспрецедентное внимание, в том числе финансовая поддержка, уделяется вопросам профилактики, ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, являющихся одной из основных причин смертности населения [1, 3, 5–8, 15]. В рамках реализации поручений Президента Российской Федерации [14] стартовал национальный проект «Здравоохранение», частью которого стал федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», одной из ведущих задач которого стало проведение мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний [6]. В развитии современных тенденций значительную перестройку получила нормативная правовая база, регламентирующая проведение профилактических осмотров, в том числе в рамках диспансеризации [14]: частота профилактических осмотров значительно увеличилась, особенно в старших возрастных группах. Начиная с 40 лет они стали проводиться ежегодно, а перечень исследований, нацеленных на выявление наиболее опасных хронических заболеваний, в том числе онкологических, существенно расширился.

При перестройке системы профилактики онкологических заболеваний ожидается увеличение доли впервые выявленных злокачественных новообразований на ранних стадиях. В этих случаях пациенты должны быть незамедлительно направлены для дальнейших лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с установленными порядками оказания медицинской помощи по профилю «онкология» [11, 12], а также взяты под постоянное диспансерное наблюдение.

С учетом установленной Министерством здравоохранения [11, 12] высокой частоты диспансерных посещений пациентами врача-онколога (в течение первого года – один раз в три месяца, в течение второго года – один раз в шесть месяцев, в дальнейшем – один раз в год) особую актуальность приобретают вопросы качества и доступности медицинской помощи при диспансерном наблюдении пациентов онкологического профиля.

Цель исследования. Изучение удовлетворенности онкологических пациентов доступностью диспансерного наблюдения, в том числе лучевых диагностических исследований.

Материалы и методы. В соответствии с современными подходами к оценке доступности медицинской помощи [4, 13] и значимости при ее проведении социологических исследований [2] для достижения цели настоящего исследования был использован социологический опрос, который проводился по специально разработанной анкете путем формализованного интервью. Вопросы анкеты были направлены на выявление препятствий, возникающих у пациентов при получении диагностических исследований, назначенных врачом-онкологом, всего было предложено 15 закрытых и открытых вопросов. Квотная выборка для опроса рассчитана путем предварительной оценки структуры пациентов (по полу и возрасту), находящихся под наблюдением врача-онколога во всех районах Санкт-Петербурга в 2018 г. В выборку для проведения опроса было включено 1230 человек. Полученные эмпирические данные подвергнуты комплексному статистическому анализу, в том числе проведены расчеты относительных величин, корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена).

Результаты и их обсуждение. Одним из наиболее важных компонентов успешного проведения диспансерного наблюдения является доброжелательное сотрудничество пациента и врача. Онкологическому пациенту крайне необходимо обеспечить полноценную информационную доступность медицинской помощи: давать разъяснения о целях диспансерного наблюдения, о целесообразности проведения своевременных и регулярных осмотров, о выполнении всех назначенных диагностических и лечебных мероприятий. Результаты опроса показали, что не во всех случаях врачами-онкологами в полной мере обеспечивается должное информирование пациентов. Только 92% опрошенных указали, что состоят на диспансерном наблюдении, 6,6% указали, что не состоят под наблюдением врача, а 1,4% пациентов затруднились с ответом. При этом большинство опрошенных оказались пациентами с впервые установленным онкологическим диагнозом, из них 44,4% менее года наблюдаются у онколога и особенно нуждаются в получении необходимых разъяснений. Вместе с тем доля участников опроса длительное время наблюдающихся у врача-онколога, также значительна – 18,4% состоят под диспансерным наблюдением более 5 лет. Эта группа пациентов, получая разъяснения врача на постоянной основе, должна в полной мере быть ориентирована в целях и задачах взаимодействия со специалистами.

Пациенты, находящиеся под наблюдением врача-онколога, для планового посещения врача в большинстве случаев не тратят длительного времени на ожидание. С момента обращения в медицинскую организацию 32,6% пациентов ожидают очередного диспансерного осмотра не более 2 дней. Еще 26,8% указали, что срок ожидания составляет не более 5 дней. Каждый пятый (18,7%) указал, что срок ожидания медицинской помощи составляет не более 2

недель. В соответствии с требованиями, установленными Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге [10], срок ожидания приема врача-специалиста составляет не более 14 календарных дней. С учетом этого обстоятельства можно утверждать, что в преимущественном числе случаев сроки ожидания приема онколога соответствуют установленным требованиям – 78,1% ожидают приема не более 14 календарных дней. Вместе с тем в отдельных случаях (10,7%), по данным опроса, сроки ожидания пациентами приема врача превышают нормативные. Еще 11,2% указали, что затрудняются ответить на этот вопрос.

Онкологические пациенты, несмотря на преимущественное соблюдение медицинскими организациями сроков проведения профилактических осмотров в рамках диспансерного наблюдения, только в половине случаев (58,1%) удовлетворены продолжительностью ожидания приема врача. Среди пациентов, ожидавших приема врача-онколога не более 2 недель, не удовлетворены сроками ожидания медицинской помощи 20%, а среди ожидавших не более 5 дней – не удовлетворены 38,7%.

В рамках диспансерного наблюдения онкологических пациентов наиболее востребованными являются лучевые методы диагностики. В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [10] срок ожидания диагностических инструментальных исследований, в том числе рентгенографических исследований, маммографии, ультразвуковой диагностики, для пациентов всех групп составляет 14 календарных дней со дня назначения. Наряду с этим при подозрении или наличии у пациентов онкологического заболевания срок ожидания ими компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ангиографии составляет также не более 14 календарных дней со дня назначения.

Выявлены ограничения доступности лучевых методов исследования для пациентов онкологического профиля. В соответствии с требованиями к организации деятельности амбулаторного онкологического центра [12] задачей врача-онколога первичного звена является установление распространенности онкологического процесса, стадии заболевания, в том числе в рамках диспансерного наблюдения. Однако оказалось, что не во всех случаях проведенные пациентам исследования назначал лечащий врач-онколог. Рентгенодиагностическое исследование только в 20,4% случаев назначено врачом-онкологом первичного онкологического кабинета, ультразвуковое исследование (УЗИ) – только в 25,3% случаев. Еще в меньшем числе случаев (13,7%) врачи-онкологи первичного кабинета назначают проведение КТ и МРТ. Рентгеновские исследования в каждом третьем случае назначаются врачами поликлиники (в 20,8% случаев – врачом терапевтом-участковым и в 8,0% случаев – другими врачами-специалистами). При

проведении УЗИ в 19,1% случаев оно было назначено участковым врачом-терапевтом, а в 17,9% – иными врачами-специалистами поликлиники. КТ, согласно ответам пациентов, назначалась им участковым врачом-терапевтом в 28,2% случаев, а врачами-специалистами – в 15% случаев, МРТ – в 31,2 и 7,1% случаев соответственно.

Рентгеновское исследование в каждом втором случае (49,9%) было предоставлено пациентам в сроки, установленные Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [11], в том числе в 11% случаев оно было проведено в срок не более 2 дней с момента назначения врачом-онкологом, в 13,3% случаев – в срок не более 5 дней. Только в каждом десятом случае (8,9%) срок ожидания рентгеновского исследования превышал установленные 14 дней с момента его назначения.

УЗИ в 47,3% случаев проводится пациентам в законодательно установленный 14-дневный срок, однако только в 9,8% случаев он составляет не более 5 дней. В каждом же третьем случае (28,8%) срок ожидания исследования не был соблюден и составлял более 14 дней.

МРТ в установленные Территориальной программой [12] сроки выполнялась пациентам в каждом третьем случае – 30,1%, в том числе в срок не более 5 дней – в 12,4% случаев. Вместе с тем в каждом третьем случае (34,6%) срок проведения исследования нарушается и превышает установленные 14 дней. КТ выполнялась в соответствии с нормативными сроками в 40,2% случаев, в том числе в 5,5% – в срок, не превышающий 5 дней, и в 34,7% – в срок, не превышающий 14 дней. Однако 25,8% пациентов получили исследование в сроки более 14 дней. Таким образом, практически треть всех пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении у врача-онколога и нуждающихся в проведении лучевых исследований, получают его в сроки, превышающие нормативные.

Ограничения доступности медицинской помощи для пациентов, длительные сроки ожидания диагностических исследований в отдельных случаях являются предпосылками для выполнения их пациентами за счет собственных средств, то есть формируют условия ограничения экономической доступности медицинской помощи. Наибольшая доля таких случаев выявлена при получении пациентами консультации врача-специалиста (36,7 на 100 опрошенных), а также при проведении лабораторных диагностических исследований (35,4 на 100 опрошенных). При проведении диагностики с использованием лучевых методов пациенты наиболее часто были вынуждены оплачивать УЗИ (43,3 на 100 опрошенных). Частота вынужденной оплаты пациентами иных исследований за счет собственных средств составила: КТ – 34,7 на 100 опрошенных, МРТ – 31,5 на 100 опрошенных, рентгеновские исследования – 11 на 100 опрошенных.

Выявленные проблемы организации первичной специализированной онкологической медицинской

помощи для пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, безусловно, отразились на их восприятии ее оказания: только 79,5% пациентов удовлетворены организацией диспансерного наблюдения в первичном онкологическом кабинете (67,8% «удовлетворены полностью» и 11,7% «скорее удовлетворены»).

Ограничениями доступности лучевых диагностических методов для пациентов онкологического профиля, наблюдающихся в первичном онкологическом кабинете в рамках диспансерного наблюдения, явились следующие: сроки ожидания необходимых пациентам диагностических исследований зачастую превышают нормативные, в отдельных случаях пациенты вынуждены оплачивать назначенные им медицинские услуги, предоставление которых гарантировано бесплатно, а также вынуждены посещать врачей иных специальностей для получения направления на исследование. При этом выявлено отсутствие законодательно установленной маршрутизации пациентов, позволяющей врачу-онкологу беспрепятственно назначать исследование самостоятельно, без привлечения врачей иных профилей.

Нормативными правовыми документами, регламентирующими оказание медицинской помощи для пациентов онкологического профиля [10, 12], срок ожидания приема врача-онколога при диспансерном наблюдении пациентов отдельно не установлен. Однако очевидно, что длительное ожидание приема врача и диагностических исследований при установленном диагнозе онкологического заболевания не является для пациента желательным. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, с повышенной настороженностью относятся к своему здоровью, и даже непродолжительные сроки ожидания консультации могут вызывать их неудовлетворенность оказанной медицинской помощью, восприниматься как недостаточное внимание к их здоровью. Особенно это актуально при проведении диспансерного наблюдения, когда активное взаимодействие пациента и врача по вопросам оказания ему медицинской помощи, в том числе выполнения диагностических процедур с целью контроля динамики патологических процессов, зачастую является определяющим фактором при оценке качества, доступности медицинской помощи, а также удовлетворенности пациента её оказанием.

Недостаточно четкое выполнение врачами-онкологами первичного звена своих обязанностей по организации полноценного диспансерного наблюдения пациентов можно считать фактором, препятствующим преемственности медицинской помощи пациентам на различных этапах. Требованиями Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [10] установлено, что проведение исследования назначается лечащим врачом и подтверждается выданным пациенту в установленном порядке направлением. Если направление не выдается пациенту врачом-онкологом, пациент для его получения вынужден обращаться к иному врачу, в том

числе в поликлинике по месту жительства. Это приводит к увеличению сроков ожидания исследований и является важным фактором ограничения доступности медицинской помощи.

В соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» [12] первичный онкологический кабинет призван для обеспечения своей деятельности, в том числе при диспансерном наблюдении пациентов, использовать лечебно-диагностические возможности медицинской организации, в составе которой организована его работа. Выявленные ограничения экономической доступности медицинской помощи для пациентов, в том числе лучевых методов исследований, может быть следствием дефицита диагностических ресурсов соответствующей медицинской организации, что, однако, не исключает наличия организационных и управленческих проблем первичной онкологической помощи в целом.

Активное использование пациентами платных медицинских услуг в рамках диспансерного наблюдения онкологического заболевания может указывать на недостатки работы с пациентами врача-онколога, в том числе в части проведения информационно-разъяснительной работы о порядке, месте и сроках проведения бесплатных исследований, а также по обеспечению должной маршрутизации пациентов. Установлено, что врач-онколог более полно информирует пациентов о клинических составляющих диспансерного наблюдения, чем об организационных аспектах оказания медицинской помощи. Доля пациентов, не удовлетворенных разъяснениями врача по вопросам подготовки к проведению исследований, наименьшая – 7,5%. Наряду с этим информированием о сроках ожидания и порядке получения медицинской помощи не удовлетворена пятая часть всех респондентов (21,2%), что свидетельствует о недостаточном внимании врача-онколога к выполнению требований Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [10], обязывающих лечащего врача определять сроки, место и своевременность проведения диагностических и лечебных мероприятий с указанием этого в медицинской карте пациента.

Заключение. Выявленные проблемы организации первичной специализированной онкологической помощи свидетельствуют о достаточно серьезных ограничениях ее доступности, что не может не отразиться на удовлетворенности пациентов ее получением. Степень влияния отдельных аспектов работы первичных онкологических кабинетов на удовлетворенность пациентов организацией диспансерного наблюдения в целом определена путем ранговой корреляции Спирмена. С помощью корреляционного анализа установлена прямая зависимость низкого уровня удовлетворенности пациентов организацией диспансерного наблюдения в первичном онкологическом кабинете от длительного ожидания диагностических

исследований, невозможности получить направление на исследование непосредственно от врача-онколога, ограничений в его своевременном выполнении бесплатно, отсутствия разъяснений лечащего врача-онколога по порядку и условиям предоставления медицинской помощи ($p=0,05$; $r=0,7-1$).

Несомненно, выявленные в ходе исследования проблемы следует учитывать при подготовке предложений по совершенствованию организации медицинской помощи пациентам онкологического профиля. Изложенные обстоятельства неудовлетворительной организации медицинской помощи пациентам на этапе диспансерного наблюдения требуют принятия мер по ее совершенствованию, в том числе в части установления отдельной маршрутизации пациентов при проведении диагностики с использованием лучевых методов.

Литература

1. Заплутанов, В.А. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией / В.А. Заплутанов [и др.] // Онкология. Журн. им. А.П. Герцена. – 2016. – № 2. – С. 25–28.
2. Зудина, Л.А. Роль и структура социологических знаний в медицине / Л.А. Зудина, Н.Н. Капитонова // Главврач. – 2019. – № 8. – С. 45–50.
3. Комаров, Ю.М. Почему растет смертность в РФ / Ю.М. Комаров, С.Л. Ермаков // Главврач. – 2015. – № 9. – С. 68–78.
4. Кочорова, Л.В. Подходы к контролю доступности медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования / Л.В. Кочорова, О.Б. Строганова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – № 2. – С. 16–19.
5. Литовкин, А.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией / А.В. Литовкин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 58.
6. Мерабишвили, В.М. Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили // Росс. онколог. журн. – 2012. – № 3. – С. 25–29.
7. Огрызко, Е.В. Динамика смертности населения Российской Федерации за 2012 – 2016 годы / Е.В. Огрызко, Е.А. Шелепова, Е.М. Тюрина // Менеджер здравоохранения. – 2018. – № 9. – С. 50–59.
8. Одинцов, В.А. Роль ультразвуковых технологий в скрининге пациентов с заболеваниями щитовидной железы / В.А. Одинцов, Л.В. Кочорова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 51–53.
9. Порядок проведения профилактического осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 г. № 124н // Росс. газета. – 2019. – № 7852. – 29 апр.
10. Постановление Правительства Санкт-Петербурга о реализации Закона Санкт-Петербурга от 19 февраля 2019 года № 80 «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» // Реестр нормативных правовых актов Санкт-Петербурга. – СПб., 2019. – № 25195. – 17 с.
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2019 г. № 48н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 915Н» // Росс. газета. – 2019. – № 7804. – 3 мар.

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 915Н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» // Росс. газета. – 2013. – Спец. вып. № 122. – 7 июн.
13. Строгонова, О.Б. Оценка пациентами работы диагностических служб поликлиник Санкт-Петербурга / О.Б. Строгонова, Б.А. Минько // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 49, № 6. – С. 71–76.
14. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития // Росс. газета. – 2019. – Федер. вып. № 97. – 9 мая.
15. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2013. – 289 с.

S.Yu. Lomakov

Problems of Organization of Radiation Diagnostics to Dispensary Cancer Patients

Abstract. Currently, the Russian Federation pays unprecedented attention to the prevention, early diagnosis and treatment of cancer. In this regard, the identification of problems at the stage of dispensary observation of patients with cancer is extremely important, and their solution will ensure the proper level of quality and availability of medical care provided to them. A sociological survey of 1230 patients under dispensary supervision of oncologists of regional oncology offices in St. Petersburg was conducted. Identified limitations to the availability of radiation diagnostic techniques for cancer patients observed in the primary cancer office under dispensary observation: the waiting time needed for patients diagnostic tests often exceed the standard (8,9% during ultrasound examination, 25,8% – computed tomography, 28,8% – ultrasound, 34,6% – magnetic resonance imaging, in some cases, patients have to pay for designated health services, all of which is guaranteed free of charge (advice of a specialist – 36,7 per 100 respondents, laboratory diagnostic tests – 35,4 per 100 respondents). When conducting diagnostics using radiation methods, patients were most often forced to pay for ultrasound (43,3 per 100 respondents). The identified problems affected patient's perception of medical care: only 79,5% were satisfied with the organization of dispensary observation in the primary oncology office. Direct dependence of the low level of patients satisfaction with the organization of follow-up in primary cancer study on long waiting diagnostic studies, inability to get directions for the study directly from the oncologist, restrictions in its timely implementation is free, the lack of explanation from the treating oncologist on an order and conditions of granting of medical aid ($p=0,05$; $r=0,7-1$).

Key words: dispensary supervision, primary oncological office, availability of radiation diagnostics at dispensary supervision, oncological medical care, patient satisfaction, ultrasound examination, organization of cancer care for patients, diagnosis of cancer.

Контактный телефон: 8-921-387-00-87; e-mail: pospelovav@mail.ru

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹,
П.В. Астапенко¹, А.В. Апчел², А.И. Соловьев¹

Возбудители геморрагических лихорадок и их эпидемиология

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург

Резюме. Приведена современная эпидемиологическая характеристика возбудителей особо опасных инфекций за рубежом и в Российской Федерации. Особо отражена биология возбудителей геморрагических лихорадок, а также их видов и подвидов. Более подробно описаны биология и эпидемиология наиболее часто встречающихся сегодня возбудителей геморрагических лихорадок: лихорадки Денге, Эбола, Марбург, Ласса, Мачупо (Боливийской), Хуни (Аргентинской), лихорадки долины Рифт, Омской, Конго-Крымской, лихорадки с почечным синдромом, а также их промежуточных хозяев – комаров и клещей, варианты попадания этих возбудителей в организм человека. Охарактеризованы наиболее тяжелые и распространенные инфекции человека, вызываемые альфа-вирусами и флавивирусами, наиболее тяжелые эпидемии в различных странах. Представлена современная систематика и иммунопатогенез возбудителей этих инфекций, особенности вирусологической и иммунологической диагностики как с помощью классических, так и современных методик. Описаны новые, появившиеся за последние годы возбудители геморрагических лихорадок, которые приводили к летальным исходам. Учитывая современную напряженную обстановку, связанную с возбудителями геморрагических лихорадок, предложены меры, которые направлены на недопущение попадания возбудителей в Российскую Федерацию, а также алгоритм действий сотрудников лечебно-профилактических учреждений при поступлении больных с подозрением на инфекцию, связанную с возбудителями особо опасных инфекций.

Ключевые слова: вирусы, иммунитет, геморрагические лихорадки, инфекция, патогенез, грызуны, природные очаги, комары, клещи.

В Советском Союзе была развита система контроля за эпизоотиями в природных очагах. Этому способствовали структуры противочумной системы. Каждый случай выявления возбудителей особо опасных инфекций (ООИ) анализировался, проводились противоэпидемические мероприятия. Успешность борьбы с инфекциями и результативность их лечения во многом определяются эффективностью методик их ранней диагностики. Особенно велика роль микробиологических исследований при диагностике особо опасных и высококонтагиозных инфекций. В настоящее время в связи со значительно возросшей миграционной активностью населения возникновение случаев заболевания связано не столько с активностью природных очагов, сколько с завозом инфекций. Так, на территорию Российской Федерации (РФ) ежегодно прибывает из-за рубежа более 42 тысяч самолетов, привозящих более чем 4,3 млн пассажиров, в том числе 1 млн 640 тысяч из неблагоприятных по ООИ стран Азии, Африки, Америки. Кроме того, современный этап характеризуется появлением 1–2 новых возбудителей в год и увеличением на 25–57 % числа инфекционных болезней с атипичными проявлениями. Все чаще появляются случаи гриппа, вызванные новыми штаммами с пандемическим потенциалом. Стала абсолютной реальностью угроза завоза и распространения дикого и вакцинородственного полиовируса. Зарегистрированы активизация и расширение ареала циркуляции

новых вариантов энтеровирусов, природноочаговых инфекций (вспышка сибирской язвы на полуострове Ямал на фоне крупной эпизоотии среди северных оленей). Продолжаются вспышки кори, а также неоднозначная ситуация с вакциноуправляемыми инфекциями (краснуха, ветряная оспа, коклюш и др.). Имеет место увеличение роли инфекционных агентов в соматической патологии, а также глобальное распространение лекарственной резистентности и снижение эффективности этиотропной терапии (на 20–90 %) [6]. На этом фоне распространение возбудителей геморрагических лихорадок представляется особо важным, так как многие случаи заканчиваются летально [5, 7].

В настоящее время опасность возникновения завозных случаев заболевания большей частью связана с возбудителями геморрагических лихорадок (ГЛ). К ним относятся возбудители ГЛ Эбола, Марбург, Ласса, Мачупо (Боливийской), Хуни (Аргентинской), лихорадки долины Рифт, Денге, Желтой лихорадки, Венесуэльской, Омской, Конго-Крымской, Гуанарито, Чикунгунья, ГЛ с почечным синдромом (ГЛПС), Кьясанурской лесной болезни, Сабиа и др. Появились новые ГЛ: Алхурма (*Alkhurma*), тяжелая лихорадка с геморрагическим синдромом (severe fever with thrombocytopenia syndrome – SFTS), Луко ГЛ. Поэтому пересмотреть существующую и проанализировать новую информацию о возбудителях ГЛ представляется чрезвычайно важным.

Установлено, что наиболее часто выявляется лихорадка Денге (ЛД), таблица 1.

Таблица 1
Наиболее часто выявляемые лихорадки, заболеваемость и летальность от них

Лихорадка	Заболеваемость	Летальность, %
Эбола	7026 случаев на 2015 год, 7 вспышек	60
Марбург	465 случаев на 2015 год, 2 вспышки	80
Ласса	300000-500000 ежегодно	20-60
Денге	50000000 ежегодно	20-50
Конго-Крымская	Несколько тысяч в год	20-50
Рифт-Валли	До 200 тысяч ежегодно	3,3

ЛД – это острая зооантропонозная арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Синонимы – Филлипинская, Тайская, Сингапурская геморрагическая лихорадка, инфекционная тромбопеническая пурпура. Характеризуется развитием тромбгеморрагического синдрома, шока, высокой летальностью. Распространена в странах с тропическим и субтропическим климатом. В РФ также наблюдается ее неуклонный рост. Так, в 2009 г. зарегистрированы 2 случая, в 2010 г. – 21, в 2011 г. – 42, в 2012 г. – 63, в 2013 г. – 170, в 2014 г. – 86, в 2015 г. – 136, в 2016 г. – 139, в 2017 г. – 93 случая. Заражение в основном происходило при посещении Таиланда, Индонезии, Индии, Вьетнама, Бангладеш. За последние 20 лет в Таиланде в 2013 г. отмечался самый высокий уровень заболеваемости. Число пострадавших составило 153000 человек. Из них 132 человека погибли. В 2017 г. зарегистрированы эпидемии в Индии, Вьетнаме, Перу.

Выявлено 4 серотипа вируса, которые могут вызывать геморрагическую ЛД и шоковый синдром Денге. В патогенезе заболевания особо важная роль принадлежит серотипам 1, 3, 4. То, что геморрагическая форма заболевания развивается лишь у местных жителей, было опровергнуто в 2017 г. М.А. Сайфуллиным [6]. В эпидемиологии заболевания установлены лесной, сельский, городской циклы. Во всех циклах переносчиком возбудителя являются комары *Aedes aegypti* у человека и *Aedes albopictus* у обезьян. Эндемичные районы – 42° северной и 40° южной широты, области с высокой влажностью. В очаге болеют преимущественно дети и приезжие. Ареалы *Aedes aegypti* выявлены и в РФ в Краснодарском крае. Так, сотрудники Сочинской причерноморской протичумной станции при сборе комаров еще в августе – сентябре 2001–2004 гг. всего на расстоянии 10–30 м от домов индивидуальной застройки идентифицировали их как *Aedes aegypti*.

Существуют две самостоятельные клинические формы этой болезни.

1. ЛД, характеризующаяся повышением температуры, сильными болями в мышцах и суставах, а также

лейкопенией и формированием лимфаденита. Боли в суставах и мышцах вынуждают больного изменить походку, это и определило название болезни (англ. *dandy* – франт).

2. Геморрагическая ЛД, для которой помимо лихорадки характерны тяжелая геморрагическая диарея, шок и высокая летальность.

Возбудителем ЛД и ГЛ Денге является один и тот же вирус, который был выделен и изучен в 1945 г. А. Себином. Этот вирус во многом подобен другим флавивирусам. Он имеет сферическую форму, диаметр вириона около 50 нм, на поверхности суперкапсида расположены выступы длиной 6–10 нм. Вирус патогенен для новорожденных мышей при заражении внутрь мозга и в брюшную полость, а также для обезьян; размножается в культурах некоторых перевиваемых клеток. Чувствителен к высокой температуре (быстро инактивируется при 56°C), эфиру, формалину и другим дезинфектантам, но долго сохраняется в лиофилизированном состоянии и при температуре 70°C. Единственным резервуаром вируса является человек, а основным переносчиком вируса – комары *Aedes aegypti*, иногда *A. albopictus* [7]. Поэтому и зоны очагов ЛД совпадают с ареалами этих комаров: тропические и субтропические районы Африки, Азии, Америки и Австралии. Имеются сведения о существовании джунглевых вариантов ЛД в Малайзии, где переносчиком вируса служит комар *A. niveus*, однако эта форма существенного эпидемиологического значения не имеет. Основную роль играет городская форма ЛД. Эпидемии городской ЛД в определенных эндемичных районах наблюдаются регулярно и охватывают большое количество людей.

В иммунопатогенезе ЛД много общего с другими вирусными ГЛ. Так, первичная репликация вируса происходит в клетках моноцитарно-фагоцитарной системы. Репликация сопровождается накоплением перекрестно реагирующих антитромбоцитарных и антиэндотелиальных антител. Это способствует развитию синдрома системного воспалительного ответа с последующей генерализацией воспалительной реакции, активации системы комплемента и повреждения сосудов микроциркуляторного русла. В течении ЛД выделяют бессимптомную сероконверсию вируса, недифференцированную вирусную лихорадку, классическую ЛД, геморрагическую ЛД, лихорадочный период от 3 до 15 суток, чаще 5–8 суток [3, 5]. Вот описание классической ЛД российскими туристами: «началась резкая боль в области спины, заболела голова, поднялась высокая температура. Присоединилась сыпь. Аллергическая сыпь покрыла все тело. Зуд не давал спать. Сыпь была даже на ступнях, ощущения, что идешь по раскаленным углям».

При скрининговом обследовании на маркеры ЛД используется иммуноферментный анализ (ИФА) с обнаружением антител изотипа М (IgM) – ИФА-IgM. Однако целесообразнее одновременное использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ИФА-IgM. Обнаружение ИФА-IgM в сыворотке крови,

взятой позже 5-го дня заболевания, достаточно для подтверждения диагноза. ИФА-IgG позволяет дифференцировать первичную и повторную инфекции. Применение ИФА-IgG тест-систем не обеспечивает возможности дифференциальной диагностики флавивирусных инфекций по причине выраженных перекрестных реакций группоспецифических IgG-антител. Иммунохроматография используется для обнаружения IgG, IgM к вирусу Денге, NS1-антигена вируса Денге (до 10-го дня клинических проявлений) в сыворотке крови пациента [1, 7].

Среди возбудителей ГЛ наиболее представлены *арбовирусы*. Под названием «арбовирусы» (лат. *Arthropoda* – членистоногие и англ. *borne* – передающийся) в настоящее время понимают вирусы, передающиеся восприимчивым позвоночным (в том числе и человеку) через укусы кровососущих членистоногих. Участие переносчика в передаче возбудителя обуславливает такие особенности арбовирусных инфекций, как сезонность, связанную с жизненным циклом переносчика, и распространение в регионах его обитания. Эти вирусы не обязательно вызывают летальные инфекции у членистоногих, у них инфекция может протекать бессимптомно, не вызывая каких-либо поражений или изменений. Арбовирусы обладают уникальной способностью к репликации как при температуре тела теплокровных позвоночных, так и при сравнительно низких температурах внешней среды. Передача возбудителя у членистоногих из поколения в поколение может осуществляться трансвариально. Арбовирусы – нетаксономическое, собирательное понятие. В настоящее время насчитывается около 400 арбовирусов, относящихся в основном к семействам тогавирусов, флавивирусов, буньявирусов, аренавирусов, реовирусов, рабдовирусов. Для человека патогенны около 100 из них. Природные очаги арбовирусных инфекций встречаются во всех районах земного шара, но чаще в тропических дождевых лесных зонах из-за обилия видов теплокровных животных и членистоногих. В РФ встречаются лишь некоторые из арбовирусных инфекций [5, 7].

Заболевания, вызываемые арбовирусами, могут проявляться в виде трех клинических синдромов: 1) лихорадки недифференцированного типа с наличием мелкопятнистой сыпи или без нее и с относительно легким течением; 2) энцефалита, нередко с летальным исходом; 3) ГЛ – часто с тяжелым течением и летальным исходом. Деление это весьма условно, так как один и тот же возбудитель может вызывать заболевание с преобладанием тех или иных симптомов и различной тяжестью течения.

Тогавирусы (лат. *toga* – плащ) подразделяют на 3 рода: 1) альфа-вирусы с типовым видом – вирусом Синдбис; 2) рубивирус передается воздушно-капельным путем; 3) пестивирусы, включающие вирусы чумы животных, поражающие слизистые оболочки.

Флавивирусы (арбовирусы антигенной группы В), типовой – вирус желтой лихорадки. Все альфа- и большинство флавивирусов полихозяинные и циркулируют

в природе между позвоночными и членистоногими. Среди них многие служат возбудителями тяжелых заболеваний людей – желтой лихорадки (ЖЛ), ГЛ, клещевого и японского энцефалитов и т. д. (табл. 2). Все альфа-вирусы экологически связаны с комарами; флавивирусы связаны с комарами и клещами, но часть их выделяется только от позвоночных.

Альфа-вирусы имеют геном, представленный одноцепочечной позитивной линейной рибонуклеиновой кислотой (РНК) с молекулярной массой 4,2 МД. Вирионы сферической формы, диаметр 60–80 нм. Геномная РНК покрыта капсидом, состоящим из 240 молекул С-белка, тип симметрии кубический, форма правильного дельта-икосаэдра (20 граней). Поверх капсида располагается бислоиная липидная мембрана, в которую встроены 240–300 гликопротеиновых комплексов, пронизывающих липидную мембрану. В их составе 2–3 белка (Е1, Е2, иногда Е3). Белки мембраны взаимодействуют с С-белком, благодаря чему они скрепляют мембрану с нуклеокапсидом. Гликозилированные части белков мембраны всегда находятся на наружной стороне липидного бислоя; комплексы этих белков формируют шипы длиной 10 нм, выступающие наружу с поверхности вириона. Альфа-вирусы имеют следующие антигены: видоспецифический суперкапсидный гликопротеид Е2 – антитела к нему нейтрализуют инфекционность вируса; группоспецифический суперкапсидный гликопротеин Е1 (гемагглютинин); родоспецифический – нуклеокапсидный белок С [4, 6].

Альфа-вирусы включают 21 серотип; делятся на три антигенные группы: 1) комплекс вируса западного энцефаломиелита лошадей (в том числе вирус Синдбис), 2) комплекс вируса восточного энцефаломиелита лошадей и 3) комплекс вируса леса Семлики; некоторые вирусы находятся вне групп. Альфа-вирусы размножаются в цитоплазме клетки. Когда нуклеокапсид «раздевается», геномная РНК транслируется на рибосомах и образуется вирус-специфическая РНК-полимераза. Транскрипция альфа-вирусной РНК происходит следующим образом: сначала синтезируется комплементарная негативная нить РНК, а затем уже на ней синтезируется много копий РНК двух размеров: вирионная РНК 42S и меньшая РНК 26S. Синтез 42S РНК инициируется с 3'-конца, и транскрибируется полная цепь 42S РНК. 26S РНК продуцируется независимо, инициация ее транскрипции начинается со второго сайта инициации, находящегося на расстоянии 2/3 длины от 3'-конца, и продолжается до 5'-конца молекулы матрицы. РНК 42S является вирионной РНК и идет на сборку новых нуклеокапсидов, а также кодирует синтез неструктурных белков. РНК 26S служит матрицей, направляющей синтез четырех структурных белков: капсидного С-белка и оболочечных Е1, Е2, Е3. Каждая из этих РНК транслируется в большой полипептид, который последовательно подвергается каскадному расщеплению. Синтез белков оболочки происходит на мембраносвязанных рибосомах шероховатой эндоплазматической сети, а белок капсида

**Наиболее тяжелые и распространенные инфекции человека,
вызываемые альфа-вирусами и флавивирусами**

Заболевание	Тип заболевания	Основной переносчик	Позвоночные хозяева	Ареал
Альфа-вирусные				
Лихорадка Чикунгунья Исход благоприятный	Эпидемический	<i>Aedes aegypti</i>	Вероятно, обезьяны	Тропический и субтропический пояса Африки и Азии
Лихорадка О'Ньонг-Ньонг Исход благоприятный	Эпидемический	<i>Aedes aegypti</i>	Не установлены	Тропический и субтропический пояса Африки
Венесуэльский энцефаломиелит лошадей Летальность низкая (0,5%)	Эпидемический	Комары многих видов	Лошади, мелкие млекопитающие	Центральная и Южная Америка, юг Соединенных Штатов Америки (США)
Западный американский энцефаломиелит лошадей Летальность 2—3 %	Эндемический и эпидемический	<i>Culex tarsalis</i>	Лошади, птицы	Северная и Южная Америка, особенно США
Восточный американский энцефаломиелит лошадей Летальность 50—70 %	Эндемический	<i>Culiseta melanura</i>	Лошади, птицы	Северная и Южная Америка, США
Флавивирусные				
Клещевой энцефалит (восточный и западный) Летальность до 20 %	Эндемический в лесных районах	<i>Ixodes persulcatus, I. ricinus</i>	Мелкие дикие млекопитающие и птицы	Россия, Центральная и Северная Европа
Японский энцефалит Летальность у больных старших возрастов до 80 %	Эндемический и эпидемический	<i>Culex tritaeniorhynchus</i> , другие Culicinae	Дикие птицы. Свиньи и лошади	Япония, Китай, Корея, Индия, Мьянма, Вьетнам, Дальний Восток России
Желтая лихорадка (городская) Летальность около 5 %, в случае тяжелого течения до 25 %	Эпидемический	<i>Aedes aegypti</i>	Человек	Тропический пояс Америки и Африки
Желтая лихорадка (джунглевая) Летальность до 50 %	Эндемический	<i>Haemagogus</i> и некоторые виды <i>Aedes</i>	Дикие лесные обезьяны, сумчатые, грызуны	Тропический пояс Америки и Африки
Лихорадка денге Летальность до 5—10 % (чаще у детей)	Эндемический и эпидемический	<i>A. aegypti</i> , <i>A. albopictus</i> , иногда другие виды	Человек, дикие обезьяны	Юго-Восточная Азия, Океания, Африка, бассейн Карибского моря, Австралия
Кьясанурская лесная болезнь Летальность до 5—10 %	Эндемический и эпидемический	<i>Haemaphysalis</i>	Обезьяны и мелкие млекопитающие; возможно, птицы	Индия, штат Карнатака (Майссур)
Энцефалит Сент-Луис Летальность до 5—10 %	Эндемический и эпидемический	<i>Culex pipiens</i> , <i>Culex tarsalis</i> , другие Culicinae	Птицы	США
Омская геморрагическая лихорадка Летальность низкая	Эндемический	<i>Dermacentor pictus</i> , <i>D. marginatus</i>	Человек, грызуны	Сибирь
Лихорадка Западного Нила Летальность до 5—10 %	Эндемический и эпидемический	Culicinae, Anophelinae, Ixodidae, Argasidae	Человек, птицы, грызуны	Африка, Азия, Европа, в т.ч. юг России

синтезируется на свободных рибосомах цитозоля. Далее вновь синтезированный капсидный белок присоединяется к реплицированным копиям геномной РНК, что приводит к образованию нуклеокапсидов. Белки внешней оболочки включаются в мембрану эндоплазматической сети и там гликозилируются,

потом транспортируются к комплексу Гольджи, где подвергаются дополнительному гликозилированию и затем переносятся к цитоплазматической мембране. Проходя сквозь нее, нуклеокапсиды обволакиваются участком мембраны, сильно обогащенным белками внешней оболочки, которые встроены в липиды

клетки-хозяина. Далее происходит отпочковывание нуклеокапсида таким образом, что, отделяясь от поверхности клетки, он оказывается окруженным замкнутым суперкапсидом [4, 6].

Флавивирuses во многом сходны с альфа-вирусами и по предыдущей классификации в качестве самостоятельного рода входили в состав семейства тогавирусов. Геномная РНК одноцепочечная, линейная, позитивная, ее молекулярная масса 4–4,6 МД. Диаметр сферических вирионов 40–50 нм, иногда 25–45 нм (вирус клещевого энцефалита). Строение вирионов принципиально не отличается от такового у альфа-вирусов, но у флавивирусов капсидный белок имеет меньшую молекулярную массу (13,6 кД вместо 30–4 кД), а шипы состоят всегда из двух белков, только один из них гликозилирован (Е1) и обладает гемагглютинирующей активностью. Описано около 50 серотипов флавивирусов, которые делят на 4 подгруппы: клещевого энцефалита, японского энцефалита (в том числе лихорадки Западного Нила), ЖЛ и ЛД. Важная особенность флавивирусов – наличие растворимого антигена, обладающего типоспецифической активностью в ИФА; это неструктурный белок, который образуется в инфицированных клетках в процессе репродукции. Внутриклеточная репродукция флавивирусов протекает медленнее, чем альфа-вирусов, но проходит те же стадии с некоторыми отличиями: в инфицированных клетках обнаруживается только один класс мРНК – 45S; репликация вирионной РНК происходит на ядерной оболочке, а созревание вириона идет почкованием через мембраны эндоплазматической сети. Альфа-вирусы инактивируются протеазами, в то время как флавивирuses устойчивы к ним [5, 7].

Тогавирусы нестабильны при комнатной температуре, но сохраняются при –70 °С. Легко инактивируются эфиром и дезоксихолатом натрия. Патогенны для различных животных, инфекция легко воспроизводится на мышах при внутримозговом заражении. Особо восприимчивы новорожденные мыши. У чувствительных позвоночных хозяев первичное размножение вируса происходит в миелоидной, лимфоидной ткани или в эндотелии сосудов. Размножение в центральной нервной системе (ЦНС) зависит от способности вируса проходить через гематоэнцефалический барьер и инфицировать нервные клетки. Вирусы размножаются в курином эмбрионе при заражении в желточный мешок или аллантаоисную полость. Они хорошо размножаются в культурах клеток почек обезьян и фибробластов куриных эмбрионов, вызывая очаговую мелкозернистую дегенерацию [6].

Клещевой энцефалит – заболевание, которое регистрируется в России от Приморья до западных границ в лесной зоне, т. е. местах обитания переносчиков – иксодовых клещей. Как самостоятельная нозологическая единица был выделен в 1937 г. в результате работы в сибирской тайге комплексной экспедиции, возглавляемой Л.А. Зильбером. В течение 3 мес. была установлена вирусная природа заболевания, определены особенности вируса и основные эпидемиологические закономер-

ности, в том числе природная очаговость, сезонность в связи с активностью клещей. Дальнейшие исследования этого заболевания показали его распространенность не только у нас в стране, но и за рубежом. Со времени выделения вируса клещевого энцефалита было обнаружено более 500 его штаммов. По степени патогенности для мышей, отношению к культурам ткани фибробластов куриных эмбрионов и другим показателям они были разделены на 3 группы – две высоковирулентные, а в третью группу включены слабовирулентные штаммы [7].

В соответствии с видом переносчика различают два основных типа вируса клещевого энцефалита: персулькатный, восточный (переносчик *Ixodes persulcatus*) и рицинусный, западный (переносчик *Ixodes ricinus*). Кроме того, в этом процессе могут участвовать клещи *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor pictus*, *Ixodes plumbeum*, *Haemaphysilis concinna*, *Haemaphysilis japonica*, а также некоторые виды гамазовых клещей. Изучение нуклеотидной последовательности геномной РНК у представителей восточного и западного типов вируса выявило у них 86–96% гомологии. В последние годы в Греции из клещей *Rhipicephalus bursa* был выделен третий тип вируса. По клиническому течению различают два основных варианта заболевания: восточный, протекающий тяжело, и западный, имеющий более легкое течение. Примерно в 80% случаев заражение происходит трансмиссивным путем при укусе клещей, в 20% случаев – алиментарным путем при употреблении сырого козьего, коровьего или овечьего молока. Известны также случаи лабораторного заражения. Чаще заболевают дети дошкольного и школьного возрастов, а также работники геологических партий. Различают три основные формы клещевого энцефалита – лихорадочную, менингеальную и очаговую. Лихорадочная форма составляет 30–50%, признаков менингита нет, исход благоприятный, астения наблюдается нечасто. Менингеальная форма составляет 40–60% заболеваемости, характеризуется менингеальным синдромом с изменениями в ликворе, лихорадка может иметь двухволновый характер, постинфекционный астенический синдром отмечается у 40% переболевших. Очаговые формы наблюдаются реже (8–15%), характерными признаками являются менингеальные симптомы и очаговые поражения нервной системы разной степени выраженности, сопровождаемые параличами, потерей чувствительности и иной неврологической симптоматикой, поражением стволовых отделов мозга, что ведет к нарушению дыхательной и сердечной деятельности. Летальность высокая, после болезни остаются стойкие осложнения [5, 6].

Японский энцефалит – природно-очаговое заболевание, передающееся комарами рода *Culex*. Переносчиками возбудителя японского энцефалита являются различные виды комаров рода *Culex* и *Aedes* (*Culex pipiens*, *Culex bitaeniorhynchus*, *Culex tritaeniorhynchus*, *Culex gelidus*, *Aedes togoi*, *Aedes japonicus*, *Aedes caspius dorsalis* и др.) и других родов подсемейства *Culicinae*.

Очаги японского энцефалита зарегистрированы в Японии, в Северной и Южной Корее, в ряде районов Китая. Заболевание встречается также в Приморском крае РФ. Заболеваемость японским энцефалитом носит строго сезонный летне-осенний характер, чаще в виде спорадических случаев, редко возникают эпидемии. Впервые вирус был выделен в 1933 г. японским ученым М. Хаяши, в РФ он впервые выделен в 1938 г. во время работы комплексной экспедиции в Приморье А.К. Шубладзе (1940) и А.А. Смородинцевым и В.Д. Неустровым (1941). Заболевание распространено на юге Восточной Азии, особенно в Японии, где заболеваемость нередко достигает 250 на 100000 населения. В природе вирус сохраняется не только у членистоногих, но и у различных видов птиц и летучих мышей. Заболевания японским энцефалитом выявляются исключительно в летне-осенний период. Это одно из самых тяжелых заболеваний с наиболее высокой летальностью, составляющей от 20 до 70 и даже 80%, чаще у лиц пожилого возраста и женщин [5]. Основу патогенетических механизмов составляют поражения сосудистой системы как в ЦНС, так и во всех органах и тканях, где вирус интенсивно размножается и распространяется гематогенным путем. Смерть может наступить уже в течение нескольких первых часов. При более благоприятном течении развиваются судороги, генерализованное перенапряжение мышц, параличи [6, 7].

Переносчиком вируса лихорадки Западного Нила (ЛЗН) является комар *Culex molestus*. В РФ циркулирует преимущественно 1-й генотип ЛЗН. 2-й генотип ЛЗН обнаружен в Астраханской и Волгоградской областях. В Краснодарском крае выявлен 4-й генотип. Всего за период 1999–2016 гг. в РФ маркеры ЛЗН были обнаружены на территории 62 субъектов. Наряду с комарами переносчиками являются и Аргасовые клещи.

Желтая лихорадка. Возбудитель – вирус, содержащий РНК, *Viceronhilus tropicus*. Род – *Flavivirus*, семейство – *Flaviviridae*, группа арбовирусов. Малоустойчив в окружающей среде. Длительно сохраняет биологическую активность при низких температурах. Острое природноочаговое трансмиссивное вирусное заболевание, характеризующееся поражением печени, геморрагическим синдромом, тяжелым клиническим течением. По международной классификации болезней (МКБ-10) выделяют городскую (эндемическая, антропонозная, классическая) форму ЖЛ. Эта форма болезни представляет главную опасность, так как основным источником вируса становится инфицированный человек. Городская ЖЛ возникает при попадании человека в природный очаг ЖЛ джунглей. Вирус размножается в организме человека, циркулирует в его крови и во внешнюю среду не выделяется. Человек становится заразным с конца инкубационного периода (он продолжается 3–6 дней, в отдельных случаях до 10–12 дней) и в первые 3–4 дня болезни (стадия вирусемии). Заражение происходит преимущественно через укусы самки комара

Aedes aegypti. Вирус размножается и накапливается в слюнных железах комара, сохраняется в нем до конца жизни комара (1–2 мес.), но потомству комара не передается. Комар нападает на человека обычно днем, ночью – редко; напивавшись, становится заразным при температуре 36–37°C через 4–5 сут, при 24°C – через 11 сут, при 21°C – через 18 сут. При температуре 18°C размножение вируса в организме комара приостанавливается, при температуре ниже 15°C комар становится малоподвижным и поэтому не способен передавать вирус. В связи с этими биологическими особенностями комара эпидемии ЖЛ возникают при высокой влажности и жаре, способствующих массовому размножению комаров [5].

Лесная (эндемическая, джунглевая, зоонозная) форма ЖЛ. Основным резервуаром вируса служат приматы, хотя к вирусу чувствительны некоторые виды других животных (опоссумы, муравьеды, броненосцы и др.). Заражение обезьян (и других хозяев) происходит через укусы комаров: в Америке рода *Haemagogus*, а в Африке – рода *Aedes*. Эпизоотии среди обезьян повторяются через 3–4 г., после них вся популяция приматов или погибает, или приобретает иммунитет [6].

Крупные эпидемии: Судан (1940 г.) – заболело 150000, умерло 15000 чел; Эфиопия (1960–1962 гг.) – заболело 200000, умерло 30000 чел. Эндемичные районы: 10–15° северной широты и 15–30° южной широты (страны Африки: Гвинея, Гамбия, Гвинея-Биссау, Мавритания, Кения, Сенегал, Эфиопия, Сомали, Судан, Чад, Уганда, Танзания, Экваториальная Гвинея; страны Южной Америки: Бразилия, Парагвай, Боливия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Панама, Эквадор, Суринам, Тринидад и Тобаго) [7].

К основным проявлениям иммунопатогенеза необходимо отнести следующие. Репликация вируса проходит в лимфатических узлах. Вирусемия продолжается 3–6 суток. Развиваются генерализованный капилляротоксикоз, тромбгеморрагический синдром, цитокинопосредованный циркуляторный шок. Печень, почки увеличены, с мелкоточечными кровоизлияниями, жировой дистрофией, некрозом. Множественные кровоизлияния во всех внутренних органах. Вовлечение печени ассоциируется с высоким риском летального исхода. Заболевание протекает субклинически, в стертой, легкой, среднетяжелой, тяжелой и молниеносной формах [6].

Омская геморрагическая лихорадка – эндемическое заболевание, передающееся через укусы клещей рода *Dermacentor* и иногда путем заражения при прямом и непрямом контакте с ондатрами или водяными крысами. Регистрируется только в некоторых лесостепных районах Омской и Новосибирской областей. Подъем заболеваемости отмечается в мае – июне, затем в сентябре – октябре. Вирус был выделен и изучен в 1947 г. М.П. Чумаковым. Инкубационный период от 2 до 5–7, иногда до 10 дней. Начало острое: озноб с температурой до 39–40°C, головная боль, слабость. С 3–4-го дня развиваются

геморрагические симптомы – мелкоочечная сыпь, кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, маточные). Отмечаются также бронхит и пневмония. Иммуитет после тогавирусных и флавивирусных инфекций сохраняется длительное время, в ряде случаев формируется стойкий пожизненный иммунитет. В эндемичных областях он может формироваться у людей в результате интранатальной инфекции. Число людей с антителами к местным арбовирусам увеличивается с возрастом. При выздоровлении раньше всего, на 6–7-й день, в крови появляются антигемагглютинины, к концу 2-й недели обнаруживают комплементсвязывающие антитела, на 3–4-й неделе – вируснейтрализующие антитела, сначала IgM, затем IgG [2, 5].

Семейство *Bunyaviridae* (от названия местности Буньямвера в Африке) является крупнейшим по числу входящих в него вирусов (свыше 250). Это типичная экологическая группа арбовирусов. Подразделяется на пять родов: 1) *Bunyavirus* (свыше 140 вирусов, объединенных в 16 антигенных групп, и несколько несгруппированных) – передаются в основном комарами, реже мокрецами и клещами; 2) *Phlebovirus* (около 60 представителей) – передаются в основном москитами; 3) *Nairovirus* (около 35 вирусов) – передаются иксодовыми клещами; 4) *Uukuvirus* (22 антигенно родственных вируса) – также передаются иксодовыми клещами; 5) *Hantavirus* (более 25 серовариантов). Кроме того, насчитывается несколько десятков буньявирусов, не отнесенных к какому-либо из родов [5].

Вирусы содержат однонитевую негативную фрагментированную (3 фрагмента) РНК с молекулярной массой 6,8 МД. Нуклеокапсид спиральной симметрии. Зрелые вирионы имеют сферическую форму и диаметр 90–100 нм. Оболочка состоит из мембраны толщиной 5 нм, покрытой поверхностными выступами длиной 8–10 нм. Поверхностные выступы состоят из двух гликопептидов, которые, объединяясь, образуют цилиндрические морфологические единицы диаметром 10–12 нм с центральной полостью диаметром 5 нм. Буньявирусы имеют три основных белка: один белок, связанный с нуклеокапсидом (N), и два гликопротеина (G1 и G2), связанных с оболочкой. Размножаются в цитоплазме клетки, аналогично флавивирусам; созревание происходит путем почкования во внутриклеточные пузырьки, далее вирусы транспортируются на клеточную поверхность. Буньявирусы чувствительны к действию повышенной температуры, жирорастворителей и колебаниям температуры. Очень хорошо сохраняются при низких температурах [5, 7].

Из заболеваний, вызываемых буньявирусами, чаще встречаются москитная лихорадка (лихорадка паппатачи), калифорнийский энцефалит, крымская (Конго) ГЛ (КГЛ – Конго). Патогенез многих буньявирусных инфекций человека изучен сравнительно мало, а клиническая картина не имеет характерных симптомов. Даже при заболеваниях, протекающих

с симптомами поражения ЦНС и геморрагическим синдромом, клиника варьирует от крайне редких тяжелых случаев с летальным исходом до скрытых форм, которые преобладают [6].

Переносчиком *москитной лихорадки* является москит *Phlebotomus papatasi*. Инкубационный период 3–6 дней, начало заболевания острое (лихорадка, головная боль, тошнота, конъюнктивит, светобоязнь, боли в животе, лейкопения). За 24 ч до и через 24 ч после начала болезни вирус циркулирует в крови. Все больные выздоравливают. Специфического лечения нет. Профилактика неспецифическая (москитные сетки, применение репеллентов и инсектицидов) [5].

Калифорнийский энцефалит (переносчик – комар рода *Aedes*) начинается внезапно сильной головной болью в лобной области, повышением температуры до 38–40°C, иногда рвотой, заторможенным состоянием и судорогами. Реже наблюдаются признаки асептического менингита. Летальные случаи и остаточные неврологические явления редки [7].

Крымская (Конго) геморрагическая лихорадка. Постоянными носителями вируса являются дикие животные. В период эпизоотии резервуаром инфекционного начала становятся крупный рогатый скот и козы. Переносчики возбудителя клещи родов *Hyalomma*, *Rhipicephalis*, *Dermacentor*, *Boophilus* и *Amblyomma*. Заболевание встречается в южных областях России, в республиках Закавказья, на Украине, в Казахстане, в республиках Средней Азии, Болгарии, Югославии, Румынии, Молдавии, в странах Восточной и Западной Африки. Заболеваемость в РФ носит сезонный характер (июнь – сентябрь), что связано с активностью членистоногих переносчиков. Заражение людей может происходить не только через укус инфицированного клеща, но и при контакте с больным человеком в случае попадания на слизистую оболочку или поврежденную кожу кровянистых выделений больного [5, 7]. В основе заболевания лежит повышение проницаемости сосудистой стенки. Нарастающая вирусемия обуславливает развитие кровоизлияний, тяжелого токсикоза, вплоть до инфекционно-токсического шока с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Летальность – 8–12%. В результате перенесенной буньявирусной инфекции формируется длительный иммунитет за счет накопления вируснейтрализующих антител. Лабораторная диагностика включает обнаружение вирусного антигена в крови больных и внутренних органах погибших, выделение возбудителя и определение нарастания титра специфических антител. Индикацию вирусного антигена в крови и суспензиях из легкого, печени и селезенки проводят с помощью методик флуоресцирующих антител (МФА) или ИФА. В мазках-отпечатках внутренних органов вирусный антиген может быть обнаружен прямым МФА. Возбудитель инфекции выделяют из крови больных, взятой на первой неделе заболевания, а также из суспензий внутренних органов погибших [1, 2, 7].

Семейство *Arenaviridae* (лат. *arena* – песок) состоит из одного рода, включающего свыше десяти антигенно родственных представителей. Четыре из них вызывают тяжелейшие заболевания, протекающие обычно с геморрагическим синдромом: лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ), лихорадки Ласса, Хунин и Мачупо. Аренавирусы варьируют как по форме (округлые, овальные, полиморфные), так и по величине (50–300 нм), но преимущественно имеют округлую форму и средний диаметр 110–130 нм. Окружены плотной оболочкой, на которой расположены без видимой симметрии тесно прилегающие друг к другу поверхностные отростки, или ворсинки, часто булавовидной формы, длиной около 10 нм. Наиболее характерным морфологическим признаком семейства служит наличие внутри вирусных частиц электронно-плотных зернистых структур, напоминающих песчаные вкрапления, что нашло отражение в названии семейства. Эти включения являются рибосомами клеток-хозяев, располагаются циркулярно, особенно в крупных вирусных частицах, и иногда соединены тонкими нежными волоконцами. Геном аренавирусов представлен одноцепочечной линейной негативной РНК, состоит из пяти фрагментов, два из которых являются вирус-специфическими (с молекулярной массой 3,2 и 1,6 МД), а остальные, вероятно, происходят из рибосом клеток-хозяев. В состав вирионов входит транскриптаза, которая синтезирует комплементарную нить РНК, функционирующую как мРНК; репродукция происходит в цитоплазме, созревание вирионов – на клеточных мембранах [5].

Естественным хозяином вируса *Ласса* является многососковая крыса *Mastomys natalensis*, которая заражает окружающую среду, выделяя большое количество возбудителя с мочой. Инфицирование людей происходит алиментарным или респираторным путем. Инфекция может передаваться также от человека к человеку при непосредственном контакте, так как вирус выделяется со слюной и мочой больного. Ареал распространения лихорадки Ласса – страны Западной Африки. Инфекция протекает в виде ограниченных вспышек и спорадических случаев. Начало заболевания постепенное: нарастает интоксикация, появляются геморрагический диатез, язвенный фарингит, желудочные боли, позже – отек лица и шеи, выпот в брюшную и плевральную полости и в перикард. Летальность в среднем около 43%, во время отдельных эпидемических вспышек – до 67%.

Основным резервуаром вируса Хунин являются грызуны *Calomys laucha*, *Calomys musculinus*, вирус также удается выделить от их экзопаразитов. Носителями возбудителя могут быть и другие виды грызунов. Аргентинская ГЛ (Хунин) – заболевание, встречающееся в центральной части Аргентины (провинции Буэнос-Айрес, Кордова и Санта-Фе), где ежегодно регистрируют до 3,5 тыс. случаев. У грызунов наблюдается персистентная инфекция, и вирус длительно и массивно выделяется с мочой.

Человек заражается при вдыхании пыли или при употреблении продуктов, загрязненных грызунами. Не исключен трансмиссивный путь заражения. Заболевание протекает на фоне нарушения функции почек, нервной системы и системы кровообращения. Исход в общем благоприятный, хотя летальность иногда может достигать 10–20 %.

Аренавирусы, как все имеющие липидную оболочку вирусы, инактивируются жирорастворителями и детергентами. Легко теряют инфекционность при нагревании, особенно в присутствии двухвалентных катионов, в щелочной (рН выше 8,5) и кислой (рН ниже 5,5) средах. Чувствительны к ультрафиолетовым и гамма-лучам. Хорошо сохраняются в замороженном и лиофилизированном состоянии. Лабораторная диагностика аренавирусных инфекций включает выделение и идентификацию возбудителя, а также определение антител [5–7].

Семейство *Reoviridae* состоит из 3 родов: реовирусы, ротавирусы и орбивирусы. Представители орбивирусов – вирусы колорадской клещевой лихорадки, вирусы группы Кемерово и др. – являются типичными арбовирусами, передаваемыми комарами *Aedes*, мокрецами и клещами. Эти вирусы в основном имеют ветеринарное значение, но некоторые из них могут вызывать легкие лихорадочные заболевания у человека.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое тяжелое инфекционное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности). Возбудитель ГЛПС относится к роду *Hantavirus* семейства *Bunyaviridae*. Хантавирусы имеют сферическую форму, липидсодержащую оболочку; диаметр вириона 90–120 нм. Оболочка имеет выступы, образованные гликопротеидами. Геном вируса – сегментированная одноцепочечная негативная РНК. Три сегмента: большой (L), средний (M) и малый (S) кодируют вирусную РНК-полимеразу, оболочечные гликопротеиды (G1 и G2) и нуклеокапсид соответственно. Инициация транскрипции у хантавирусов происходит так же, как и у вируса гриппа А: с помощью вирионной эндонуклеазы, входящей в комплекс РНК-полимеразы, отрезается кэп (шапочка) от клеточной мРНК. Кэп служит в качестве праймера – затравки для синтеза вирионной мРНК. Жизненный цикл хантавирусов также сходен с таковым вируса гриппа. Как все РНК-содержащие вирусы, хантавирусы подвержены частым мутациям. К настоящему времени род *Hantavirus* включает уже более 25 серологически и генетически отличающихся друг от друга вирусов. Их делят на вирусы Старого Света (Хантаан, Сеул, Пумала, Добрава/Белград, Хабаровск, Таиланд, Тоттопалама и др.) и вирусы Нового Света (Проспект Хилл, Син Номбре, Нью-Йорк, Андес, Байон, Лагуна Негра и др.). Они вызывают две клинические формы

хантавирусной инфекции у людей: ГЛПС (возбудители – Хантаан, Сеул и др.) и хантавирусный кардиопульмональный синдром (ХКПС), возбудителями которого являются вирусы Син Номбре, Нью-Йорк, Байон, Андес, Лагуна Негра и, возможно, другие. Хантавирусы распространены повсеместно. В г. Сочи выделен новый подвид вируса Добрава – До/Сочи, его носитель – кавказская лесная мышь *Apodemus ponticus* [4, 6].

Заражение хантавирусами происходит от грызунов воздушно-пылевым, контактным или алиментарным, но не трансмиссивным путем. Вирусы, передающиеся таким путем, названы робовирусами (англ. *rodent* – грызун и *borne* – рожденный). Высокая заболеваемость ГЛПС (в 1997 г. в России зарегистрирован 20921 случай заболевания) обусловлена наличием на территории страны активно действующих природных очагов, особенно в Поволжье, Уральском и Волго-Вятском районах, а также в Приморском крае. Установлена естественная инфицированность хантавирусами более чем 50 видов мелких млекопитающих, принадлежащих к различным семействам из отрядов грызунов и насекомоядных. Широкое признание получила гипотеза, согласно которой каждый хантавирус в природных условиях связан с единственным видом мелких млекопитающих. Однако вопрос о реальном количестве существующих в природе хантавирусов и видов их основных носителей требует дальнейшего изучения [5].

Вирус длительное время выделяется у животных со слюной, фекалиями и мочой. Заражение человека происходит через воздух. Вирус вместе с аэрозолями, содержащим продукты жизнедеятельности грызунов, через верхние дыхательные пути попадает в легкие, где условия для его размножения наиболее благоприятны, затем с кровью переносится в другие органы и ткани. Заражения здоровых людей от больного не происходит.

Проникнув в организм, вирус циркулирует в крови, поражая стенки капилляров и мелких вен, особенно в сосудах мозгового слоя почек. Он содержится в крови и моче больных в течение всего лихорадочного периода. Иммуные комплексы вирусный антиген + антитела откладываются в клетках клубочков и извитых канальцев почек, что и вызывает почечный синдром. Практически единственной методикой прямого обнаружения хантавирусов является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Все остальные методики могут лишь косвенно указывать на присутствие вируса в исследуемом материале. ПЦР позволяет непосредственно обнаружить вирус в различных биологических образцах, взятых как от животных, так и от человека [5, 6].

Появляются и новые возбудители, еще недостаточно изученные. Так, установлен вирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром (БВРС, MERS coronavirus: middle east respiratory syndrome). Вирус впервые был выделен от двух боль-

ных в Саудовской Аравии в 2012 году (в лаборатории университета Роттердама). К июню 2014 г. случаи болезни, связанные с MERS coronavirus, были выявлены уже в 22 странах, включая Саудовскую Аравию, Малайзию, Иорданию, Турцию, Австрию, Корею и др. Вирус MERS coronavirus является новым членом вида *Beta-coronavirus*, и геномы его штаммов отнесены к двум клатам А (ранние), В (поздние). Он отличается от обычных коронавирусов и ТОРС-коронавируса. Ранние исследования указывали, что промежуточными хозяевами вируса являются летучие мыши (Египетские могильные летучие мыши), но впоследствии выявлена связь и с верблюдами. Существует 99,9% сходства геномов верблюжьих и человеческих изолятов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. получила данные о 1730 лабораторно подтвержденных случаях инфицирования этим вирусом, 699 из которых закончились летальным исходом [4, 6].

В целом, для успешного выполнения задач по профилактике ООИ необходимо:

- обучать медицинский персонал на специализированных курсах по биологической безопасности;
- регулярно проводить тренировочные занятия, а затем учения персонала в условиях чрезвычайной ситуации биологического характера;
- разработать и утвердить стандарты специализированной медицинской помощи при разных формах инфекционных заболеваний, вызывающих чрезвычайные ситуации;
- на основе стандартов разработать оперативные планы лечебно-профилактических учреждений, состав укладок, в которые входят средства индивидуальной защиты, специальная одежда, иммунобиологические препараты, лечебные средства, расходные материалы, средства связи, медицинское оборудование.

Литература

1. Москалев, А.В. Лабораторные методы оценки иммунного статуса / А.В. Москалев, В.Н. Цыган, А.В. Четкин // Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. – 3-е изд., испр. доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – Т. 2. – С. 243–328.
2. Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 351 с.
3. Москалев, А.В. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа / А.В. Москалев, А.С. Рудой, В.Я. Апчел // Вест. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 3 (59). – С. 183–189.
4. Онищенко, Г.Г. Генетический полиморфизм при инфекционных болезнях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 3 (23). – С. 16–36.
5. Сбойчаков, В.Б. Лабораторная диагностика вирусных инфекций / В.Б. Сбойчаков [и др.] // Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. – 3-е изд., испр. доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – Т. 2. – С. 513–568.

6. Kenneth, J. Sherris medical microbiology. – sixth edition / J. Kenneth, George Ray C. – New York, 2014. – 994 p.
7. Mahon, C.R. Diagnostic microbiology, 3rd edn. / C.R. Mahon, C.D. Lehman, G. Manuselis // St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2007. – 1211 p.
-

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, P.V. Astapenko, V.Ya. Apchel, A.I. Solov'yev

Activators hemorrhagic fevers and them epidemiology

Abstract. *The current epidemiological characteristics of pathogens of especially dangerous infections abroad and in the Russian Federation are given. The biology of the causative agents of hemorrhagic fevers, as well as their species and subspecies, is especially reflected. The biology and epidemiology of the most common causative agents of hemorrhagic fevers are described in more detail: Dengue, Ebola, Marburg, Lassa, Machupo (Bolivian), Hanin (Argentinean) fever, Rift Valley fever, Omsk, Congo-Crimean, and renal fever their intermediate hosts - mosquitoes and ticks, the options for getting these pathogens into the human body. The most severe and widespread human infections, caused by alpha viruses and flaviviruses, the most severe epidemics in various countries are characterized. The modern systematics and immunopathogenesis of the causative agents of these infections, the features of virological and immunological diagnostics using both classical and modern techniques are presented. The new pathogens of hemorrhagic fevers, which have been fatal in recent years, are described. Given the current tense situation associated with the causative agents of hemorrhagic fevers, measures are proposed that are aimed at preventing the entry of pathogens into the Russian Federation, as well as the algorithm of actions of employees of medical institutions when patients with suspected infection associated with causative agents of especially dangerous infections are admitted.*

Key words: *viruses, immunity, hemorrhagic fevers, infection, pathogenesis, gnawing animals, freeplice, mosquito, pincers.*

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов,
Л.А. Скрипай, Е.Ф. Сороколетова

Везикуляция эритроцитов человека и её роль в донорских эритроцитсодержащих компонентах

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Образование микровезикул клетками крови: моноцитами, тромбоцитами, гранулоцитами, эритроцитами и эндотелиальными клетками – важная особенность межклеточных взаимодействий. Эритроциты формируют микровезикулы, чтобы удалить поврежденные компоненты клетки, такие как окисленный гемоглобин и поврежденные мембранные компоненты, и таким образом продлевают продолжительность своего функционирования. Выдвинуты две гипотезы образования микровезикул: программируемая клеточная гибель (эриптоз) и кластеризация белка полосы 3 в результате нарушения межклеточных взаимодействий. В процессе эриптоза повреждение гемоглобина и изменение путей фосфорилирования мембранных белков, прежде всего белка полосы 3, приводит к ослаблению прочных связей между липидным бислоем и цитоскелетом, что сопровождается трансформацией мембраны, образованием выпячиваний и превращением их в микровезикулы. Обнаружено, что образование микровезикул эритроцитами нарушено у пациентов, страдающих различными патологиями эритроцитов: серповидно-клеточной анемией, дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы, сфероцитозом, малярией. Исследования последнего десятилетия убеждают, что нарушение режима взаимодействия между мембраной и цитоскелетом, вероятно, является главным механизмом, поскольку подтверждается данными, полученными при исследовании структурных изменений эритроцитов донорских гемокомпонентов, хранившихся в условиях банка крови. В настоящее время широкое распространение получили работы по изучению влияния микровезикул на сохранность эритроцитсодержащих компонентов крови. Возобновлена дискуссия о взаимосвязи количества накопленных микровезикул в компонентах крови и эффективности донорских компонентов для пациентов при переливании в зависимости от срока хранения компонентов. Детализированные данные протеомного, липидомического и иммуногенного сравнения микровезикул, полученных из различных источников, являются убедительными в идентификации триггерных стимулов, вызывающих генерацию микровезикул. Выяснение вклада полученных из эритроцитов микровезикул в воспаление, тромбоз и аутоиммунные реакции подтверждает необходимость дальнейшего изучения механизмов и последствий генерации микровезикул эритроцитами донорских компонентов, используемых для трансфузионной медицины.

Ключевые слова: эриптоз, эритроциты, микровезикулы, фосфатидилсерин, анкирин, спектрин, скрамблаза, банк крови, трансфузионная медицина.

Введение. Микровезикулы (МВ), также называемые микрочастицами, представляют собой небольшие фосфолипидные пузырьки размером от 0,1 до 1 мкм, высвобождаемые в кровоток различными клетками: тромбоцитами, эритроцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [2]. На своей поверхности они содержат множество белков от клеток, из которых они образовались, а также поверхностных рецепторов, позволяющих идентифицировать происхождение МВ [3]. Кроме того, в состав МВ входят гликопротеины и цитоплазматические компоненты выбросивших их клеток [19]. Размер (объем) и плотность являются основными характеристиками, используемыми для отличия клеточных МВ от апоптотных телец и экзосом [13]. МВ, как правило, меньше, чем апоптотные тельца (>1,5 мкм), а экзосомы (40–100 нм) меньше, чем МВ, и более однородны по размеру.

Мембраны эритроцитов как источника МВ составлены в основном из липидов и белков. Углеводы – лишь небольшая, но важная составляющая мембранных структур. В составе мембран присутствуют липиды трех классов, но для свертывающей системы

наиболее важны глицерофосфолипиды (фосфатидилсерин, фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин), интегрированные согласно жидкомозаичной модели в бислой, который состоит из двух листов – внутреннего, обращенного к цитоплазме, и наружного. Площадь проекции полярной головки на площадь углеводородных цепей в мембране у фосфатидилэтаноламинов меньше, чем у других глицерофосфолипидов, поэтому они менее охотно образуют бислои, а при ряде возмущающих воздействий упаковываются в мицеллы или цилиндрические структуры, создавая так называемую гексагональную мезофазу. Липиды могут образовывать упорядоченные скопления – липидные «рафты», в которых плотность упаковки может отличаться от таковой в соседних полях наружного листа мембраны. При обычных условиях фосфолипиды плазматической мембраны распределены асимметрично. При этом большинство аминокислотных остатков: фосфатидилсерина, несущие отрицательный заряд, фосфатидилэтаноламины, содержащие свободную аминогруппу, – расположены во внутреннем листке бислоя, а холинсодержащие фосфолипиды

и гликолипиды сосредоточены в наружном листке [1]. Различают три вида активности, присущей белкам, регулирующим распределение липидов в мембранах: во-первых, флиппазная, которая инициирует направленный внутрь транспорт липоидов, во-вторых, флоппазная, которая содействует устремленной наружу миграции липоидов, и, в-третьих, скрамблзая, которая перемешивает липиды между слоями. В то время как две первые активности создают и поддерживают мембранную фосфолипидную асимметрию, скрамблзая активность способствует перескоку (флип-флопу) фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилэтаноламина и образования МВ.

Известно, что потеря фосфолипидной асимметрии возникает в ходе активации клетки, апоптоза или эритроптоза и характеризуется выходом ФС на внешнюю поверхность клетки. Наличие ФС на наружной поверхности мембраны является сигналом для удаления макрофагами апоптотных клеток и клеточных фрагментов в виде МВ [17] (рис. 1).

В регуляции асимметрии фосфолипидов клеточной мембраны и в образовании эритроцитарных МВ участвуют четыре фермента: аминоксффолипидная транслоказа (флиппаза), флоппаза, скрамблаза и кальпаин. Менее специфичная АТФ-зависимая флоппаза участвует в транспорте холин- и аминоксффолипидов из внутреннего в наружный листок бислоя, хотя действует медленнее, чем аминоксффолипидтранслоказа. Взаимодействуя комплексно, эти ферменты поддерживают устойчивую асимметрию фосфолипидов клеточной мембраны.

Повышение уровня цитоплазматических ионов Ca^{2+} ингибирует работу флиппазы, но при этом активирует скрамблазу. Этот процесс приводит к потере фосфолипидной асимметрии и выходу ФС на наружную по-

верхность мембраны. Кроме того, повышение уровня цитоплазматических ионов Ca^{2+} активирует кальпаин, выполняющий несколько функций при образовании эритроцитарных МВ, включая расщепление филаментов цитоскелета, облегчая тем самым выброс МВ.

Известно, что появление ФС на наружном листке цитоплазматической мембраны является признаком эритроптоза, т. е. сигналом макрофагу для поглощения и удаления эритроцита посредством фагоцитоза [1]. Поскольку спонтанное трансбислойное перемещение фосфолипидов термодинамически невыгодно, то предполагается наличие зависимости Ca^{2+} -индуцированной рандомизации липидов от одного или нескольких мембранных белков с липид-перемешивающей (липид-скрамблзной) активностью. Ферментативная активность белка скрамблазы, развиваемая под действием внутриклеточных ионов Ca^{2+} , состоит в создании определенных участков мембраны для «флип-флопа», которые позволяют всем типам мембранных липидов вне зависимости от полярной головки быстро передвигаться с одной стороны бислоя на другую, разрушая асимметрию за считанные минуты. Глицерофосфолипиды двигаются несколько быстрее, чем сфингомиелины или другие липиды с керамидным якорем [2]. Таким образом, скрамблзая активность нуждается в постоянном присутствии цитоплазматических ионов Ca^{2+} , следовательно, их удаление ведет к восстановлению фосфолипидной асимметрии при условии, что аминоксффолипидтранслоказа не подверглась необратимому протеолизу под действием кальпаина. Считают, что перемешивание липидов не сопряжено с гидролизом АТФ, однако во время пониженной концентрации АТФ (например, при эритроптозе при длительном хранении компонентов в банке крови)

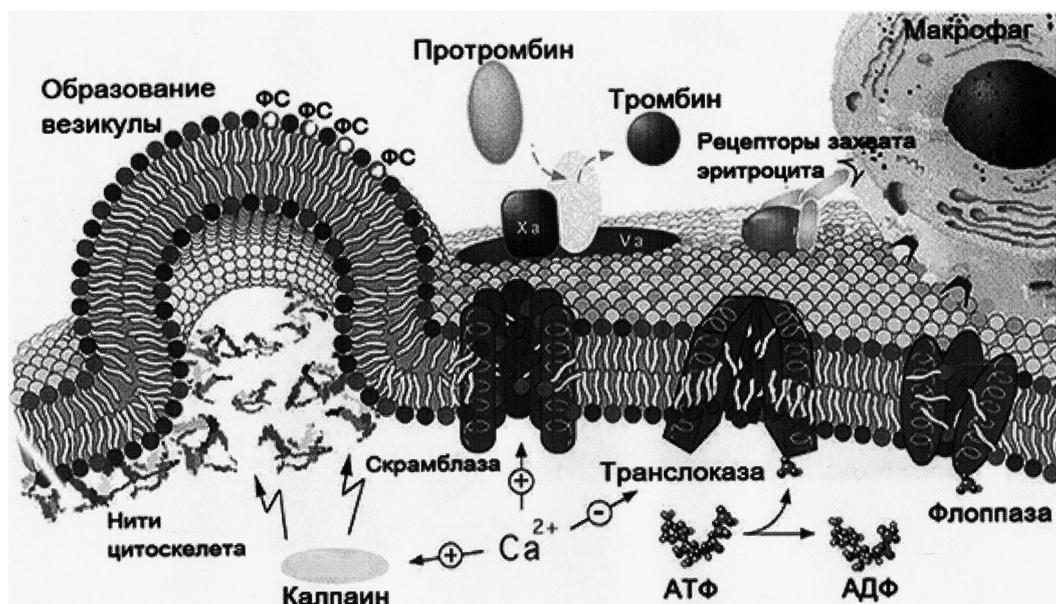


Рис. 1. Схема образования везикулы из мембраны эритроцита человека: ФС – фосфатидилсерин; Ха и Va – факторы коагуляции; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат

происходит постепенная потеря скрамблзной активности [17].

Таким образом, для образования эритроцитарных МВ необходима дестабилизация липидного комплекса мембраны эритроцитов.

Микровезикулы в крови человека. После открытия МВ в 1967 г. [2] считали, что микрочастицы представляют собой клеточный дебрис или «пыль» без каких-либо биологических функций. Затем долгое время думали, что МВ являются побочными продуктами жизнедеятельности клеток и не имеют функциональной активности. Однако более поздние иммунохимические исследования вместе с протеомным анализом эритроцитарных МВ, полученных из плазмы здоровых людей, показали, что присутствие мембранных белков в МВ усиливает связь белка полосы 3 с актином [5]. Кроме того, МВ обогащены ферментами, включаемыми в поддержание окислительно-восстановительного потенциала, то есть трансфераз с глутаминил-цистеинил-глицином, тиоредоксином, пероксиредоксином-1, пероксиредоксином-2 и убиквитином. Состав гемоглобинов микровезикул напоминает состав гемоглобинов самых старых эритроцитов, т. е. необратимо измененных гемоглобинов HbA1c и HbA1e2. МВ на поверхности имеют сигналы удаления: фосфатидилсерин и гликозилфосфатидилинозитол, а также определенные для клетки антигенные детерминанты белка полосы 3, ингибирующие факторы комплемента CD55 и CD59, которые ранее были обнаружены в самых старых эритроцитах [23]. Отсутствие комплекса спектрина и анкирина в МВ указывает на обширное разложение белков в самых старых эритроцитах и связанное со старением увеличение связанных с мембраной протеасом [5]. Эти изменения подтверждают важность и необходимость протеолитического разрушения соединения полосы 3-анкирин между цитоскелетом и липидным бислоем в процессе везикуляции. Однако отсутствие спектрина в МВ, изолированных из крови, позволило выдвинуть альтернативные объяснения, связанные со старением изменений, а именно трансформацией объема и плотности эритроцита [6]. Следовательно, расщепление связи полосы 3-анкирин необходимо, чтобы вызвать временное расслабление цитоскелетной сети и осуществить прогибание липидного бислоя, затем его выпячивание и образование МВ [5].

Протеомный анализ стареющих эритроцитов и эритроцитарных МВ, выделенных из плазмы, поддерживают рассмотренную выше модель [6], но не объясняют относительно высокие концентрации актина в МВ. Данные о функциях гемоглобина вместе с данными о накоплении ферментов регулирования окислительно-восстановительного потенциала указывают на то, что именно повреждение гемоглобина может быть триггером обратной регуляции, если не основным пусковым механизмом везикуляции эритроцита. Важность роли поврежденного гемоглобина в везикуляции подтверждена обнаружением того факта, что концентрация полученных из эритроцитов МВ

увеличена в крови пациентов с гемоглобинопатиями [5]. Показано, что МВ из крови больных талассемией также содержат высокие концентрации окисленных гемоглобинов с денатурированными альфа-цепями глобинов. Кроме того, эти МВ содержат ферменты: каталазу и пероксиредоксин-2, включаемые в обслуживание статуса окислительно-восстановительного потенциала, а также большое количество белков комплемента и иммуноглобулинов [11].

Можно предположить, что состав белков эритроцитарных МВ, взятых от пациентов, страдающих мембранопатиями, имеющих измененные эритроциты (элиптоциты и стоматоциты вследствие генетических aberrаций в мембранных белках), вероятно, будет отличаться от белков из нетрансформированных эритроцитов. Пока фактических данных недостаточно, но это предположение может быть выведено из эффектов спленэктомии на состав комплекса спектрин/анкирин и их связи с ригидностью мембран сфероцитов [18]. Кроме того, получены данные, что в эритроцитах от пациентов, страдающих синдромом талассемии, повреждение гемоглобина вызывает формирование полимеров из белков полосы 3, связанное с увеличенным фосфорилированием, приводящим к ослаблению соединения полосы 3-анкирин, вызывая формирование МВ [11]. Эти наблюдения вместе с эффектом p72Syk ингибиторов киназы не только поддерживают центральную роль измененных гемоглобинов, особенно совместно с окислением и/или протеолитическим разложением полосы 3 [4] в процессе везикуляции, но и важность этапа фосфорилирования в гомеостазе эритроцитов. Таким образом, участие различных сигнальных путей в везикуляции эритроцитов подтверждается обнаружением относительно больших количеств сигнальных белков в МВ, полученных из плазмы здорового донора [5], а также фармакологическими исследованиями МВ *in vitro* [12].

Известно, что МВ могут образовываться и при других условиях. Так, согласно данным Д.М. Зубаирова, Л.Д. Зубаировой [2], часть циркулирующих МВ, вероятно, происходят от эритроцитарных клеток в результате потери целостности их мембраны или механического разрушения клеток после повреждения. Следовательно, образованные таким образом эритроцитарные МВ будут содержать на своей поверхности отрицательно заряженные ФС, так как после отделения МВ от эритроцитов асимметричное распределение фосфолипидов на мембране МВ не поддерживается.

Образование микровезикул эритроцитов при хранении эритроцитсодержащих компонентов в банке крови. Установлено, что при хранении эритроцитсодержащих компонентов в банке крови в них происходят изменения, известные как «повреждения при хранении» (storage lesion) [22], при этом последовательное накопление МВ является одним из проявлений этого процесса. С удлинением времени хранения компонентов мембраны эритроцитов становятся более жесткими, нарушается фосфолипидная асимметрия, что и вызывает образование

МВ. Накопившиеся МВ при длительном хранении компонента на своей поверхности экспонируют сигналы удаления: ФС и белок полосы 3, подобно МВ, циркулирующим в периферической крови [5, 23]. В недавних исследованиях установлено, что в мембранах МВ донорских компонентов, хранившихся в банке крови, число карбонильных групп увеличивалось по сравнению с мембранами эритроцитов, возможно, за счет накопления окисленных мембранных белков, связывающих полосу 3, актин и белок 4.1 [5, 24].

Процесс окисления компонентов клетки коррелирует с усилением везикуляции эритроцитов во время хранения гемокомпонентов [3, 8]. Образовавшиеся МВ гемокомпонентов являются иммуноактивными, поскольку они содержат иммуноглобулины и факторы комплемента, полученные из плазмы донорского эритроцитсодержащего компонента при хранении [5, 16]. Показано, что МВ из крови пациентов с септической анемией являются патологическими аутоантителами [9]. Эти данные указывают на то, что удаление МВ из поврежденных эритроцитов до их удаления из кровообращения – общее явление для эритроцитарных МВ. Обогащение ацетилхолинэстеразы GPI-закрепленными белками и CD55, как и связанных липидными рафтами форм стоматина и флотилина в МВ среды хранения, указывает на то, что связанные с липидами изменения в мембранной организации включаются в везикуляцию во время хранения компонентов [5, 20]. Этот процесс мог быть вызван потерей скреп между цитоскелетом и мембранными белками, сопровождаемой крупномасштабным разделением различных фаз липида, которые могут сформировать в мембране стабилизированные белком микродомены [20]. Потеря взаимодействия между цитоскелетом и клеточной мембраной может быть вызвана окисленным гемоглобином, подобно тому, как это может происходить в естественных условиях. Действительно, в эксперименте показано, что накопление окисленных остатков гемоглобина во время хранения сопровождается увеличением их количества в микровезикулах [24]. Эта роль гемоглобина в формировании МВ подтверждается тем фактом, что в раннем периоде хранения компонента существенное количество гемоглобина связывается с липидным бислоем в МВ [23]. Пока недостаточно деталей для описания количественной и качественной информации об основных триггерах, приводящих к генерации МВ *in vitro*. Имеющиеся данные главным образом поддерживают роль фосфорилирования и перестановку белка полосы 3. Например, ингибирование дефосфорилирования тирозина не только вызывает образование других форм эритроцитов, включая эхиноциты, указывая тем самым на потерю взаимодействия между цитоскелетом и липидным бислоем, но и стимулирует производство МВ *in vitro* [7, 11]. В деформированных клетках, обнаруженных у пациентов с нейроаканцитозом, нарушенное фосфорилирование и измененная морфология клетки сопровождаются нарушенной генерацией МВ. Установлено, что фосфорилирование

белка полосы 3 связано с образованием скоплений и микродоменов в мембране при формировании МВ во время хранения компонента; аналогичное явление наблюдается в эритроцитах пациентов, страдающих талассемией [11]. Подобные эффекты отмечены также при обработке эритроцитов агентами, которые вызывают кластеризацию белка полосы 3 [7, 11]. Хорошо известным признаком для образования МВ *in vitro* является искусственное увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в инкубационной среде. Однако состав белков эритроцитарных МВ, индуцированных кальцием, отличается от спектра белков МВ в среде хранения компонента или МВ в крови. Различия наблюдались по мембранным белкам, по присутствию агрегатов белка полосы 3 и продуктов его распада, по примесным белкам липидных рафтов [5, 20]. Из этого следует вывод, что изменение внутриклеточной концентрации кальция не главный фактор в генерации МВ как в крови, так и в эритроцитах при хранении эритроцитсодержащего компонента в банке крови.

В работе G.I. Harisa et al. [12] образование эритроцитарных МВ было описано в качестве неотъемлемой стадии старения эритроцитов. F.L. Willekens et al. [23] отмечают, что в течение всей жизни в процессе циркуляции стареющие эритроциты теряют от 15 до 30% объема клетки и 20% от содержащегося в них гемоглобина, при этом его внутриклеточная концентрация увеличивается на 14%. Следовательно, микровезикуляция для эритроцитов является способом удаления денатурированного гемоглобина, который может быть токсичным для клетки. Кроме того, выделение МВ является для эритроцитов способом избавления от специфических белков мембраны, которые могут предотвратить или инициировать удаление эритроцитов из кровотока в зависимости от ситуации. Показано, что в качестве защиты МВ могут помочь удалить C5b-9 комплекс комплементарной атаки, неоантиген полосы 3, IgG или другие вредные вещества из мембраны, когда клетки все еще остаются жизнеспособными и, таким образом, предотвратить раннее удаление их из кровотока [23]. Эритроцитарные МВ могут также способствовать и противоположному процессу удалению эритроцитов. В этом случае МВ захватывают маркер комплемента CD47, который является ключевым сигнальным белком, присутствующим на поверхности мембраны эритроцитов. Благодаря ему жизнеспособные эритроциты узнаются макрофагами (белком регулятором α) и в результате обратной регуляции фагоцитоз подавляется. Таким образом, стареющие и поврежденные эритроциты, на мембране которых уменьшается экспрессия CD47, выделяют МВ, обогащенные CD47, и эритроциты уже не признаются в качестве жизнеспособных и, следовательно, удаляются макрофагами [1].

В настоящее время предложены две основные модели старения эритроцитов: эриптоз и кластеризация полосы 3 [5].

С одной стороны, эриптоз как аналог апоптоза ядродержащих клеток можно рассматривать в

качестве ответа эритроцита на различные стрессы, а с другой – модель кластеризации белка полосы 3 – может объяснить физиологию старения эритроцита. Установлено, что в процессе эриптоза усиленный внутриклеточный поток ионов Ca^{2+} через измененные неспецифические катионные каналы вызывает активацию нескольких ферментов: скрамблазы, флиппазы, кальпаина и трансглутаминазы 2. Это приводит к выходу ФС на внешнюю поверхность мембраны. Кроме того, процесс сопровождается деградацией цитоскелета и сшивкой его белков с последующими изменениями в фосфорилировании белка полосы 3 [14]. Модель кластеризации полосы 3 включает окисление белка и гемоглобина. Окисление гемоглобина способствует образованию гемихрома, который состоит из продуктов производных гемоглобина (вероятно, метгемоглобина), связанных с внутренним слоем мембраны. В результате трансформации белка и гемоглобина происходит кластеризация и агрегация мультимеров полосы 3 в мембране.

Таким образом, обе модели дают аналогичный конечный результат, приводящий в итоге к модификации полосы 3. Это событие является индуктором процессов во внутреннем слое мембраны, которые могут привести к разрушению скреп между мембраной и цитоскелетом, в результате чего происходит выпячивание мембраны и образование МВ.

В условиях банка крови эритроциты донорского компонента подвергаются прогрессирующим структурным и биохимическим изменениям, известным как «повреждения при хранении» [22]. При этом с удлинением времени хранения происходит изменение формы эритроцита от дискоцита до сфероэритроцита и сфероцита [18]. Происходят и другие изменения: снижаются количество АТФ и уровень рН, нарастает гемолиз, и увеличивается количество эритроцитарных МВ [13]. Хотя были установлены различия между процессом старения эритроцитов, происходящим *in vitro* и *in vivo*, такие как денатурация спектрина, изменения в углеводной части мембраны и увеличение среднего клеточного объема, тем не менее, повреждения эритроцитов при длительных сроках хранения донорских компонентов имеют сходные черты с процессом старения клетки [5]. Модификация мембраны эритроцитов в процессе хранения инициируется понижением уровня АТФ и усилением окислительных процессов, приводящих к изменению структуры полосы 3. Это событие способствует мембранной дезорганизации и, вероятно, влияет на изменение деформируемости эритроцитов, их осмотической устойчивости и выживаемости после трансфузии.

Образование эритроцитарных МВ представляет собой непрерывный процесс мембранного ремоделирования, который начинается на ранних сроках хранения компонентов в условиях банка крови [20]. Почти все МВ, выделенные из эритроцитарных концентратов, имеют эритроцитарное происхождение, и их число постепенно увеличивается в течение срока хранения [19]. Уровень везикуляции в этих концентратах может

меняться не только с течением времени, но также в зависимости от количества эритроцитов и состава раствора для хранения: количество эритроцитарных МВ значительно увеличивается при высоком гематокрите отмытых клеток [21], в то время как их уровень может быть снижен добавлением растворов, которые эффективны в качестве антиоксидантов.

Состав эритроцитарных МВ в эритроцитарных концентратах почти аналогичен составу МВ, образующихся *in vivo*, за исключением повышенного уровня стоматина [20]. Они также лишены большинства интегральных мембранных белков или компонентов цитоскелета, присутствующих в эритроцитах, за исключением актина и полосы 3 [5, 20]. Кроме того, почти все антигены групп крови, включая минорные, были обнаружены на поверхности эритроцитарных МВ [22]. В связи с отсутствием иммунологического удаления накапливающиеся МВ в концентратах эритроцитов становятся более гетерогенными с течением времени и постепенно увеличиваются в размере, при этом снижается выход ФС на их поверхность [1, 6]. Можно предположить, что в процессе хранения эритроцитов изменяется не только структура, но и характер формирования МВ.

Установлено, что во время заключительного этапа хранения концентратов эритроцитов в условиях банка крови наблюдается переход части эритроцитов в сфероэритроциты и сфероциты. Этой трансформации могут подвергаться до 30% эритроцитов, которые в течение 24 ч после трансфузии исчезают из кровотока реципиента [16]. Было высказано предположение, что эта доля удаленных эритроцитов может являться наглядным примером изменений, происходящих в процессе хранения эритроцитов, и может приводить к неблагоприятным посттрансфузионным осложнениям у реципиента после переливания [5]. Кроме того, при хранении эритроцитов в полиэтиленовых гемаконах происходят не только физиологические, но и биохимические изменения, которые являются частью «повреждений при хранении» [18]. В хранящихся компонентах наблюдается увеличение концентрации липидов, свободного гемоглобина, калия, лактата и снижение уровня рН, глюкозы, 2,3-дифосфоглицерата, натрия и АТФ. Эти изменения имеют важное значение. Установлено, что уменьшение концентрации глюкозы и увеличение содержания лактата отражаются на гликолизе эритроцитов и их везикуляции.

Влияние эритроцитарных МВ на эффективность трансфузий для реципиента пока изучено мало. Существуют аргументы в пользу того, что переливание крови поздних сроков хранения не так эффективно для реципиента, как получение «свежей» крови. Известно, что одним из главных показаний для переливания крови реципиенту является необходимость улучшения транспорта кислорода. В связи с тем, что решающее значение в его транспорте имеет связывание кислорода гемоглобином, то потеря эритроцитом 20% гемоглобина может иметь клинические последствия для реципиента [30]. С 2008 г. и по настоящее

время в литературе широко обсуждается связь между «возрастом» переливаемых эритроцитов и посттрансфузионными осложнениями. Так, в отдельных рандомизированных исследованиях показано, что состояние здоровья пациента (в частности, его системы кровообращения) в последующие 5 лет после переливания было лучше у пациентов, которые получили «свежую» кровь (эритроциты, хранившиеся менее 14 дней), по сравнению с пациентами, которые получили «старую» кровь (хранившуюся более 14 дней). Позже в исследовании P.C. Spinella et al. [21] продемонстрировано, что переливание концентратов эритроцитов, хранившихся более 28 дней, приводило к увеличению случаев тромбозов глубоких вен и смерти пациентов от полиорганной недостаточности. Известны и другие исследования, посвященные изучению зависимости посттрансфузионных осложнений от длительности времени хранения эритроцитсодержащих компонентов до переливания [13]. Однако результаты этих исследований по-прежнему остаются дискуссионными [25].

Несмотря на отсутствие полновесных данных в пользу того, что долгое хранение крови делает ее хуже, в настоящее время (по крайней мере, в европейских странах) практикуется переливание крови малых сроков хранения пациенту, подвергающемуся высокому риску (например, при операции на сердце).

Так как эритроцитарные МВ обладают прокоагулянтными свойствами, можно предположить, что переливание «старых» эритроцитсодержащих компонентов крови, содержащих большое количество МВ, может увеличить риск развития побочных реакций, в частности состояния гиперкоагуляции, ведущее к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям. И, наоборот, во многих ситуациях, требующих переливания крови, состояние гиперкоагуляции может быть полезным для уменьшения или даже остановки кровотечения.

Микровезикуляция эритроцитов при патологических состояниях. Установлено, что МВ присутствуют в кровеносном русле человека при различных воспалительных заболеваниях, в том числе при сепсисе [10]. Сепсис индуцирует фенотипические изменения эндотелия, и эндотелиальная поверхность становится провоспалительной, экспрессируя молекулы клеточной адгезии, а также протромботической, так как повышается экспрессия мембранного тканевого фактора, происходит ингибирование тромбомодулина и синтеза рецептора эндотелиального протеина С. При этом МВ эндотелиальных клеток способны активировать тромбоциты [2]. Они выступают в качестве источника фосфолипидов, которые являются субстратом для фосфолипазы А₂, продукты которой способствуют усилению агрегации тромбоцитов. МВ могут также провоцировать сосудистое воспаление при сепсисе и способствовать хемотаксису тромбоцитов и/или лейкоцитов к эндотелию. Они играют роль триггера в производстве моноцитарных цитокинов (интерлейкина-1, 8 и фактора некроза опухоли α). Взаимодействия между тромбоцитами, лейкоцитами

и эндотелием способствуют сосудистой дисфункции, наблюдаемой при сепсисе [10]. Полагают, что эндотелиальные МВ могут играть определенную роль в распространении воспалительной реакции при сепсисе, которая приводит к полиорганной недостаточности. Они могут участвовать в потенцировании прокоагулянтного состояния, связанного с сепсисом, вплоть до синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, предоставляя дополнительную липидную поверхность для генерации тромбина.

Имеются данные, указывающие, что окисленные фосфолипиды могут формировать биологически активные компоненты МВ. Окислительный стресс и апоптоз – хорошо известные явления при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как кардиомиопатия, миокардит, острый инфаркт миокарда и атеросклероз [15, 17]. Таким образом, наличие окисленных фосфолипидов в МВ эритроцитов и в МВ, сформированных при окислительном стрессе, может стать важным элементом в механизме патогенеза этих заболеваний.

Заключение. Везикуляция эритроцитов проявляется в ответ на действие множества физиологических и патологических триггеров. Хотя изученный структурный состав МВ, произведенных при различных условиях, далеко не полон, имеющиеся данные указывают, что все они обогащаются элементами поврежденных эритроцитов в зависимости от действующих стимулов. Это предполагает, что дальнейшие исчерпывающие исследования эритроцитарных МВ позволят проникнуть в суть молекулярных механизмов их генерации в естественных условиях и, таким образом, выявить конкретные физиологические и патологические триггеры. Кроме того, эритроцитарные МВ являются моделью для исследования биологических, биофизических и клинических свойств МВ. Эритроцитарные МВ потенциально чувствительные и определенные биомаркеры для клинических особенностей эритроцитозависимых болезней: серповидноклеточной анемии, талассемии или сфероцитоза, а также при анемии, сепсисе и тромбозе.

Таким образом, выброс МВ может предотвратить удаление функционально неполноценных эритроцитов из кровообращения при физиологических условиях. Уменьшение везикуляции после спленэктомии может сохранить объем циркулирующих эритроцитов или предотвратить патологическую реакцию, наступающую после массивных и повторных переливаний эритроцитсодержащих компонентов иммунокомпromетированным пациентам.

Литература

1. Ващенко, В.И. Эритроцитоз (квазиапоптоз) эритроцитов человека и его роль в лекарственной терапии / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов // Обзоры клин. фарм. лекарст. терапии. – 2019. – № 3. – С. 5–38.
2. Зубаиров, Д.М. Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании / Д.М. Зубаиров, Л.Д. Зубаирова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

3. Almirazq, R.J. Characteristics of extracellular vesicles in red blood concentrates change with storage time and blood manufacturing method / R.J. Almirazq [et al.] // *Transfus. Med. Hemother.* – 2018. – Vol. 45. – P. 185–193.
4. Arashiki, N. Membrane peroxidation and methemoglobin formation are both necessary for band 3 clustering: mechanistic insights into human erythrocyte senescence / N. Arashiki [et al.] // *Biochemistry.* – 2013. – Vol. 52. – P. 5760–5769.
5. Burnouf, T. An overview of the role of microparticles/microvesicles in blood components: Are they clinically or harmful? / T. Burnouf [et al.] // *Transfus. Apher. Scien.* – 2015. – Vol. 53. – P. 137–145.
6. Ciana, A. Membrane remodelling and vesicle formation during ageing of human red blood cells / A. Ciana [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2017. – Vol. 42. – P. 1127–1138.
7. Cluitmans, J.C. Red blood cell homeostasis: pharmacological interventions to explore biochemical, morphological and mechanical properties / J.C. Cluitmans [et al.] // *Front. Mol. Biosci.* – 2016. – Vol. 3. – P. 1–11.
8. D'Alessandro, A. Omics markers of the red cell storage lesion and metabolic linkage / A. D'Alessandro [et al.] // *Blood Transfus.* – 2017. – Vol. 15. – P. 137–144.
9. Dinkla, S. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane / S. Dinkla [et al.] // *BBA Clin.* – 2016. – Vol. 5. – P. 186–192.
10. Distler, J.H. Microparticles as mediators of cellular cross-talk in inflammatory disease / J.H. Distler [et al.] // *Autoimmunity.* – 2006. – Vol. 39. – P. 683–690.
11. Ferru, E. Thalassemic erythrocytes release microparticles loaded with hemichromes by redox activation of p72Syk kinase / E. Ferru [et al.] // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99. – P. 570–578.
12. Harisa, G.I. Erythrocyte nanovesicles: biogenesis, biological roles and therapeutic approach erythrocyte nanovesicles / G.I. Harisa [et al.] // *Saudi Pharm. J.* – 2017. – Vol. 25. – P. 8–17.
13. Koch, C.G. Real age: red blood cell aging during storage / C.G. Koch [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 107. – P. 973–980.
14. Kostova, E.B. Identification of signalling cascades involved in red blood cell shrinkage and vesiculation / E.B. Kostova [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1–16.
15. Leal, J.K.F. Red blood cell homeostasis: mechanisms and effects of microvesicle generation in health and disease / J.K.F. Leal [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–7.
16. Lutén, M. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods / M. Lutén [et al.] // *Transfusion.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1478–1485.
17. Qadri, S.M. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho) physiological implications of programmed cell death of erythrocytes / S.M. Qadri [et al.] // *Blood Rev.* – 2017. – Vol. 31. – P. 349–361.
18. Roussel, C. Spherocytic shift of red blood cells during storage provides a quantitative whole cell-based marker of the storage lesion / C. Roussel [et al.] // *Transfusion.* – 2017. – Vol. 57. – P. 1007–1018.
19. Rubin, O. Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation / O. Rubin [et al.] // *Transfusion.* – 2013. – Vol. 53. – P. 1744–1754.
20. Salzer, U. Vesicles generated during storage of red cells are rich in the lipid raft marker stomatin / U. Salzer [et al.] // *Transfusion.* – 2008. – Vol. 48. – P. 451–462.
21. Spinella, P.C. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries / P.C. Spinella [et al.] // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1–11.
22. Tissot, J.D. The storage lesion: From past to future / J.D. Tissot [et al.] // *Transfus. Clin. Biol.* – 2017. – Vol. 24. – P. 277–284.
23. Willekens, F.L. Erythrocyte vesiculation: a self-protective mechanism? / F.L. Willekens [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 141. – P. 549–556.
24. Wither, M. Hemoglobin oxidation at functional amino acid residues during routine storage of red blood cells / M. Wither [et al.] // *Transfusion.* – 2016. – Vol. 56. – P. 421–426.
25. Zimring, J.C. Established and theoretical factors to consider in assessing the red cell storage lesion / J.C. Zimring // *Blood.* – 2015. – Vol. 125. – P. 2185–2190.

V.I. Vaschenko, V.N. Vilyaninov, L.A. Skripaj, E.F. Sorokoletova

Vesiculation red blood cells. Its role in donor erythrocytes components

Abstract. *The formation of microvesicles by blood cells: monocytes, platelets, granulocytes, erythrocytes and endothelial cells is the most important feature of intercellular interactions. Red blood cells form microvesicles to remove damaged cell components, such as oxidized hemoglobin and damaged membrane components, and thus extend their functioning. Two hypotheses have been put forward for the formation of microvesicles: programmed cell death (eryptosis) and clustering of the band 3 protein as a result of disruption of intercellular interactions. In the process of eryptosis, damage to hemoglobin and a change in the pathways of phosphorylation of membrane proteins, primarily protein of strip 3, weaken the strong bonds between the lipid bilayer and the cytoskeleton, which is accompanied by the transformation of the membrane, the formation of protrusions and their transformation into microvesicles. It was found that the formation of microvesicles by red blood cells is impaired in patients suffering from various pathologies of red blood cells: sickle cell anemia, glucose-6-dehydrogenase deficiency, spherocytosis, and malaria. Studies of the last decade show that a violation of the interaction between the membrane and the cytoskeleton is probably the main mechanism, since it is confirmed by data obtained in the study of structural changes in red blood cells of donor hemocomponents stored in a blood bank. Currently, studies on the effect of microvesicles on the safety of erythrocyte-containing blood components have become widespread. A discussion was resumed on the relationship between the number of accumulated microvesicles in blood components and the effectiveness of donor components for patients during transfusion, depending on the shelf life of the components. Detailed data on proteomic, lipidomic and immunogenic comparisons of microvesicles obtained from various sources are convincing in the identification of trigger stimuli causing the generation of microvesicles. Elucidation of the contribution of microvesicles obtained from red blood cells to inflammation, thrombosis, and autoimmune reactions confirms the need to further study the mechanisms and consequences of the generation of microvesicles by red blood cells of donor components used for transfusion medicine.*

Key words: *eryptosis, red blood cells, microvesicles, phospholipids, phosphatidylserin, ankyrin, spectrin, scramblase, blood bank, transfusion medicine.*

Контактный телефон: 8-921-353-24-18; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Клинические аспекты оказания специализированной помощи обожжённым после катастрофы в Башкирии в 1989 году

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследовано содержание обеспечения организации специализированной медицинской помощи обожженным после железнодорожной катастрофы в Башкирии в 1989 г. Описаны особенности проведения эвакуации и сортировки пострадавших в различные ожоговые центры Союза Советских Социалистических Республик. Приведены данные проведения сортировки и эвакуации в различные регионы страны. Обобщены материалы о статистике и структуре поступивших обожженных из Башкирии в лечебные учреждения федерального значения. Собраны сведения из различных первоисточников о численности и структуре больных, доставленных в ожоговые клиники страны. Получена информация о методах лечения, применённых в отношении пострадавших медицинскими коллективами стационаров. Подчеркнута роль решения руководства Министерства здравоохранения в организации рассредоточения большого числа обожженных, сконцентрированных в Башкирии, по региональным и федеральным медицинским центрам страны. Приведена информация об участии как отдельных специалистов, бригад, так и зарубежных государств в оказании помощи пострадавшим во время железнодорожной катастрофы в Башкирии. Значимость накопленного научно-практического опыта обобщена в нескольких научно-практических конференциях. Так, на них были освещены вопросы оказания пострадавшим медицинской помощи на этапах эвакуации, оказания специализированной медицинской помощи и реабилитации на госпитальном этапе. Обозначена необходимость следования положениям военно-медицинской доктрины и организации медицинской помощи на принципах этапного лечения.

Ключевые слова: железнодорожная катастрофа в Башкирии, массовые ожоги, специализированные ожоговые центры Союза Советских Социалистических Республик, специализированная медицинская помощь, интенсивная терапия, ожоговый шок, иностранные специалисты, статистика и структура пострадавших.

Взрыв газа, который привёл к железнодорожной катастрофе в ночь с 3 на 4 июня 1989 г. на перегоне Ушу-Теляк, сопровождался массовыми санитарными потерями с преобладанием комбинированной термомеханической травмы. В первые сутки больных различными способами эвакуировали в ближайшие лечебные учреждения (ЛУ) районных населённых пунктов и частично – в города Башкирии и Челябинской области. Постепенно поток пострадавших начал значительно возрастать. Все крупные больницы Уфы и Челябинска оказались переполненными. Это негативно повлияло на качество сортировки поступавших обожженных.

На этапе проведения эвакуации и сортировки в первые сутки в регионе оценку тяжести поражений проводили по площади наложенных повязок и общему состоянию [6]. Распределение пострадавших производилось в следующем порядке: после оказания неотложной медицинской помощи и стабилизации состояния тяжелообожженных отправляли в специализированные региональные ожоговые центры, лиц с лёгкой и средней степенью тяжести оставляли в ЛУ Уфы и Уфимском гарнизонном военном госпитале (в первый день госпиталь принял 46 поражённых).

В последующем при проведении сортировки обожженных по специализированным стационарам Уфы возникла проблема, связанная с тем, что выделение наиболее тяжелых больных по площади наложенных повязок привело к необоснованному заполнению мест в реанимационных блоках пострадавшими, эвакуированными в первую очередь, поэтому по прибытии следующих групп пассажиров поездов, у которых были более тяжёлые ожоги (и, соответственно, более тяжёлое состояние), мест в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (АРИТ) уже не оставалось. Таким пациентам вынуждены были оказывать помощь в непрофильных общехирургических и других отделениях. В качестве временного решения возникшей ситуации руководство медицинских учреждений развернуло посты интенсивного наблюдения в отделениях АРИТ и общехирургических палатах. По данным Э.А. Нечаева и др. [6], это позволило в определённой степени решить вопрос с определением степени тяжести большинства поступивших в ЛУ Уфы и Челябинска обожженных.

По мере решения предыдущего вопроса стало понятно, что 74% детей и 79% взрослых, прибывших в состоянии шока, нуждаются в проведении инфузионной терапии. Кроме того, было установлено, что за

прошедшие с момента катастрофы 12 ч многим инфузионная терапия не проводилась или была проведена не в полном объеме в силу ряда объективных причин. Лишь 34% пострадавших в течение первых суток получили инфузионную терапию свыше 4,5 л (табл. 1) [5].

Масштабы катастрофы свидетельствовали о том, что местные ресурсы, как врачебные, так и медикаментозные в короткое время были истощены. Например, главный врач 21-й больницы Г. Богданов отмечал, что на всю Башкирскую Автономную Советскую Социалистическую Республику (АССР) имелся лишь один аппарат «искусственная почка», министр здравоохранения Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (РСФСР) А.И. Потапов привез из Москвы еще два, но требовалось больше. Поэтому единственно правильным и кардинальным решением стала эвакуация пострадавших в специализированные ожоговые центры страны (рис.).

Кроме того, 40 человек с площадью поражения до 90% ввиду нетранспортабельности были оставлены в больнице г. Аша, и в последующие 3 суток 36 из них погибли. По данным Э.А. Нечаева [5], «...основными критериями для определения нуждаемости в эвакуации являлись наличие глубоких ожогов (особенно на лице и функционально активных областях), большая площадь ожоговых ран. Критериями готовности к транспортировке были стабилизация гемодинамики

и диуреза, уменьшение гемоконцентрации, прекращение рвоты, нормализация температуры тела и показателей кислотно-основного состояния...».

До сих пор данные о количестве эвакуированных разнятся, тем не менее, на основе данных Э.А. Нечаева [6] можно констатировать, что за пределы региона – в крупные города Союза Советских Социалистических Республик (СССР), где располагались специализированные ожоговые клиники и отделения, - отправили 311 человек (в Москву – 167, в Ленинград – 36, в Куйбышев – 42, в Горький – 46, в Свердловск – 20 чел. соответственно). В.Д. Федоров [10] сообщает о 318 эвакуированных (в Москву – 166, в Ленинград – 43, в Куйбышев – 40, в Горький – 43, в Свердловск – 26). В.Г. Теряев [9] указывает, что в Москву и в Горький было осуществлено четыре рейса, на которых вывезли 165 пострадавших, в том числе 35 детей. Всего в различные города было транспортировано 378 пострадавших, включая 61 ребенка.

В течение 10 суток из Башкирии всего эвакуировали 167 пострадавших. В первые сутки в Москву обожженные были доставлены в ожоговые отделения Института хирургии им. А.В. Вишневского, Научно-исследовательского института скорой помощи (НИИ СП) им. Н.В. Склифосовского и детский ожоговый центр. Вследствие того, что не все руководители лечебных учреждений в последующем опубликовали данные

Таблица 1

Объем инфузионной терапии пораженным, находящимся в состоянии ожогового шока, в зависимости от времени, %

Сутки	Объем инфузионной терапии						
	До 500 мл	500–1000 мл	1001–2000 мл	2001–3000 мл	3001–4500 мл	4501–6000 мл	Свыше 6000 мл
1-е	0,4	0,7	13,3	23,6	28,1	13,3	20,6
2-е	–	1,6	14,5	21,5	31,6	17,6	13,2

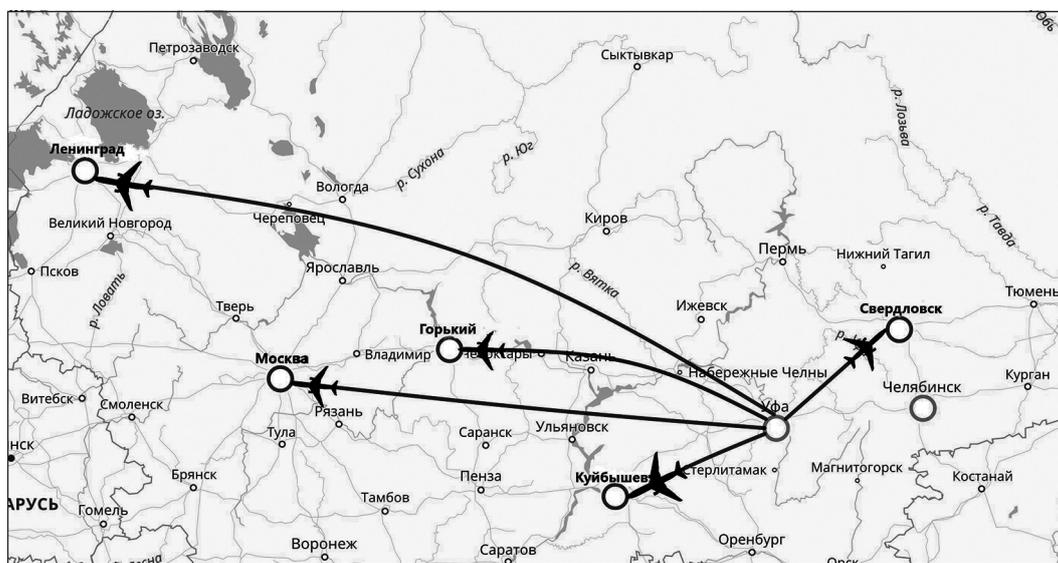


Рис. Схема эвакуации пострадавших по специализированным ожоговым центрам СССР

об объемах и методах оказываемой помощи обожженным, достоверно установить объем и методики специализированного лечения в каждом конкретном стационаре не представляется возможным. Наиболее полно объем выполненного лечения осветили сотрудники Института хирургии им. А.В. Вишневского, опубликовав работу «Оказание медицинской помощи обожженным при катастрофах» [4], и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, чья лечебная тактика была описана В.Г. Теряевым в книге «Медицина чрезвычайных ситуаций» [9].

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского, куда поступили 63 больных, был использован способ интенсивного лечения обожженных: «...обожженные поверхности обрабатывают шампунем йодопирона, после чего больных с глубокими циркулярными ожогами помещают на кровати «Клинтрон» и в аэротерапевтические установки. Это позволяет в течение 3–4 дней мумифицировать ожоговый струп, снизить бактериальную обсемененность ожоговых ран на 2–3 порядка, выполнить химическую некрэктомию и провести немедленную аутодермопластику». В частности, широкое применение нашла методика инфракрасного излучения в специальных палатах-боксах с системой принудительной очистки воздуха. Это обеспечивало высушивание струпа, понижение обсемененности раневых поверхностей и подготавливало некротизированные ткани к химической некрэктомии с последующей аутодермопластикой. Тем не менее четверых пострадавших с обширными ожогами спасти не удалось, они погибли от сепсиса [4].

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского поступил 41 пострадавший в возрасте от 16 до 62 лет с ожогами от 15 до 90% поверхности тела, среди них было 24 мужчины и 17 женщин. Их структура в зависимости от различных показателей представлена в таблице 2.

Приведённые в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что лишь небольшая часть (5 человек) имела ожоги кожных покровов до 20% поверхности тела и благоприятный прогноз. В то же время у большей части эвакуированных имелись обширные поражения кожных покровов, которые утяжелялись наличием многофакторных поражений: сочетания ожогов кожи с термоингаляционными поражениями дыхательных путей продуктами горения – 21 человек, с ожогами глаз III степени – 12 человек, с множественными ранами, ушибами и ссадинами – 4 человека, с переломами

костей – 3 человека, с пневмотораксом – 2 больных. У всех поступивших с множественными и сочетанными повреждениями была диагностирована психическая травма [9].

Особенностью лечебной тактики данных больных было то, что сразу по прибытии из аэропорта, учитывая высокую вероятность декомпенсации функций организма, их направляли в отделение АРИТ до стабилизации состояния. По мере восстановления витальных функций пострадавших для дальнейшего лечения переводили в отделение термических поражений. Подобная тактика позволила в предельно короткие сроки уточнить диагноз повреждений, выявить развившиеся осложнения, реализовать адекватную интенсивную терапию.

По данным В.Г. Теряева [9], лечение обожженных проводилось в соответствии с разработанными ранее методическими рекомендациями Л.И. Герасимовой. Также применялись ранее не используемые в комбустиологии методики: транскраниальная электростимуляция (ТКЭС) аппаратом «Электронаркон-1», примененная у 17 пострадавших с помощью модифицированного аппарата. В результате на 2–3-е сутки были отмечены нормализация сна, аппетита, ускорение репаративной регенерации ран, уменьшение числа инфекционных осложнений. У 22 обожженных была применена лазеротерапия с помощью низкоинтенсивного полупроводникового лазера «Узор», работающего в инфракрасном диапазоне спектра с длиной волны 890 нм. Эта методика ускорила ликвидацию отека, купировала болевой синдром, способствовала спонтанной эпителизации раневых поверхностей [3]. Интенсивно применялся ультразвуковой распылитель «Орион-2» фирмы «Хайер» (ФРГ) для аэрозольных ингаляций щелочами, муколитиками, антисептиками, кортикостероидами и лизоцимом при лечении пострадавших с ОДП. Некрэктомию с последующей аутодермопластикой была проведена 7 пострадавшим. Наибольший восстановительный дефект кожных покровов составил 35% поверхности тела.

В отделении АРИТ в первые дни умерли четверо пострадавших в связи с выраженной интоксикацией, вызванной крайне тяжелыми ожогами на площади 80–90% и поражениями дыхательных путей (двое больных), тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии (один больной) и развившимся некупируемым синдромом диссеминированного внутрисосуди-

Таблица 2

Распределение пострадавших в зависимости от критериев

Общая площадь ожога, %	Число пострадавших		Средний возраст, лет	Исход болезни	
	Всего	с ОДП		живы	умерли
10–19	5	0	32,6	5	0
20–49	25	12	31,7	24	1
50–90	11	9	35,0	8	3
Итого	41	21	33,4	37	4

Примечание: ОДП – ожоги дыхательных путей.

стого свертывания крови (один больной). Для выживших пострадавших средние сроки лечения составили 27,6–37,7 дня. Только одна больная с ожогами 70% поверхности тела (глубоких – 35%) провела в отделении свыше 5 месяцев. Столь длительное лечение было обусловлено обширным дефектом кожного покрова и тяжелым иммунодефицитным состоянием, необходимостью физической, психической и социальной реабилитации [9].

Мир не остался равнодушен к трагедии, произошедшей на территории СССР. Так, из ФРГ прибыла бригада комбустиологов в количестве 9 человек во главе с Р. Хеттичем – директором ожоговой клиники [7]. Американские военные врачи из ожогового центра Сэм-Хьюстона прибыли в Городскую клиническую больницу (ГКБ) № 21 г. Уфы через неделю после катастрофы в составе трех бригад (17 человек – 3 врача, 3 медсестры, 6 младших медсестер, 3 специалиста по легочной вентиляции, 1 микробиолог и 1 лаборант). Ими было доставлено 7 тонн медицинского оборудования, в том числе 6 аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) «МА-1», совместимых с советской электросетью, и антибиотики широкого спектра действия как из Вашингтона, так и с авиабазы Рейн-Майн в ФРГ [2].

Большой проблемой стало инфицирование ожоговых ран, основными причинами которого стали переполненность палат пациентами (в них лежало до 12 человек), что повышало риск инфицирования, а также резистентность микрофлоры к имевшимся в арсенале советских медиков антибиотикам (пенициллину, метициллину, цефалоспорины, гентамицину). Кроме того, ввиду массовости поступавших полноценную хирургическую обработку ран не успевали производить своевременно (большинству пораженных был выполнен только первичный туалет ожоговых ран). Совместно с американскими специалистами была изменена тактика лечения: во-первых, все усилия были сосредоточены на профилактике осложнений, что включало механическую санацию ран с последующей обработкой местными антисептиками (хлоргексидином) и химиотерапевтическими средствами (сульфадиазином серебра и мафенида ацетатом); во-вторых, стали назначать другие антибиотики (амикацин, ванкомицин, цефтазидим и пиперициллин), которые привезли с собой американские коллеги. В ГКБ № 21 г. Уфы были выполнены аутотрансплантации 24 обожженным; двум больным было произведено иссечение пораженных участков, но спасти их не удалось по причине сепсиса [2].

Вскоре миллиардер А. Хаммер из США доставил десять аппаратов ИВЛ, из Армении в составе 6 тонн груза также было доставлено оборудование для ИВЛ [1]. Япония отправила 60 ультразвуковых аппаратов для вентиляции органов дыхания, специальное питание, Швеция поставила 5 дыхательных аппаратов для детей и столько же для взрослых и предложила принять в двух клиниках до 10 пострадавших. Франция

также не осталась в стороне: Д. Кенни и П. Дейвис договорились о поставке в Советский Союз 13 ожоговых кроватей типа «Недискус» [8]. С Кубы по распоряжению Фиделя Кастро вылетели специалисты из госпиталя им. братьев Амейхейрас и Центра генной инженерии и биотехнологии в Гаване с контейнером груза [7].

Таким образом, усилиями советских медиков и благодаря помощи их зарубежных коллег из 806 обожженных удалось спасти жизнь 633 пострадавшим. Погибли 173 человека, причём наибольшие показатели летальности были в первые 10 суток. В течение последующих 6 месяцев после взрыва 213 (26,5%) человек погибли в стационарах, восстановили трудоспособность 346 (43%) пострадавших, остальные либо переведены на инвалидность, либо им был оформлен листок нетрудоспособности на 6 месяцев [6].

В последующие годы, хотя и было проведено несколько научных конференций, обобщающих результаты по катастрофе в Башкирии, однако авторы статей освещали только частные вопросы своего труда. Для обсуждения проблем лечебно-эвакуационных мероприятий при ликвидации крупномасштабных катастроф были организованы Всесоюзная (Казань, 1989) и Всероссийская (Уфа, 1990), Международная (Москва, 1990) конференции, Международная выставка-симпозиум (Москва, 1992), Всероссийская конференция (Уфа, 2014). На Международной конференции, проводимой в июле 1990 г. в Москве, были освещены следующие вопросы:

1. Организация медицинской помощи при стихийных бедствиях, промышленных и транспортных катастрофах – 13 статей;
2. Организация медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации – 6 статей;
3. Оказание специализированной медицинской помощи и реабилитация пострадавших при различных видах травм и поражений – 15 статей.
4. Основными выводами стали необходимость следования положениям военно-медицинской доктрины, организация медицинской помощи пострадавшим, основанная на принципах этапного лечения.

На Всероссийской научно-практической конференции «Ожоги и медицина катастроф» (Уфа, 2014) были рассмотрены проблемы:

1. Организация оказания медицинской помощи пострадавшим от ожогов – 31 статья;
2. Актуальные вопросы ожоговой болезни – 39 статей;
3. Хирургическое лечение ран, ожогов и их последствий – 21 статья;
4. Местное медикаментозное лечение ран, ожогов и их последствий – 21 статья.

Литература

1. Абдуллин, Р.Б. От американских медиков / Р.Б. Абдуллин // Советская Башкирия. – 1989. – № 133 (21757). – С. 2.
2. Бекер, У.К. Массовые термические поражения: помощь американских военных врачей пострадавшим в железно-

- дорожной катастрофе в Башкирии / У.К. Бекер // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 9. – С. 21–23.
3. Герасимова, Л.И. Ожоги – проблема медицины катастроф / Л.И. Герасимова // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 8. – С. 66–68.
4. Костаглиола, М. Оказание медицинской помощи обожженным при катастрофах / М. Костаглиола // Воен.-мед. журн. – 1989 – № 8. – С. 65.
5. Нечаев, Э.А. Военная медицина и катастрофы мирного времени / Э.А. Нечаев, М.Н. Фаршатов. – М.: Квартет, 1994. – 184 с.
6. Нечаев, Э.А. Особенности лечебно-эвакуационных мероприятий при железнодорожной катастрофе в Башкирии / Э.А. Нечаев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1989. – № 10. – С. 12–17.
7. ТАСС. Ожог / ТАСС // Правда. – 1989. – № 174 (25892). – С. 3.
8. ТАСС. Узнав о катастрофе / ТАСС // Правда. – 1989. – № 158 (25876). – С. 7
9. Теряев, В.Г. Медицина чрезвычайных ситуаций / В.Г. Теряев. – М.: ТОНЧУ, 2014. – 496 с.
10. Федоров, В.Д. Организация помощи обожженным при катастрофах / В.Д. Федоров [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 4. – С. 38–41.

T.V. Stepanova, V.A. Sokolov

Clinical aspects of providing specialized care to people burned after the disaster in Bashkiria in 1989

***Abstract.** The contents of the organization of specialized medical care for those burned after a railway accident in Bashkiria in 1989 are investigated. Features of the evacuation and sorting of victims into various burn centers of the Union of Soviet Socialist Republics are described. The data on sorting and evacuation to various regions of the country are given. The materials on the statistics and structure of those who were burned from Bashkiria to medical institutions of federal significance are summarized. Information was collected from various primary sources on the number and structure of patients delivered to the burn clinics of the country. Information was obtained on the treatment methods applied to injured by medical teams of hospitals. The role of the decision of the leadership of the Ministry of Health in organizing the dispersal of a large number of burned, concentrated in Bashkiria, to the regional and federal medical centers of the country is emphasized. Information is given on the participation of both individual specialists, teams, and foreign states in assisting victims of the railway accident in Bashkiria. The significance of the accumulated scientific and practical experience is summarized in several scientific and practical conferences. So, they highlighted the issues of providing victims with medical care at the stages of evacuation, the provision of specialized medical care and rehabilitation at the hospital stage. They indicated that it is necessary to follow the provisions of the military medical doctrine and organize medical care on the principles of staged treatment.*

***Key words:** railway accident in Bashkiria, mass burns, specialized burn centers of the Union of Soviet Socialist Republics, specialized medical care, intensive care, burn shock, foreign specialists, statistics and structure of victims.*

Контактный телефон: 8-911-710-18-80; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.В. Катичева¹, Н.А. Браженко¹, О.Н. Браженко¹,
С.Г. Железняк², Н.В. Цыган²

Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких, — актуальная проблема фтизиатрии

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. В современных условиях проблемы туберкулеза органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких имеют высокую актуальность. Туберкулез сохраняет высокую распространенность среди населения. В его течении увеличились частота распространенных деструктивных форм, количество больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, коморбидных состояний, при которых туберкулез легких сочетается с иммунодефицитными состояниями и патологией органов дыхания. Хроническая табачная интоксикация и хроническая обструкция в легких усиливают активность туберкулезного воспаления, способствуют развитию распространенных форм туберкулеза легких, сопровождающихся обильным бактериовыделением и деструкцией легочной ткани. У больных коморбидной патологией определяются выраженные клинические проявления заболевания, глубокие функциональные нарушения в органах дыхания и гомеостатическом равновесии организма. Хроническая табачная интоксикация и хроническая обструкция способствуют формированию кардиоваскулярной патологии. Данные явления способствуют недостаточной эффективности лечения, формированию в органах дыхания выраженных остаточных изменений, снижению качества и продолжительности жизни больных, высокой частоте обострения (рецидива) и создают угрозу для распространения туберкулеза. У больных с коморбидной патологией значительно чаще появляются сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия и атерогенез, являющиеся предикторами ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Ключевые слова: туберкулез легких, гомеостаз, оксидативный стресс, табакокурение, хроническая обструктивная болезнь легких, дислипидемия, тканевая перфузия, системное воспаление, качество жизни.

Туберкулез продолжает оставаться одной из актуальных проблем в мире и занимает лидирующее место среди инфекционных заболеваний. За последнее десятилетие удалось достичь стабилизации эпидемиологической ситуации, но заболеваемость и смертность продолжают оставаться на высоком уровне [4].

В 2016 г. заболеваемость туберкулезом в России составила 53,3 на 100000 населения. В 2017 г. этот показатель снизился до 48,3, а в Санкт-Петербурге – до 37,4 на 100000 населения. Ситуацию по туберкулезу во многом определяют распространенность туберкулезной инфекции среди населения, рост числа пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), увеличение числа больных с распространенными деструктивными формами туберкулеза, с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), особенно в учреждениях пенитенциарной системы, среди мигрантов и лиц без определенного места жительства [14].

По социальной характеристике больные туберкулезом имеют низкий социальный статус. Они, как правило, не имеют профессионального образования и проживают в неудовлетворительных бытовых условиях. Низкая приверженность к приему противотуберкулезных препаратов способствует формированию МЛУ и ШЛУ МБТ,

которое ведет к низкой эффективности проводимого лечения.

У больных туберкулезом легких часто выявляются вредные привычки, среди которых наибольшее распространение получило табакокурение (ТК) [11]. Известно, что среди впервые выявленных больных туберкулезом курение отмечено в 80%. Из Глобального опроса о потреблении табака [5] следует, что всего в нашей стране постоянные курильщики табака составляют 43,9 миллиона человек (39,1%) взрослого населения. Среди мужчин число их достигает 30,6 миллионов человек, а среди женщин – 13,3.

Длительное курение способствует развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). За последнее десятилетие отмечен прирост заболеваемости ХОБЛ на 27,2%. По данным Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global initiative for chronic obstructive lung disease – GOLD), ТК является одним из основных и наиболее агрессивных факторов развития ХОБЛ [29]. В России, как и в других странах мира, отмечается постоянный рост показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ХОБЛ. С 2005 по 2016 г. среди взрослого населения заболеваемость ХОБЛ увеличилась с 525,6 до 668,4 на 100000 населения. В эти же годы на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области она возросла с 292,9 до 468,5 на 100000 населения [21].

ХОБЛ занимает одно из ведущих мест в структуре основных причин смерти. По данным Национального института здоровья Соединенных Штатов Америки, показатель смертности от нее у лиц старше 45 лет занимает 4–5-е место [28]. На основании критерия глобального ущерба от болезни (Global Burden of Disease Study), который определяется стандартизованным композитным показателем (Disability-Adjusted Life Years – DALY), ХОБЛ продолжает оставаться серьезным социально значимым заболеванием, ведущим к экономическим и социальным ущербам. Прямые и непрямые медицинские расходы из-за преждевременной смертности от ХОБЛ составляют большую экономическую нагрузку для общества и органов здравоохранения [22].

Среди больных туберкулезом легких ХОБЛ получила также широкое распространение. Она определяется у 17,6–32,5% впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. ТК увеличивает риск развития специфического туберкулезного процесса более чем в 15 раз. При этом структура клинических форм туберкулеза существенно зависит от стажа ТК и индекса курящего человека (ИКЧ). Ранний возраст начала ТК и высокий показатель ИКЧ неблагоприятно влияют на структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза и способствуют развитию распространенных диссеминированных процессов в легких. Возникновение и развитие туберкулезного процесса в свою очередь способствуют увеличению количества больных с коморбидной патологией. Такое увеличение происходит в основном за счет мужчин в возрасте старше 40 лет [28, 30].

Длительное и интенсивное ТК, высокая степень никотиновой зависимости и ХОБЛ предрасполагают не только к развитию туберкулезного процесса, но и к снижению показателей общего состояния здоровья, снижению продолжительности жизни и высокому уровню смертности у больных от сочетанной патологии. Проявления ХОБЛ у больных туберкулезом легких негативно влияют на толерантность к физической нагрузке, значительно ухудшают параметры качества жизни больных. К.В. Асямов и др. [2] приводят данные о том, что у больных ХОБЛ патологические изменения параметров функции внешнего дыхания зависят не только от обструктивных нарушений легочной вентиляции. Снижение диффузионной способности легких, рестриктивные нарушения и гиперинфляция легких являются факторами, которые значительно влияют на толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Авторами установлено, что у больных ХОБЛ 3 и 4 стадии существенного отличия показателей диффузионной способности легких нет, что отражает необратимость структурных изменений альвеолярно-капиллярной мембраны уже на 3-й стадии заболевания. При этом толерантность к физической нагрузке и качество жизни зависят от стадии ХОБЛ и ухудшаются по мере прогрессирования болезни. Полученные результаты указывают на сложный патогенез ХОБЛ и определяют необходимость патогенетически обоснованных методов лечения на каждой стадии заболевания.

Хроническая табачная интоксикация и ХОБЛ усиливают активность туберкулезного воспаления. Это связано с тем, что длительное и интенсивное ТК и ХОБЛ ассоциируются с более высоким уровнем маркеров неспецифического воспаления и значительными изменениями ферментной обеспеченности клеток, ведущих к формированию хронической гипоксии. Продукты табачного дыма имеют разнонаправленное дозозависимое действие на слизистую бронхов, эндотелий сосудов и интерстиций легочной ткани. В результате этого изменяется функциональная активность эндотелия, метаболическая активность тромбоцитов, провоспалительная активность ферментов. У больных туберкулезом легких, ассоциированным с ТК и ХОБЛ, регрессия повышенного уровня медиаторов воспаления происходит медленнее, чем у некурящих. Табачный дым непосредственно воздействует на эндотелиоциты и способствует высвобождению медиаторов воспаления [23].

О.В. Жила и др. [7] изучили сравнительную активность молекул адгезии (sVCAM-1) при ХОБЛ на фоне интенсивного ТК и отказе от него. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих ХОБЛ и ТК, в сравнении с пациентами, отказавшимися от употребления сигарет, выявлена выраженная экспрессия молекул адгезии sVCAM-1. Это свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе и появлении эндотелиальной дисфункции. Модифицирующее действие ТК, оксидативный стресс и системное воспаление обладают стимулирующим влиянием на перекисное окисление липидов, которое ведет к развитию дислипидемии, атеросклеротических изменений и активации процессов воспаления в эндотелии. Изменения местного иммунного ответа проявляются бокаловидноклеточной гиперплазией, пролиферацией, умеренным отеком, фиброзом в стенках бронхов и альвеол. Это сопровождается увеличением в секрете количества гликопротеидов, преобладанием CD8⁺-лимфоцитов, CD68⁺-макрофагов и тучных клеток.

И.А. Солоха [20] изучила иммунологические характеристики ротовой жидкости у больных с сочетанной патологией. Одним из основных фиброгенных цитокинов является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β). Изменения данного показателя позволяют косвенно судить о степени ремоделирования бронхиального дерева при ХОБЛ и инфильтративном туберкулезе легких. Автор определила, что у больных инфильтративным туберкулезом легких, ассоциированным с ХОБЛ, отмечается повышение концентрации цитокина ТФР- β в ротовой жидкости, что также свидетельствует об активности воспаления в эндотелии сосудов, бронхах и ремоделировании бронхиального дерева.

Морфологические исследования подтверждают клинические данные о тяжести течения, склонности к прогрессированию и недостаточной эффективности лечения туберкулеза у больных с коморбидной патологией. По морфологическим данным у курящих, больных туберкулезом лёгких, имеет место большая степень активности туберкулезного воспаления. Оценка степени активности специфических изменений при туберкулезе

проводилась по методике Б.М. Ариэля и др. [1]. В основе методики лежит соотношение казеозно-некротических и фиброзных изменений, а также преобладание клеток разных типов. По данной методике выделяют 5 степеней активности туберкулёзного процесса. При этом первая степень характеризуется как затихшее воспаление с преобладанием рубцов, зрелых коллагеновых волокон и многочисленных лимфогистиоцитарных элементов, а пятая степень проявляется остро прогрессирующими изменениями. При пятой степени активности воспаления в очагах поражения определяются скопления нейтрофилов, крупные вакуолизированные макрофаги и фибринозный экссудат. Многочисленные очаги сливаются между собой, обладают склонностью к прогрессированию и казеозно-некротическому перерождению.

Взяв за основу данную методику, А.С. Шпырков и др. [25] определили, что у больных туберкулезом легких на фоне хронической табачной интоксикации определяется более выраженное воспаление в сравнении с некурящими. Гистологически это проявляется четвертой и пятой степенями туберкулёзного воспаления, распространенными воспалительными изменениями, наличием каверн, активными перикавитарными воспалительными изменениями. Также определяются свежие бугорки и очаги катарально-десквамативной пневмонии, выраженные гнойно-некротические изменения, склонные к прогрессированию. Авторы установили, что активность туберкулёзного воспаления носит дозозависимый характер и усиливается по мере нарастания интенсивности ТК.

По мере нарастания хронической табачной интоксикации и формирования ХОБЛ у больных туберкулезом выраженность морфологических изменений в бронхах и интерстиции легких увеличивается. Определяется перестройка крупных и мелких сосудов легочной ткани, уменьшение массы артериол и венул, утолщение их стенок, фиброзирование и развитие сладж-синдрома. Подобные изменения сопровождаются избыточной продукцией секрета в бронхах, бронхиолитом, формированием бронхоэктазов и эмфиземы.

При проведении эндоскопических исследований у больных с коморбидной патологией в бронхах выявляется характерная для длительного хронического воспаления картина, сопровождающаяся гипертрофическим и гнойным эндобронхитом. Эти изменения усугубляют негативное влияние специфического и неспецифического воспаления на органы дыхания у таких больных.

В то же время А.С. Шпырков выявил, что конденсат табачного дыма в эксперименте увеличивает жизнеспособность *M. Tuberculosis*, а также ускоряет рост и изменяет фенотип неспецифических бактерий. Клинические проявления коморбидной патологии носят более выраженный характер, чем у больных с изолированным туберкулёзным процессом. Сочетанная патология ассоциируется с более распространенными формами туберкулеза легких, сопровождающимися обильным бактериовыделением и деструкцией легочной ткани. У курящих, больных инфильтративным туберкулёзом лёгких, преобладают распространённые процессы, со-

провождающиеся бактериовыделением и деструкцией. Они составляют соответственно 53,8, 86,4, 84,1%, а у некурящих – 44,3, 70,5 и 67,2% случаев соответственно. У больных с сочетанной патологией чаще определяются МЛУ и ШЛУ штаммы МБТ, быстрее развивается резистентность к противотуберкулёзным препаратам (ПТП), что во многом определяет эффективность лечения.

Л.А. Михайлов и П.В. Гаврилов [15] приводят данные о более тяжелых туберкулёзных изменениях с поражением 3 сегментов и появлением распада у больных с сочетанной патологией по сравнению с изолированным течением туберкулеза. Эмфизематозные изменения были выявлены у 61% больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. При изолированном течении туберкулеза они выявлялись только у 30% больных. Характер эмфизематозных изменений был также различным. У больных с коморбидной патологией смешанный тип эмфиземы определялся в 26,1% случаев, в 17,4% выявлена панлобулярная эмфизема. При изолированном течении туберкулеза легких центрилобулярный и смешанный типы эмфиземы выявлены в 12 и 10% случаев соответственно. Увеличение объема эмфизематозных изменений ухудшает проходимость дыхательных путей, вызывает ухудшение легочного газообмена и ведет к прогрессирующему ухудшению функции легких. При спирометрических исследованиях с применением бронхолитических тестов у больных с впервые выявленным туберкулезом определяются участки повышенной легочной гиперинфузии на выдохе. У больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ чаще встречаются среднетяжелые и тяжелые формы ХОБЛ.

При сочетании туберкулеза легких и ХОБЛ отмечаются следующие рентгенологические особенности: выраженная распространенность патологического процесса, наличие распада в легочной ткани, расширение и деформация сегментарных и субсегментарных бронхов, множественные участки пневмофиброза с развитием центрилобулярной эмфиземы.

Несмотря на то, что рентгенологические методы исследования являются основными для визуализации патологических туберкулёзных изменений, а спирометрия определяет функциональные характеристики дыхательной системы, они не позволяют оценить структурные изменения, вызванные ХОБЛ. Снижение газообменной функции легких выявляется и у пациентов с ограниченными формами туберкулеза, не имеющих вентиляционных нарушений. Изучение функциональных нарушений системы внешнего дыхания и диффузионной способности легких имеет важное значение для оценки патогенеза, тяжести течения и прогноза заболеваний органов дыхания. При туберкулезе это связано с тем, что к основному специфическому воспалению присоединяются ХОБЛ с повреждением бронхов, бронхиол и альвеол, изменения в системе медиаторов воспаления и эндотелиальная дисфункция. Подобные изменения проявляются микроциркуляторными и вентиляционными нарушениями в легких с развитием апикально-базального градиента перфузии, вентиляции и альвеолярно-капиллярной проницаемости [10].

В настоящее время приведены данные о функциональном состоянии микрососудистого эндотелия и параметров тканевой перфузии у больных при изолированном течении ХОБЛ. Определено, что у больных среднего возраста отмечается увеличение показателя микроциркуляции с ослаблением артериолярного сосудистого тонуса. У больных пожилого возраста с ХОБЛ выявлено более выраженное снижение показателей микроциркуляции, обеднение микрокровотока с явлениями застоя и стаза. Во всех группах больных ХОБЛ зарегистрированы угнетение вазомоторного компонента в регуляции тканевого кровотока, уменьшение продолжительности вазодилатации, указывающее на развитие эндотелиальной дисфункции. На фоне лечения ХОБЛ при среднетяжелом и тяжелом течении базальный кровоток восстанавливается не полностью. Это и определяет выявление грубых нарушений микроциркуляции с глубокими органическими и биохимическими изменениями в легочной ткани [26].

В работах Ю.Б. Лишманова и др. [12] приведены данные по изменению сцинтиграфических показателей у пациентов с изолированным течением ХОБЛ. По результатам вентилиционно-перфузионной пульмоноскеннографии у пациентов, страдающих ХОБЛ с 1-й и 2-й степенями бронхообструкции, отмечается двухстороннее увеличение апикально-базального градиента перфузии, двухстороннее замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости уже с первых минут исследования.

У больных туберкулезом легких нарушения капиллярного легочного кровотока (КЛК) также имеют большую распространенность, чем морфологические изменения, выявляемые при рентгенологических исследованиях. Л.Д. Кирюхина и др. [10] установили, что объем перфузионных нарушений при деструктивном туберкулезе в 2,8 раза превышает данные рентгенологического исследования и в 2,4 раза – данные КТ. У одной трети больных изменения КЛК обнаруживаются и в контрлатеральном легком. Изменения КЛК проявляются как незначительными нарушениями с потерей кровотока до 30%, так и резко выраженными – с потерей кровотока до 60–100%. Такие же изменения с выраженными нарушениями КЛК и перфузионной способности легких наблюдаются у больных с коморбидной патологией.

К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, в которых выявлена прямая связь между ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией. Системные проявления ХОБЛ, степень тяжести заболевания и интенсивность ТК ведут к развитию патологических изменений со стороны системы кровообращения и нарушению липидного обмена у больных туберкулезом легких. Выраженное снижение объема форсированного выдоха, высокая частота обострений ХОБЛ, снижение толерантности к физической нагрузке, ухудшение качества жизни способствуют развитию пароксизмов фибрилляции предсердий.

Системное воспаление и дисфункция эндотелия сосудистой стенки являются предикторами формирования системной артериальной гипертензии, дислипидемии и атерогенеза у больных ХОБЛ. У этих больных развива-

ется легочная гипертензия, формируется ишемическая болезнь сердца, повышается коронарогенный риск преждевременной смерти. Летальность таких больных в старшей возрастной группе (старше 65 лет) достигает 28%. Как правило, больные ХОБЛ легкого и среднего течения погибают от сердечно-сосудистой патологии [9].

М.В. Шолкова [24], исследуя липидный профиль и сердечно-сосудистый риск у больных ХОБЛ, установила, что нарушения липидного обмена имеют место у 60% больных ХОБЛ 1–3-й степени. Патологические изменения проявляются гиперхолестеринемией, изменением β -липопротеидов. Риск преждевременной смерти при этом по шкалам Score характеризовался высокой и очень высокой частотой у 88,6% обследованных.

У больных ХОБЛ выраженная дислипидемия имеет место при отсутствии клинических проявлений артериальной гипертензии, стенокардии и ишемической болезни сердца. У больных с нарушением функции внешнего дыхания выявлена зависимость между показателями липидного спектра крови и величиной объема форсированного выдоха за первую секунду, что может быть проявлением системного воспаления при ХОБЛ.

На ранних стадиях ХОБЛ у больных происходит структурно-функциональная перестройка сердца с вовлечением как правых, так и левых отделов, что в последующем способствует гипертрофии и дилатации камер сердца с ухудшением их диастолической и систолической функции, незначительной и умеренной легочной гипертензией [13].

Г.О. Каминская и Р.Ю. Абдуллаев [8] указывают на то, что изменения липидного обмена определяются и у больных туберкулезом легких. Они проявляются изменением синтеза фракций липидов с нарастанием фракций, обладающих атерогенным потенциалом – ЛПНП и ЛПОНП. У больных туберкулезом легких снижается липолитическая активность крови. Дислипидемические нарушения способствуют формированию атеросклеротических изменений, что приводит к ухудшению кровоснабжения и созданию предпосылки для нарушения микроциркуляции и микротромбообразования.

Сочетание специфического туберкулезного процесса, хронической табачной интоксикации, местного и системного воспаления при ХОБЛ, развитие эндотелиальной дисфункции и атерогенеза влияют на состояние гомеостатического равновесия организма (ГРО) и реактивность организма. При ХОБЛ важным клинико-диагностическим значением обладают иммунохимические биомаркеры воспаления. О системном воспалении и оксидативном стрессе свидетельствуют гиперпродукция С-реактивного белка, фралактина, перекисное окисление липидных и белковых молекул. Оценка состояния ГРО имеет важное значение, так как во многом определяет течение и исход заболеваний. В настоящее время состояние ГРО у больных туберкулезом изучено при изолированном его течении. О.Н. Браженко [3] установлено, что эти показатели определяют эффективность лечения больных и влияют на формирование остаточных изменений в органах дыхания.

М.А. Глушко [6] определила нарушения ГРО у больных бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ, которые проявлялись изменением адаптационных реакций (АР) и реактивности организма: при поступлении в стационар с обострениями БА и ХОБЛ значительное снижение адаптации было у 77,5% больных.

О.С. Полунина, И.А. Михайлова, И.А. Кудряшева [18] состояние гомеостаза у больных ХОБЛ оценивали по данным коагулограммы – учитывались аутокоагуляционный тест, протромбиновый комплекс, тромбиновое время, фибриноген, продукты деградации фибриногена, этаноловый тест, фибриназа, эуглобулиновый фибринолиз. На основе этого автором выявлены изменения системы гемостаза у пожилых больных, ведущие к формированию пневмосклероза и хронического ДВС-синдрома.

Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ усугубляет течение патологии и влияет на эффективность лечения и его исход. Неэффективное лечение при этом наблюдается у 17% больных. Прекращение бактериовыделения определяется только в 88,6% случаев, закрытие полостей распада – в 76,6%, а формирование выраженных остаточных туберкулезных изменений (ОТИ) в легких при этом наблюдались в 42,6%. При коморбидных состояниях формирование выраженных ОТИ было более выраженным с наличием распространенного диффузного пневмофиброза, многочисленных уплотнившихся очагов и бронхоэктазов. Стаж ТК и его интенсивность напрямую связаны с частотой обострений (рецидивов) туберкулезного процесса: в течение ближайших 18 месяцев после клинического излечения частота рецидивов в группе курящих больных составила 12%. В.Ю. Мишин и С.Н. Жестовских [16] приводят данные о том, что характер и распространенность ОТИ в легких во многом определяют формирование частоты рецидивов туберкулеза и влияют на качество жизни больных.

О.В. Рукосуева [19] установила, что выраженные ОТИ по завершении курса терапии являются потенциально более активными и повышают риск развития рецидива туберкулезного процесса в легких в 2,2 раза.

Наличие ХОБЛ является одним из значимых факторов, определяющих выраженность снижения качества жизни больных туберкулезом легких. По данным большинства авторов, определена взаимосвязь между наличием гипоксемии, сердечно-сосудистой патологии и клинико-функциональными показателями у больных ХОБЛ, которые определяют качество жизни. У таких больных отмечается большее суммарное количество баллов по оценочному тесту (COPD Assessment Test – CAT) и более высокая степень одышки по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC)). Снижается дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой. Наиболее выраженные изменения изучаемых показателей отмечены в группе больных, страдающих гипоксемией и наличием коморбидной кардиальной патологии. В некоторых случаях больные ХОБЛ, в том числе и при сочетании с туберкулезом, не предъявляют выраженных жалоб из-за адап-

тации к своему состоянию и привыканию к ограниченной физической нагрузке [27].

Таким образом, в современных условиях сочетанное течение туберкулеза легких и ХОБЛ имеет важное значение и является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Наличие туберкулезного процесса и ХОБЛ имеют взаимноеотягощающее влияние на активность воспалительных изменений и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции. ХОБЛ определяется нарушением ГРО, изменениями в системе протеиназ-антипротеиназ и в системе свертывания крови. У больных, страдающих такой патологией, отмечаются выраженные изменения в бронхиальном дереве, интерстиции и сосудах легких. Коморбидная патология характеризуется более выраженными нарушениями функциональных параметров дыхательной системы, снижением диффузионной способности легких. Это ведет к ухудшению легочного газообмена, развитию функциональных нарушений и ухудшению качества жизни больных. ХОБЛ способствует развитию дислипидемии, кардиоваскулярной патологии и риску развития преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных туберкулезом легких. Наличие ХОБЛ влияет на эффективность противотуберкулезного лечения, способствует формированию выраженных посттуберкулезных изменений и повышает частоту обострений (рецидивов) туберкулеза.

Литература

1. Ариэль, Б.М. Макро-и микроскопическая диагностика туберкулеза, его осложнений, исходов и причин смерти: пособие для врачей / Б.М. Ариэль [и др.]. – СПб., 1998. – С. 33–34.
2. Асямов, К.В. Взаимосвязь показателей качества жизни, толерантности к физической нагрузке и функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения / К.В. Асямов [и др.] // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 62–66.
3. Браженко, О.Н. Типы адаптационных реакций организма во взаимосвязи с основными показателями гомеостаза у больных туберкулезом и саркоидозом / О.Н. Браженко // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 296–297.
4. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9–21.
5. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS). – М., 2009. – С. 23–26.
6. Глушко, М.А. Адаптационные реакции организма и их коррекция у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: дис. ... канд. мед. наук / М.А. Глушко. – Владивосток, 2004. – 132 с.
7. Жила, О.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него / О.В. Жила [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 15–20.
8. Каминская, Г.О. Туберкулез и обмен липидов / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94. – С. 53–63.
9. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13–19.
10. Кирюхина, Л.Д. Вентиляционная и газообменная функции легких у больных с локальными формами туберкулеза

- легких / Л.Д. Кирюхина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 65–68.
11. Корецкая, Н.М. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных / Н.М. Корецкая [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С. 51–55.
 12. Лишманов, Ю.Б. Основные сцинтиграфические показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Ю.Б. Лишманов [и др.] // Бюлл. сиб. мед. – 2012. – № 5. – С. 132–135.
 13. Некрасов, А.А. Ремоделирование сердца при ХОБЛ и ее сочетании с ИБС. Механизмы, отдаленные исходы, факторы риска и пути оптимизации терапии: дис ... д-ра мед. наук / А.А. Некрасов. – Н. Новгород, 2012. – 309 с.
 14. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
 15. Михайлов, Л.А. Характеристика эмфизематозных изменений у пациентов с ограниченным туберкулезом легких / Л.А. Михайлов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 91–92.
 16. Мишин, В.Ю. Особенности диагностики рецидивов туберкулеза органов дыхания / В.Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Пробл. туб. – 2005. – № 5. – С. 39–43.
 17. Мордык, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология / А.В. Мордык [и др.] // Лечащий вр. – 2014. – № 10. – С. 13–17.
 18. Полунина, О.С. Состояние системы гомеостаза у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких / О.С. Полунина, И.А. Михайлова, И.А. Кудряшова // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 32–33.
 19. Рукосуева, О.В. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области: дис ... канд. мед. наук / О.В. Рукосуева. – М., 2010. – 147 с.
 20. Солоха, И.А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни лёгких у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом лёгких: автореф. дис ... канд. мед. наук / И.А. Солоха. – Самара, 2009. – 30 с.
 21. Стародубов, В.И. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 гг. / В.И. Стародубов, С.А. Леонов, Д.Ш. Вайсман // Медицина. – 2013. – № 4. – С. 1–31.
 22. Чучалин, А.Г. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 19–27.
 23. Чучалин, А.Г. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 25–32.
 24. Шолкова, М.В. Липидный профиль у пациентов с ХОБЛ / М.В. Шолкова, Э.А. Доценко // Белорусский государственный мед. ун-т. – 2007. – С. 198–199.
 25. Шпрыков, А.С. Влияние табакокурения на активность туберкулезного воспаления (по морфологическим данным) / А.С. Шпрыков, А.А. Елипашев, В.О. Никольский // Мед. альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 291–293.
 26. Якушева, Э.В. Состояние микрокровоотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э.В. Якушева [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2011. – № 1. – С. 129–133.
 27. Enright, P.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P.L. Enright, D.L. Sherrill // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1384–1391.
 28. Rao, V.G. Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary tuberculosis among the tribal community in central India / V.G. Rao [et al.] // Indian J. Tuberc. – 2017. – 64 (1). – P. 40–44
 29. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F. Man // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – № 2. – P. 8–11.
 30. Yeh, J.J. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases the risk of incident tuberculosis: A national cohort study / J.J. Yeh, Y.C. Wang, C.H. Kao // PLoS One. – 2016. – № 11 (7). – e0159012.

A.V. Katicheva, N.A. Brazhenko, O.N. Brazhenko, S.G. Zheleznyak, N.V. Tsygan

Respiratory tuberculosis associated with chronic obstructive lung disease – actual problem of modern phthiology

Abstract. *In modern conditions, the problems of tuberculosis of the respiratory system and chronic obstructive pulmonary disease are highly relevant. Tuberculosis remains high among the population. During its course, the frequency of common destructive forms, the number of patients with multiple and extensive drug resistance of mycobacteria, and comorbid conditions in which pulmonary tuberculosis is combined with immunodeficiency and respiratory pathology increased. Chronic tobacco intoxication and chronic obstruction in the lungs increase the activity of tuberculosis inflammation, contribute to the development of common forms of pulmonary tuberculosis, accompanied by abundant bacterial excretion and destruction of lung tissue. In patients with comorbid pathology, pronounced clinical manifestations of the disease, deep functional disorders in the respiratory system and homeostatic balance of the organism are determined. Chronic tobacco intoxication and chronic obstruction in the bronchi have a significant impact on the processes of atherogenesis, systemic inflammation, endothelial dysfunction and the formation of cardiovascular pathology. These phenomena contribute to insufficient treatment efficiency, the formation of pronounced residual changes in the respiratory organs, a decrease in the quality and life expectancy of patients, a high frequency of exacerbation (relapse) and pose a threat to the spread of tuberculosis. In patients with comorbid pathology, cardiovascular complications, dyslipidemia and atherogenesis appear much more often, which are predictors of early disability and premature death.*

Key words: *pulmonary tuberculosis, homeostasis, oxidative stress, tobacco smoking, chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidemia, tissue perfusion, systemic inflammation, quality of life.*

Контактный телефон: +7-921-899-80-37; e-mail: an.kati4eva@mail.ru

Г. Ч. Джавадова¹, И. Э. Иошин², С. Т. Гулиева¹

Старческая катаракта глаза: медико-социальные аспекты и риск для здоровья населения

¹Азербайджанский медицинский университет, Баку

²Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме. Приводится обзор данных литературы по вопросам, связанным с распространенностью катаракты среди населения и возможностями её лечения. В 2010 г. во всем мире насчитывалось более 10,8 млн человек, полностью утративших зрение из-за катаракты, частично утративших – более 35,1 млн человек. В настоящее время темпы роста старческой катаракты в два раза опережают темпы роста общей численности населения, а в индустриально развитых странах – в пять раз. Проблема широкого распространения и тяжести увечья при катаракте наравне с медицинской носит и медико-социальный характер, именно поэтому во всем мире изучению этиопатогенеза и возможностей лечения катаракты среди людей трудоспособного возраста уделяется большое внимание. На сегодняшний день лечение катаракты предполагает только хирургическое удаление помутневшего хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы. Ежегодно в мире проводится более 20 млн подобных операций. С развитием медицинской науки и технического прогресса разрабатываются новые, более совершенные хирургические методики, такие как ультразвуковая и фемтолазерная факоэмульсификация, позволяющие проводить операции в ранние сроки болезни и достигать лучших результатов по показателям остроты зрения, избегать развития индуцированного астигматизма, снижать вероятность развития осложнений, в том числе макулярного отека. Однако, несмотря на совершенствование хирургических методик факоэмульсификации катаракты, нередко случаи послеоперационных осложнений. Таким образом, несмотря на изученность этиопатогенеза катаракты и разработку совершенных современных методик её хирургического лечения, риск развития осложнений остается. При этом важное значение имеет проблема профилактики развития макулярного послеоперационного отека – одной из основных причин снижения остроты зрения у прооперированных больных. Для снижения интраоперационных осложнений необходимо учитывать факторы риска, их сочетание, а также усовершенствовать методики их медикаментозной профилактики и лечения.

Ключевые слова: катаракта, помутнение хрусталика, макулярный отек, острота зрения, лекарственная терапия, имплантация интраокулярной линзы, фемтолазерная факоэмульсификация, интраоперационные осложнения.

Катаракта (с греч. – «водопад, брызги водопада, решетка» или «мутные воды») – патология глаза, при которой происходит помутнение хрусталика в результате денатурации входящего в него белка. Это препятствует проникновению световых лучей внутрь глаза на сетчатку, что становится причиной ухудшения зрения – вплоть до полной слепоты. Основным фактором, способствующим развитию старческой катаракты, составляющей абсолютное большинство случаев катаракты, являются возрастные изменения. Катаракта выявляется у каждого шестого пациента в возрасте старше сорока лет, а у пациентов старше восьмидесяти лет – практически у всех [29]. Развитию катаракты также могут способствовать неблагоприятное воздействие окружающей среды, травматическое повреждение глаз, некоторые лекарственные препараты, другие сопутствующие заболевания глаз, системные заболевания и др. [22]. Статистика за 2010 г. показывает, что в мире насчитывается более 10,8 млн человек, полностью утративших зрение из-за катаракты, а частично утративших – более 35,1 млн человек [32]. По эпидемиологическим данным, темпы роста заболеваемости старческой катарактой в два раза

опережают темпы роста общей численности населения, а в индустриально развитых странах – в пять раз [21]. Согласно данным исследования переписи населения Соединенных Штатов Америки (США), проведенного 2000 г., только в США к 2020 г. число пациентов, страдающих катарактой, увеличится на 50%, т. е. достигнет 30,1 млн человек [26]. Широкое распространение и тяжесть увечья, особенно среди людей трудоспособного возраста, превращает проблему возрастной катаракты из чисто медицинской в медико-социальную [16]. Поэтому лечение катаракты является приоритетной проблемой системы здравоохранения практически всех развитых стран мира. Эксперты Всемирной организации здравоохранения предупреждали, что число людей в мире, полностью ослепших от нелеченой катаракты, к 2003 году достигало 45 млн, а частично утративших зрение – 135 млн и что, если не будут приняты срочные меры, число людей, утративших зрение по этой причине, к 2020-му году удвоится [34]. И, к сожалению, по последним статистическим данным эти прогнозы сбываются.

На сегодняшний день лечение катаракты сводится к хирургическому удалению помутневшего хрусталика глаза и замене его на искусственную

интраокулярную линзу (ИОЛ) [13, 14]. По статистике каждый год во всем мире проводится около 20 млн операций по удалению катаракты [9]. С развитием научного прогресса развивается и техника хирургии катаракты [12, 20].

Среди современных хирургических методик лечения катаракты наиболее широко применяемой является ультразвуковая факэмульсификация (ФЭК), после которой имплантируется интраокулярная линза. Данная методика дает возможность проводить оперативное вмешательство практически без нанесения травм тканям глаза, обходиться без наложения швов, достигать хорошего результата по показателям остроты зрения, избегать развития индуцированного астигматизма. Методика дает возможность проведения операции в ранние сроки, не дожидаясь созревания катаракты, когда происходит уплотнение хрусталика и увеличивается вероятность хирургических осложнений [19]. Преимуществами методики являются послеоперационная реабилитация в короткие сроки и достижение хороших результатов по остроте зрения.

В последние годы методика была усовершенствована применением фемтолазерного сопровождения, что позволяет достигать еще более лучших результатов при быстрой реабилитации и снизить риск послеоперационных осложнений до минимума [3].

Однако, несмотря на совершенствование хирургических методик ФЭК, нередко случаи послеоперационных осложнений [11]. Анализ 627 историй болезней с целью оценить факторы риска и частоту интраоперационных осложнений у больных, страдающих катарактой, выявил осложнения у 3,8% пациентов. В основном это был разрыв задней капсулы хрусталика. Кроме того, в 41,2% случаев фактором риска развития интраоперационных осложнений явился псевдоэкзофолитный синдром, в 21,2% случаев – зрелая и перезрелая катаракта. На основании полученных данных был сделан вывод, что для прогнозирования интраоперационных осложнений необходимо учитывать факторы риска, их сочетание, а также практический опыт хирурга [10].

На сегодняшний день с целью профилактики послеоперационных осложнений ФЭК разработана медикаментозная тактика ведения больных препаратами из группы нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков и глюкокортикоидов, обеспечивающих стандартное течение послеоперационного периода ФЭК неосложненной катаракты [5, 6].

Особое место среди послеоперационных осложнений по поводу удаления катаракты занимает кистозный отек макулярной (МО) области сетчатки – синдром Ирвина – Гасса [4], являющийся одной из причин снижения остроты зрения у прооперированных больных [18].

Клинически МО проявляется снижением остроты зрения на 2–12-й неделе после операции с пиком на 4–6-й неделе. Но иногда МО может выявляться через несколько месяцев или даже лет. К счастью,

в 80% случаев происходит спонтанная резорбция МО, и зрение больных восстанавливается [23]. Характерной диагностической особенностью МО является наблюдаемый при флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД) классический симптом «цветка», сочетающийся с гиперфлюоресценцией и поздним экстравазальным выходом флюоресцеина из сосудов диска зрительного нерва [27]. Клиническое значение имеют биомикрофтальмоскопически выявленное сглаживание фовеолярной ямки, интратинальные кистозные полости [15]. При хронических формах МО при слиянии мелких кистозных полостей образуются более крупные фовеолярные кисты, которые еще больше снижают остроту зрения [31].

Использование ФАГД и оптической когерентной томографии (ОКТ) в офтальмологии позволило в дальнейшем диагностировать не только МО с клиническими проявлениями, но и его «субклинические» формы, которые развиваются в 20% случаев ФЭК или экстракапсулярной экстракции по поводу неосложненной катаракты [35].

Единой принятой классификации послеоперационного МО не существует. Но наиболее удобной для практического применения многими авторами считается классификация, предложенная A. Loevenshtein, D. Zur [31] в соответствии со сроками развития отека и особенностями течения. Она предполагает разделение послеоперационного МО на:

- острый, развивающийся в течение первых 4 месяцев;
- подострый, развивающийся спустя 4 месяца;
- хронический, клинические признаки которого наблюдаются в течение 6 месяцев и более;
- рецидивирующий, развивающийся повторно.

Патоморфологические признаки МО – это расширенные капилляры сетчатки, серозная жидкость, накопившаяся в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях, наличие в иридоцилиарном периваскулярном комплексе воспаленных клеток [33]. При этом жидкость, накопившаяся в ретине, способствует формированию перифовеолярных кист, которые сливаясь, формируют большие кисты и ламеллярные отверстия. Причем чем больше слоев сетчатки вовлекается в этот процесс, тем менее благоприятен прогноз.

K. Hruby [28] в 1985 г. выделил 5 основных причин развития послеоперационного развития МО, которые включают витреоретинальную тракцию, дислокацию, т. е. выпадение или ущемление стекловидного тела, витреоувеальную тракцию, воспаление и фотоповреждение в результате светового воздействия от операционного микроскопа. Несмотря на то, что частота развития МО после внедрения в офтальмологическую практику ФЭК снизилась до 0,5% случаев, если учитывать большое количество проводимых операций данного профиля, частота развития МО в числовом выражении все равно имеет большое значение [29]. Поэтому изучению причин,

патогенетических механизмов и профилактике развития МО после ФЭК посвящены множественные исследования. Установлено, что в развитии МО важное место занимает изменение проницаемости гематофтальмического барьера. Выявлено, что плотные контакты клеток эндотелия, составляющие внутренний гематоретинальный барьер, а также контакты клеток пигментного эпителия, составляющие наружный гематоретинальный барьер, регулируют объем и состав экстраклеточного вещества нейросенсорной сетчатки, включая субретинальное пространство. В местах нарушения плотности контактов этих барьеров или снижения насосной функции ретинального пигментного эпителия накапливается интраретинальная жидкость [24]. Простагландины, лейкотриены, цитокины, интерлейкины, протеинкиназа С, оксид азота и некоторые другие биологически активные соединения могут повышать проницаемость указанных барьеров с последующим развитием МО [30].

Воспалительный процесс сопровождается лейкостазом и выделением оксида азота и других медиаторов воспаления [30]. Вазодилатация, повышение внутрисосудистого давления также являются причинами развития МО. Вторичный кистозный МО может образоваться в результате дисфункции барьера ретинального пигментного эпителия и/или насосного механизма.

Определенную роль в этом играют так называемые механические факторы, такие как объем полости стекловидного тела, ущемление его в рубце [36]. Кроме того, важная роль в развитии МО принадлежит витреомакулярным тракциям, которые могут происходить по различным причинам. Эти тракции разрушают структуру макулы, способствуют образованию кистозных полостей в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, что обуславливает прогрессирование и рефрактерное течение МО. Неполная задняя отслойка стекловидного тела в результате наличия мест локального прикрепления задней гиалоидной мембраны и внутренней пограничной мембраны увеличивает вероятность развития МО [36].

Изучение витреомакулярного интерфейса у пациентов, страдающих синдромом Ирвина – Гасса по поводу возрастной катаракты, на 37 глазах с наличием МО после ФЭК позволило выявить закономерности высокого риска развития МО после ФЭК [17]. Авторы установили, что наличие исходной плотной адгезии между задней гиалоидной и внутренней пограничной мембраной сетчатки в 81,1% случаев способствует развитию различных вариантов частичной отслойки задней гиалоидной мембраны с фиксацией в макулярной области и в 18,9% случаев приводит к ее плоскостным прилеганиям к внутренней пограничной мембране. Они также установили, что в случаях отсутствия развития МО после ФЭК в течение года у 85,7% пациентов наблюдается полная отслойка задней гиалоидной мембраны. Авторы также от-

мечали, что после операции в 75,7 % случаях МО развивался в глазах с переднезадней осью 23,9 мм и менее. Факторами риска развития постоперационного МО являются пожилой возраст, осложнения в ходе операции, к примеру, разрыв задней капсулы хрусталика с потерей или без потери стекловидного тела, наличие в анамнезе отслойки сетчатки, увеита, эпиретинального фиброза, окклюзии вен сетчатки, а также сахарный диабет и гипертоническая болезнь [18].

Многие авторы сходятся во мнении, что вероятность развития МО также зависит от техники выполняемой операции, в том числе и фемтолазерной. А вероятность его выявления зависит от сроков и методов диагностических исследований. Поэтому результаты по послеоперационному МО, по данным различных исследователей, сильно различаются [25]. Данные по развитию послеоперационного МО особенно противоречивы по безопасности гибридной (фемтолазерной) хирургии. Это связано с тем, что при этой методике повышается вероятность повреждения макулярной области сетчатки лазерным излучением при операции незрелой катаракты и избыточного выхода простагландинов из радужной оболочки. Повреждение макулярной области сетчатки лазерным излучением при операции незрелой катаракты, коаксиальная направленность луча при выполнении капсулорексиса и фрагментации ядра считаются основными факторами риска развития МО при фемтолазерной хирургии [35].

Повышенное внутриглазное давление наряду с диабетической ретинопатией, интраоперационными травмами глаз, увеитом, окклюзией вен сетчатки также может способствовать отеку макулы. Кроме того, факторами риска развития МО являются возраст старше 40–50 лет, гипергликемия, гиперлипидемия, гиподинамия, воспалительные заболевания, повышенная вязкость крови, тромбофлебия [1]. В результате указанных факторов нарушается нормальное кровоснабжение сетчатки, повышается тромбообразование. Окклюзия сосудов приводит к развитию ишемии, патологическому ангиогенезу с выпотом жидкой части крови в сетчатку через вновь образованные хрупкие сосуды, их повреждению и разрыву, поступлению крови в сетчатку. При попадании крови в сетчатку последняя утолщается, развивается отек. Со временем зона поражения увеличивается, развиваются проблемы со зрением. Если МО не устраняется, то постепенно происходит ухудшение зрения и, возможно, его полная безвозвратная утрата. Поэтому после хирургических операций особое внимание уделяют профилактике развития МО [7], для чего больным после операции назначают стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. Э.И. Июшин и др. [8] показали, что применение нестероидных противовоспалительных средств, таких как неванак и индоколлир, в значительной степени препятствуют развитию МО после ФЭК.

В целом, несмотря на изученность этиопатогенеза катаракты и разработки совершенных современных методик её хирургического лечения, риск развития осложнений остается. При этом важное значение имеет проблема профилактики развития макулярного послеоперационного отека – одной из основных причин снижения остроты зрения у прооперированных больных. Решение этих проблем снизит напряжение медико-социального аспекта возрастной катаракты.

Литература

1. Аветисов, К.С. Гибридная (фемтолазерная) факохирургия и состояние макулярной зоны сетчатки / К.С. Аветисов [и др.] // Вестн. офтальмол. – 2017. – № 4. – С. 97–102.
2. Бакунина, Н.А. Анализ случаев макулярного отека и гипертензии у пациентов с сопутствующими заболеваниями в послеоперационном периоде факоэмульсификации катаракты / Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова // Сб. научн. тр.: XVIII Всеросс. школа офтальмолога. – М., 2019. – С. 59–67.
3. Власов, М.В. Фемтолазерное сопровождение на этапе выполнения заднего капсулорексиса в хирургии врожденной катаракты в сочетании с синдромом ППГСТ / М.В. Власов, И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко // Совр. технол. в офтальмол. – 2018. – № 4. – С. 43–45.
4. Ильинская, Е.В. Патогенез развития макулярного отека при воспалительных заболеваниях глаз (обзор литературы) / Е.В. Ильинская, Е.В. Ядыкина // Вестн. Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – Т. 2, № 4 (11). – С. 24–27.
5. Иошин, И.Э. Эффективная фармакотерапия послеоперационного периода стандартной факоэмульсификации / И.Э. Иошин // Эф. офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 10–15.
6. Иошин, И.Э. Аналоги простагландинов при факоэмульсификации катаракты на фоне первичной глаукомы / И.Э. Иошин, А.И. Толчинская // Клини. офтальмол. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 185–191.
7. Иошин, И.Э. Лечение послеоперационного макулярного отека (клиническое наблюдение) / И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, А.М. Багиров // Вестн. офтальмол. – 2018. – № 3. – С. 99–107.
8. Иошин, И.Э. Профилактика макулярного отека при факоэмульсификации катаракты / И.Э. Иошин [и др.] // Росс. офтальмол. журн. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 21–26.
9. Карасева, С.А. Хирургия катаракты после предшествующей хирургии роговицы (обзор литературы) / С.А. Карасева, В.Л. Красильникова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 371–379.
10. Кашперская, Д.В. Интраоперационные осложнения при факоэмульсификации катаракты: факторы риска, частота, прогноз / Д.В. Кашперская, Е.С. Князева, С.А. Коротких // Отражение. – 2018. – № 1. – С. 115–118.
11. Ковалевская, М.А. Подходы к прогнозированию и профилактике осложнений хирургии различных видов катаракты / М.А. Ковалевская, Л.А. Филина // Вестн. экспер. и клин. хирургии. – 2017. – Т. X, № 3. – С. 246–252.
12. Копаев, С.Ю. Лазерная и ультразвуковая хирургия катаракты в сравнительном аспекте / С.Ю. Копаев, В.Г. Копаева // Соврем. технол. в офтальмол. – 2018. – № 5 (25). – С. 61–63.
13. Копаев, С.Ю. Лазерная хирургия катаракты без использования ультразвука / С.Ю. Копаев, В.Г. Копаева // Наука и мир. – 2016. – Т. 1, № 7 (35). – С. 95–96.
14. Терещенко, А.В. Фемтолазерная хирургия катаракты при различной степени плотности ядра хрусталика / А.В. Терещенко [и др.] // Соврем. технол. в офтальмол. – 2016. – № 5. – С. 93–95.
15. Митяева, Е.Н. Оценка состояния макулярной области и остроты зрения у пациентов с глаукомой после факоэмульсификации катаракты / Е.Н. Митяева, И.А. Лоскутов // Альманах клин. мед. – 2015. – № 36. – С. 22–25.
16. Полапина, А.А. Возрастная катаракта как медико-социальная проблема (обзор литературы) / А.А. Полапина, Е.Н. Комаровских // XV Всероссийская школа офтальмолога: сб. научн. тр. – М., 2016. – С. 102–108.
17. Руденко, В.А. Изучение особенностей витреомакулярных соотношений и их патогенетической роли в формировании макулярного отека после факоэмульсификации катаракты / В.А. Руденко, А.Ю. Худяков, Е.Л. Сорокин // Рефракц. хирургия и офтальмол. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 39–42.
18. Сакалова, Е.Д. Патогенез и диагностика послеоперационного макулярного отека / Е.Д. Сакалова [и др.] // Вестн. офтальмол. – 2018. – Т. 134, № 1. – С. 107–112.
19. Соколов, К.В. Хирургические аспекты современного лечения пациентов с осложненной миопией и катарактой / К.В. Соколов // Тихоокеанский мед. журн. – 2018. – № 2 (72). – С. 78–82.
20. Стебнев, В.С. 3D-хирургия катаракт (ngenuity, alcon). Первые 100 операций / В.С. Стебнев [и др.] // Соврем. технол. в офтальмол. – 2018. – № 5 (25). – С. 135–137.
21. Чухраев, А.М. Динамика и прогнозирование заболеваемости глаукомой и катарактой в крупных городах Краснодарского края / А.М. Чухраев, С.Н. Сахнов // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 28–30.
22. Basavaiah, R. Etiopathogenesis of cataract: An appraisal / R. Basavaiah, R. Manjusha, B. Varun // Indian Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol. 62, iss. 2. – P. 103.
23. Bradford J. Cystoid macular edema following extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation / J. Bradford, C. Wilkinson, R. Bradford // Retina. – 1988. – Vol. 8 (3). – P. 161–164.
24. Catier, A. Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema / A. Catier, R. Tadayoni, P. Massin // J. Fr. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 28. – P. 1027–1033.
25. Chu, C.J. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes / C.J. Chu [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123 (2). – P. 316–323.
26. Congdon, N. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States.; Eye Diseases Prevalence Research Group / N. Congdon // Arch. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122 (4). – P. 477–485.
27. Gass, J.D. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction / J.D. Gass // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 1966. – Vol. 64. – P. 232–249.
28. Hruby, K. Irvine's syndrome; diagnosis, pathogenesis and therapy / K. Hruby // Fortschr Ophthalmol. – 1985. – Vol. 82 (2). – P. 147–148.
29. Khandekar, R. Impact of Cataract Surgery in Reducing Visual Impairment: A Review / R. Khandekar [et al.] // Middle East African Journal of Ophthalmology. – 2015. – Vol. 22 (1). – P. 80–85.
30. Leal, E.C. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy / E.C. Leal, A. Manivannan, K. Hosoya // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2007. – Vol. 48. – P. 5257–5265.
31. Loewenstein, A. Postsurgical cystoid macular edema / A. Loewenstein, D. Zur // Dev. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 47. – P. 148–159.
32. Moncef, K. Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract Worldwide and in World Regions, 1990 to 2010 / Moncef K. [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2015. – Vol. 56 (11). – P. 6762–6769.
33. Negin, A. Prostaglandin-induced cystoid macular edema following routine cataract extraction / A. Negin, M. Sameh // J. of Ophthalmology. – 2010. – Vol. 25. – P. 7.
34. Resnikoff, S. The impact of Vision 2020 on global blindness / S. Resnikoff // Eye. – 2005. – № 19 (10). – P. 1133–1135.

35. Ursell, P. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity / P. Ursell [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 1999. – Vol. 25. – P. 1492–1497.
36. Ya-Long, D. China Trabectome Study Group, International Trabectome Study Group. Two-year outcomes of an interno trabectome with the Trabectome for Chinese primary open angle glaucoma: a retrospective multicenter study / D. Ya-Long [et al.] // Int. J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 11 (6). – P. 945–950.
-

G.Ch. Javadova, I.E. Ioshin, S.T. Guliyeva

Senile eye cataract: medical and social aspects and the risk to public health

Abstract. A review of literature data on issues related to the prevalence of cataract among the population and the possibilities of its treatment is provided. In 2010, there were more than 10,8 million people worldwide who completely lost their vision due to cataracts, and partially lost more than 35,1 million people. Currently, the growth rate of senile cataract is two times faster than the growth rate of the total population, and in industrialized countries – five times. The problem of the wide spread and severity of injury in cataracts, along with the medical one, also has a medical and social character, which is why worldwide attention is paid to the study of etiopathogenesis and treatment options for cataracts among people of working age. To date, cataract treatment involves only surgical removal of a clouded lens with implantation of an intraocular lens. More than 20 million such operations are carried out annually in the world. With the development of medical science and technological progress, new, more advanced surgical techniques are being developed, such as ultrasound and femtolasar phacoemulsification, which allow performing operations in the early stages of the disease and achieving better results in terms of visual acuity, avoiding the development of induced astigmatism, and reducing the likelihood of complications, including macular edema. However, despite the improvement of surgical techniques for cataract phacoemulsification, cases of postoperative complications are not uncommon. Thus, despite the study of the etiopathogenesis of cataracts and the development of advanced modern methods for its surgical treatment, the risk of complications remains. At the same time, the problem of preventing the development of macular postoperative edema is one of the main reasons for the decrease in visual acuity in operated patients. To reduce intraoperative complications, it is necessary to take into account risk factors, their combination, as well as improve the methods of their drug prophylaxis and treatment.

Key words: cataracts, lens opacities, macular edema, visual acuity, drug therapy, implantation of an intraocular lens, femtolasar phacoemulsification, intraoperative complications.

Контактный телефон: (+99450) 551-68-32; e-mail: rjafarova@bk.ru

Г.Г. Хубулава, А.Н. Шишкевич,
С.С. Михайлов, Е.Ю. Бессонов

Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются основы патогенеза, клиники и диагностики синдрома реперфузии миокарда. Дано определение синдрому реперфузии миокарда. Объяснена его актуальность как одного из самых малоизученных и грозных осложнений реперфузии сердца при инфаркте миокарда с подъемом сегмента S–T. Кратко рассмотрен исторический обзор по данной проблеме и такие виды проявления синдрома реперфузии миокарда, как диастолическая дисфункция миокарда, постреперфузионные нарушения сердечного ритма, феномен *no-reflow* и необратимое повреждение миокарда. Разобраны современные взгляды на патологическую физиологию диастолической дисфункции миокарда, постреперфузионного повреждения миокарда, феномена *no-reflow*. Проведен обзор современных взглядов на патологическую физиологию развития постреперфузионных нарушений сердечного ритма. Описаны клиническая картина и влияние на гемодинамику такого проявления синдрома реперфузии миокарда как диастолическая дисфункция миокарда. Дано краткое описание клинической картины необратимого постреперфузионного повреждения миокарда. Описана клиническая картина и виды постреперфузионных нарушений ритма. Подробно разобрана диагностика феномена *no-reflow*, графически показаны коронароангиографические шкалы оценки тромбозиса при инфаркте миокарда и оценки перфузии миокарда. Дано описание основ диагностики постреперфузионных нарушений сердечного ритма, диастолической дисфункции миокарда, постреперфузионного необратимого повреждения миокарда. Представлено краткое описание известных в мировой литературе предикторов развития синдрома реперфузии миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента S–T, реперфузия, синдром реперфузии миокарда, постреперфузионное повреждение, диастолическая дисфункция, феномен *no-reflow*, нарушения сердечного ритма, связанные с реперфузией, патогенез, синдром реперфузии миокарда.

Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смерти и инвалидности в высоко-развитых странах, наиболее опасным ее проявлением является инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента S–T (ИМпST). Своевременная и адекватная реперфузия сердечной мышцы после ИМпST с помощью тромболитической терапии (ТЛТ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) считается наиболее эффективным способом уменьшения зоны инфаркта и улучшения клинического исхода. Однако восстановление кровотока в ишемизированном миокарде может само по себе приводить к нежелательным последствиям. Этот феномен получил название «синдром реперфузии миокарда» (СРМ). Причины его развития, его предупреждение и лечение остаются одними из последних неизученных вопросов, связанных с лечением пациентов, перенесших ИМпST.

СРМ – это синдром, возникающий вследствие восстановления венозного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией [16]. СРМ может затрагивать миокард, сосуды и проводящую систему сердца и проявляться в виде необратимого повреждения миокарда, отсутствия возобновления кровотока на микроциркуляторном уровне (феномен *no-reflow*),

постреперфузионными аритмиями и контрактильной дисфункцией. Если постреперфузионные аритмии и контрактильная дисфункция обратимы и достаточно хорошо поддаются лечению, то феномен *no-reflow* и необратимое повреждение миокарда являются серьезной угрозой для жизни пациента. Необратимое повреждение миокарда, связанное с гибелью во время ишемии кардиомиоцитов, вызванное реперфузией, может увеличить зону инфаркта на 40% и частично объясняет, почему, несмотря на оптимальные стратегии реперфузии миокарда, уровень смертности достигает 10%, а заболеваемость хронической сердечной недостаточностью после ИМпST составляет почти 25% [4–6, 13].

Впервые СРМ описали в 1960 г. R.V. Jennings et al. [12]. В эксперименте на собаках были достоверно зарегистрированы морфологические и электрофизиологические изменения миокарда, подвергнутого ишемии в течение 30–60 мин после реперфузии: отек клеток, гиперконтрактура миофибрилл, повреждение сарколеммы и отложение в митохондриях фосфата кальция. Также было отмечено, что вмешательство часто сопровождается микрососудистым повреждением, позднее этому явлению дали название феномен «*no-reflow*». Авторы предположили, что реперфузия миокарда способствует не дополнительному по-

вреждению сердечной мышцы, а ускорению некроза кардиомиоцитов, так как изменения, наблюдаемые после реперфузии, были сопоставимы с тяжестью некроза, развивающегося после 24 ч полной окклюзии венечной артерии [9]. В 1985 г. E. Braunwald, R.A. Kloner [6] получили данные о повреждающем действии реперфузии. Некоторое время реперфузия после длительной ишемии считалась «обоюдоострым мечом». A. Krug, W. Du Mesnil de Rochemont, G. Korb [10] более подробно описали явление отсутствия возобновления кровотока на микроциркуляторном уровне в 1966 г. Очевидно, что эти данные показали недостатки в применении ЧКВ и ТЛТ. В настоящее время достигнут существенный прогресс в изучении патофизиологии механизмов гибели кардиомиоцитов вследствие синдрома реперфузионного повреждения миокарда, что позволило определить принципиально новые подходы к ее предотвращению и ограничению.

СРМ связан с восстановлением кровотока миокарда как после врачебного вмешательства (ТЛТ, ЧКВ, аортокоронарного шунтирования), так и после спонтанного восстановления кровотока (реканализация тромба коронарных артерий, прекращение спазма артерий, усиление коллатерального кровотока).

До сих пор достоверно неизвестно, что именно является причиной гибели кардиомиоцитов после реперфузии. Хотя механизм СРМ не изучен до конца, о нем многое известно, и дело далеко не только в том, что клетки умирают из-за недостатка питания. В настоящее время считается, что в формировании повреждения участка миокарда после реперфузии ведущую роль играют гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, а также эмболизация дистальных отделов коронарных сосудов, воспаление и эндотелиальная дисфункция с отеком перикапиллярных тканей в случае развития феномена no-reflow.

Большинство биологов считают свободные радикалы основной причиной реперфузионной травмы миокарда. Возобновление поступления кислорода к миокарду после длительной ишемии ведет к активации электрон-транспортной цепи и неконтролируемой продукции электронов, что приводит к образованию АФК, поступающих из митохондрий в цитоплазму клеток [14]. Избыток АФК в сочетании с нарастающим содержанием кальция в клетке и нормализацией рН после реперфузии способствует открытию митохондриальных проницаемых временных пор – структуры в мембране митохондрий [14]. Открытие митохондриальных пор приводит к отеку матрикса митохондрий, истощению пула аденозинтрифосфата (АТФ) и выходу ряда апоптогенных факторов в цитоплазму кардиомиоцита, что сопровождается бурной реакцией апоптоза.

Хорошо известно, что кальций является важной внутриклеточной сигнальной молекулой. Поведение многих ферментов и белков регулируется наличием кальция в клетке. Во время ишемии сердечная мышца переходит в состояние постоянного сокращения из-

за истощения АТФ, необходимого для разрушения перекрестных мостиков между актином и миозином и повышения уровня Ca^{2+} в цитозоле, связывания его с тропонином и непрерывной активацией перекрестно-мостикового цикла, вызывающего контрактуру. Восстановление кровотока приводит к созданию градиента рН между кардиомиоцитами, в которых сохраняется ацидоз после ишемии, и окружающими клетками за счет нормализации кислотно-щелочного баланса внеклеточного пространства после восстановления кровотока. Далее для коррекции внутриклеточного ацидоза активируется протонная помпа, что влечет за собой дополнительный приток Na^+ . Повышенная внутриклеточная концентрация Na^+ ведет к электрической нестабильности миокарда и активирует натрий-кальциевый насос, что способствует повышенному поступлению Ca^{2+} в клетки. Параллельно входу в клетку Ca^{2+} в митохондриях возобновляется синтез АТФ, следовательно, активируется Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикула, ответственная за захват и удаление избыточного кальция, накопленного во время ишемии, из цитоплазмы. Когда накопительные способности саркоплазматического ретикула исчерпываются, Ca^{2+} поступает в цитоплазму через рианодиновые рецепторы. В результате чередующихся захватов-выбросов кальция саркоплазматическим ретикулом возникают высокоамплитудные колебания его концентрации в цитоплазме, последствием чего является возникновение реперфузионных аритмий [18, 19].

Перегрузка ионами кальция вызывает развитие гиперконтрактуры миофибрилл кардиомиоцитов, что ведет к диастолической дисфункции миокарда. Также инициируется активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипаз, что ведет к дополнительному повреждению клеточных мембран. Помимо этого, увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме обуславливает нарушение функции митохондрий, в результате чего уменьшается продукция АТФ, что наряду с нарушением сократимости миокарда приводит к нарастанию энергетического дефицита в клетках миокарда и их гибели [15].

Морфологическим компонентом феномена no-reflow является отсутствие восстановления кровотока в дистальном кровяном русле после устранения первичной причины стеноза или окклюзии артерии. В основе возникновения no-reflow лежит поражение микроциркуляторного русла фрагментами раздавленных в ходе эндоваскулярного вмешательства атеросклеротических бляшек или тромбов, спонтанная реканализация тромба с дальнейшей микроэмболизацией дистального русла коронарной артерии и отек перикапиллярных тканей, возникший в результате развития воспаления.

Согласно данным исследования M.Y. Zuidema, C. Zhang [23], иммунные клетки также могут выступать медиаторами реперфузионного повреждения миокарда. Лейкоциты попадают в зону инфаркта и на пятый час после начала приступа острого коронарного

синдрома присутствуют в ней в больших количествах. Один из основных видов «оружия» в цитотоксическом наборе лейкоцитов представляет собой супероксидный радикал, которым они воздействуют на некротические ткани для их удаления. Но воздействует ли он на живые клетки? Этот вопрос является наиболее важным при исследовании роли лейкоцитов в формировании реперфузионного повреждения. На данный момент недостаточно данных для того, чтобы ответить на этот вопрос однозначно, однако до сих пор ведутся исследования, направленные на выяснение причастности иммунных клеток к увеличению зоны повреждения миокарда.

Реперфузионный синдром миокарда многолик, но все его проявления ведут к усугублению течения основного заболевания – ИМnST. Клиника реперфузионного синдрома за счет преобладающего элемента повреждения может выражаться в следующих формах: диастолическая дисфункция миокарда, постреперфузионные нарушения сердечного ритма, феномен *no-reflow* и необратимое повреждение миокарда [21].

Одним из проявлений СРМ является «станнация» миокарда (*stunned myocardium*). Под этим термином понимают транзиторные изменения в миокарде, приводящие к диастолической дисфункции сердечной мышцы, несмотря на адекватное восстановление кровотока и отсутствие необратимых изменений в кардиомиоцитах. Диастолическая дисфункция миокарда, согласно закону Франка – Старлинга, ведет к систолической дисфункции, которая в свою очередь приводит к гипоперфузии миокарда. Во многих случаях нарушение диастолической функции проявляется раньше, чем снижение сократительной функции миокарда, и может приводить к появлению признаков сердечной недостаточности даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики еще не изменены [2]. Клиническим проявлением этого осложнения будет усугубление или возникновение сердечной недостаточности, несмотря на восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии (ИЗА). Длительность оглушения миокарда зависит от тяжести ишемического и реперфузионного повреждений, то есть темп восстановления сократительной функции миокарда зависит от предшествующего повреждения [17].

СРМ может проявиться как транзиторными, незначительными постреперфузионными нарушениями, так и опасными, жизнеугрожающими состояниями, требующими неотложной помощи. Наиболее частыми видами постреперфузионных аритмий являются синусовые брадикардии, экстрасистолии, тахикардии и фибрилляции желудочков. Также описаны случаи бессимптомного течения таких аритмий и их манифестация в виде острой сердечной недостаточности, синкопальных приступов, стенокардии и артериальной гипотензии [1].

Поскольку для феномена *no-reflow* характерно отсутствие адекватной реперфузии миокарда, клиника его мало отличается от клиники ИМnST и характеризуется возобновлением или усилением болевого

синдрома, снижением систолической функции левого желудочка или отсутствием положительной динамики при инструментальных и лабораторных исследованиях.

В случае развития СРМ зона первоначального некроза, обусловленная ишемией миокарда, может значительно увеличиваться в размерах. В результате увеличения зоны гибели кардиомиоцитов нарастает снижение сократительной функции сердца и увеличивается степень острой сердечной недостаточности. На данный момент не существует специфических диагностических методик верификации СРМ, имеющих обоснованное значение. Поэтому для диагностики каждого из его проявлений используются общепризнанные клинические методики, такие как электрокардиография, эхокардиография, коронарная ангиография, биохимический анализ крови на маркеры повреждения миокарда.

Впервые существование феномена невосстановившегося кровотока было доказано с помощью сцинтиграфии [20]. Позже данные о его наличии подтверждены ангиографически. Феномен *no-reflow* определяется как отсутствие или недостаток перфузии миокарда, несмотря на устранение поражения коронарной артерии. Для диагностики феномена *no-reflow* рекомендуют ориентироваться на ангиографические шкалы тромболитического при инфаркте миокарда (*Thrombolysis in Myocardial Infarction – TIMI*) и оценки перфузии миокарда (*Myocardial Blush Grade – MBG*).

Для оценки венечного кровотока до и после реваскуляризации используется классификация TIMI (рис. 1):

TIMI 0 – контрастное вещество не поступает дистальнее места окклюзии;

TIMI 1 – контраст поступает в ИЗА в небольших количествах и не обеспечивает заполнения дистального сегмента пораженной артерии;

TIMI 2 – заполнение дистального сегмента ИЗА и освобождение от контраста происходит медленнее, чем в интактных артериях;

TIMI 3 – антероградный кровоток дистальнее места окклюзии соответствует кровотоку в проксимальном сегменте, освобождение от контраста происходит с такой же скоростью, как и в артерии, не связанной с ИМ.

Для оценки перфузии миокарда до и после реваскуляризации используется классификация шкалы MBG (рис. 2):

MBG 0 – отсутствие перфузии миокарда;

MBG 1 – минимальная перфузия;

MBG 2 – перфузия умеренная, но меньше, чем в зоне артерии, не связанной с ИМ;

MBG 3 – нормальная перфузия миокарда, сопоставимая с интактной (не связанной с ИМ) артерией.

Феномен *no-reflow* считается подтвержденным, если TIMI < 3 или при TIMI = 3 и MBG < 1-й степени.

Контрастная эхокардиография показывает, что *no-reflow* присутствует у 16–40% пациентов, даже если антероградный кровоток у них был TIMI 3, и в 100%

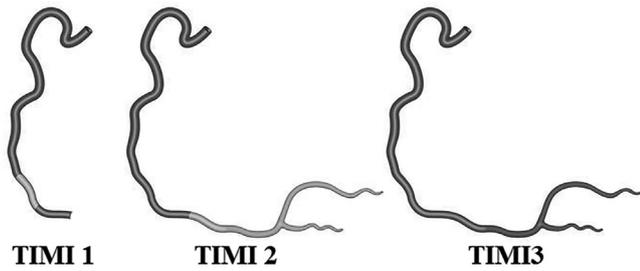


Рис. 1. Пример использования шкалы TIMI для оценки anterоградного кровотока в правой коронарной артерии

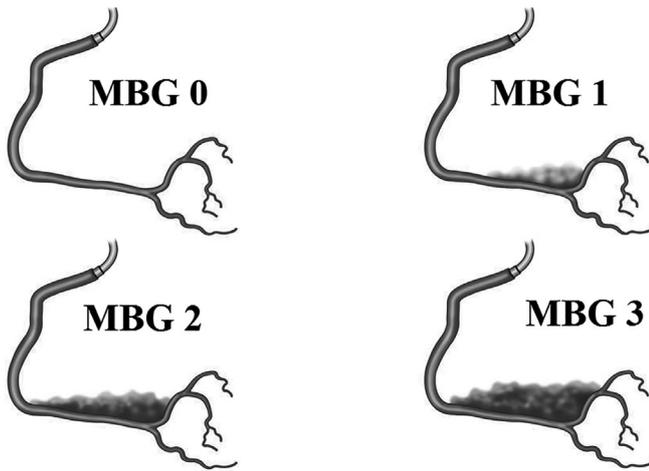


Рис. 2. Пример использования шкалы MBG для оценки зоны перфузии миокарда правой коронарной артерией

случаев у пациентов TIMI 2 [9]. Также для верификации no-reflow можно использовать электрокардиографию. По данным исследования F. Van de Werf et al. [22], отсутствие снижения сегмента S–T в течение 4 ч после ЧКВ в 70% случаев говорит о неэффективности реперфузии, причиной которой может быть no-reflow.

Оценка динамики маркеров некроза миокарда (тропонинов I и T, миокардиальной фракции креатинфосфокиназы, миоглобина и др.) позволяет определить наличие дополнительного повреждения кардиомиоцитов, вызванного реперфузией. Наряду с биохимическими индикаторами о повреждении миокарда может говорить отсутствие нормализации сегмента S–T. Исследования показали, что у 15% пациентов с MBG 3 сегмент S–T остается высоким. Это говорит о том, что существуют два аспекта реперфузионного поражения – сосудистый и клеточный. Более точные данные о повреждении миокарда могут дать магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография.

СРМ сочетает в себе ряд аритмий, видимых на электрокардиограмме, таких как ускоренный идиовентрикулярный ритм, тяжелая брадикардия, желудочковые экстрасистолы, тахикардия и фибрилляция желудочков и предсердий. Диагностическим критерием постреперфузионных аритмий является наличие одного из перечисленных ранее видов нарушений

сердечного ритма по данным электрокардиограмм после реваскуляризации миокарда.

Диастолическая дисфункция в клинической практике верифицируется с помощью оценки активных и пассивных характеристик расслабления и анализа структуры диастолического наполнения [8]. Для оценки этих показателей используются методики эхокардиографии, радионуклеидной вентрикулографии и доплерэхокардиографии трансмитрального кровотока.

В настоящий момент имеется недостаточно данных, для того чтобы точно сказать, что именно влияет на развитие реперфузионного синдрома, существуют лишь отдельные исследования по некоторым проявлениям СРМ. Считается, что если время от проявления симптомов ИМпСТ до первичного ЧКВ составляет более 12 ч [20], то высока вероятность развития диастолической дисфункции миокарда, необратимого повреждения миокарда и постреперфузионных аритмий. Также постреперфузионные аритмии развиваются чаще у пациентов с задним инфарктом миокарда, отсутствием приема аспирина и предшествующей синусовой тахикардией [3]. Известно, что развитию феномена no-reflow способствует целый ряд системных и локальных проявлений. К локальным факторам относятся диаметр пораженных сосудов (феномен невосстановленного кровотока более характерен для пациентов с большим диаметром ИЗА), характер атеросклеротической бляшки, локализация окклюзии, длительная ишемия перед ЧКВ (за счет увеличения отека тканей, который будет препятствовать току крови в капиллярах), большая тромботическая нагрузка, видимая на ангиограмме [12]. К системным факторам относятся общая гиперхолестеринемия, отсутствие в анамнезе предынфарктной стенокардии, наличие сахарного диабета [11].

Заключение. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на развитие СРМ, являются гиперпродукция активных форм кислорода, перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, быстрая нормализация pH в тканях, активация протеолитических ферментов, а также эмболизация дистальных отделов коронарных сосудов, воспаление и эндотелиальная дисфункция с отеком перикапиллярных тканей в случае развития феномена no-reflow. Доподлинное знание всех звеньев патологических процессов, запускаемых возобновлением кровотока в ишемизированном участке миокарда, – это верный шаг к открытию адекватных предикторов развития СРМ и новых стратегий ведения пациентов, страдающих ИМпСТ. Для диагностики в зависимости от появления СРМ может применяться коронароангиография, биохимические маркеры гибели кардиомиоцитов, контрастная эхокардиография, электрокардиография, сцинтиграфия миокарда, эхокардиография, радионуклеидная вентрикулография, позитронно-эмиссионная томография и доплерэхокардиография трансмитрального кровотока. Вместе с тем, из-за многоликости проявлений СРМ

и экономической нерелевантности некоторых описанных выше инструментальных методик остается актуальной проблема своевременной диагностики и оценки повреждений, причиненных реваскуляризованному миокарду, что в некоторой степени затрудняет целостное понимание картины состояния пациента, перенесшего ИМпСТ.

Литература

1. Бобров, В.А. Реперфузионные аритмии. Механизмы возникновения, клиническая значимость, методы коррекции / В.А. Бобров // Клин. аритмология. – 2003. – № 73. – С. 34–41.
2. Машина, Т.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т.В. Машина, Е.З. Голухова // Креативная кардиол. – 2014. – № 4. – С. 43–52.
3. Неймар, М.И. Прединдикторы развития реперфузионного синдрома на фоне острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / М.И. Неймар [и др.] // Казанский мед. журн. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 357–359.
4. Хубулава, Г.Г. Мини-травматичная реваскуляризация миокарда / Г.Г. Хубулава [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58, № 4. – С. 207–213.
5. Хубулава, Г.Г. Значение и роль рентгенэндоваскулярных методов в диагностике и лечении генерализованного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста / Г.Г. Хубулава [и др.] // Клин. геронтол. – 2014. – Т. 20, № 5–6. – С. 35–40.
6. Braunwald, E. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? / E. Braunwald, R.A. Kloner // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 76 (5). – P. 1713–1719.
7. Bijnens, B.H. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction / B.H. Bijnens [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 216–226.
8. Hayat, S.A. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? / S.A. Hayat, R. Senior // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 299–314.
9. Iwakura, K. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction / K. Iwakura [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41 (1). – P. 1–7.
10. Krug, A. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion / A. Krug, W. Du Mesnil de Rochemont, G. Korb // Circ. Res. – 1966. – Vol. 19 (1). – P. 57–62.
11. Lee, K.W. Management of «no-reflow» complicating reperfusion therapy / K.W. Lee, M.S. Norell // Acute Card. Care. – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 5–14.
12. Jennings, R.B. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog / R.B. Jennings [et al.] // Arch. Pathol. – 1960. – Vol. 70. – P. 68–78.
13. Juan, C.K. Management of Myocardial Reperfusion Injury / C.K. Juan [et al.] // Springer Dordrecht Heidelberg New York. – 2014. – 310 p.
14. Murphy, E. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen // Physiol. Rev. – 2013. – Vol. 88 (2). – P. 581–609.
15. Niccoli, G. No-reflow: again prevention is better than treatment / G. Niccoli [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 31 (20). – P. 2449–2455.
16. Pombum, V.J. Cardiac stunning in the clinic: the full picture / V.J. Pombum [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 86–91.
17. Ruiz-Meana, M. Mitochondrial connexin 43 as a new player in the pathophysiology of myocardial ischemia-reperfusion injury / M. Ruiz-Meana [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2014. – Vol. 77 (2). – P. 325–333.
18. Ruiz-Meana, M. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction / M. Ruiz-Meana, D. García-Dorado // Rev. Esp. Cardiol. – 2009. – Vol. 62 (2). – P. 199–209.
19. Schofer, J. Scintigraphic evidence of the «no-reflow» phenomenon in human beings after coronary thrombolysis / J. Schofer, R. Montz, D.G. Mathey // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5 (3). – P. 593–598.
20. Thiemann, D.R. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients / D.R. Thiemann [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340 (21). – P. 1640–1648.
21. Van de Werf, F. Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (23). – P. 2909–2945.
22. Yellon, D.M. Myocardial reperfusion injury / D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357 (11). – P. 1121–1135.
23. Zuidema, M.Y. Ischemia/reperfusion injury: The role of immune cells / M.Y. Zuidema, C. Zhang // World J. Cardiol. – 2015. – Vol. 2 (10). – P. 325–332.

G.G. Khubulava, A.N. Shishkevich, S.S. Mikhailov, E.Yu. Bessonov

Myocardial reperfusion syndrome. Pathogenesis, clinic, diagnosis

Abstract. The basics of pathogenesis, clinic and diagnosis of myocardial reperfusion syndrome are considered. Myocardial reperfusion syndrome is defined. Its relevance as one of the most poorly studied and formidable complications of cardiac reperfusion in myocardial infarction with elevation of the S–T segment has been explained. A brief review of the historical review of this problem and such types of manifestations of myocardial reperfusion syndrome as: diastolic myocardial dysfunction, post-reperfusion disturbances of the heart rhythm, the phenomenon of no-reflow and irreversible damage to the myocardium are briefly reviewed. The modern views on the pathological physiology of diastolic myocardial dysfunction, post-reperfusion damage to the myocardium, and the no-reflow phenomenon are analyzed. A review of current views on the pathological physiology of the development of post-reperfusion disturbances in heart rhythm is carried out. The clinical picture and the effect on the hemodynamics of such a manifestation of myocardial reperfusion syndrome as diastolic myocardial dysfunction are described. A brief description of the clinical picture of irreversible post-reperfusion damage to the myocardium is given. The clinical picture and types of post-reperfusion rhythm disturbances are described. The diagnostics of the no-reflow phenomenon has been analyzed in detail, the coronary angiographic scales for assessing thrombolysis in myocardial infarction and for assessing myocardial perfusion are graphically shown. A description of the basics of diagnosing post-reperfusion disturbances in heart rhythm, diastolic myocardial dysfunction, and post-reperfusion irreversible damage to the myocardium is given. A brief description of the known in the world literature predictors of the development of myocardial reperfusion syndrome is presented.

Key words: myocardial infarction with S–T segment elevation; reperfusion; myocardial reperfusion syndrome; post-reperfusion injury; diastolic dysfunction; no-reflow phenomenon; heart rhythm disturbances associated with reperfusion; pathogenesis, myocardial reperfusion syndrome.

Контактный телефон: 8-951-675-19-15; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.Г. Софронов², Д.Е. Зайцев¹,
Н.А. Титов¹, И.Д. Зайцев²

Спектр атипичной роландической эпилепсии и связанных состояний

¹Психоневрологический Центр Д.Е. Зайцева, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. В последнее десятилетие накопился достаточный объем данных, свидетельствующих о неоднозначности утверждения о «доброкачественности» доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками («роландической»). Все больше исследователей приводят доказательства наличия когнитивных нарушений, связанных с возрастзависимой эпилепсией. Приведен обзор литературы по данной проблеме, рассматриваются основные тенденции и выделяются основные критерии диагностики типичной и атипичной возрастзависимой эпилепсии с центротемпоральными спайками на электроэнцефалограмме. Установлено, что к основным критериям атипичности возрастзависимой эпилепсии относятся такие признаки, как интермиттирующий фокус медленных волн, множественные асинхронные пик-волны, длительные пик-волновые кластеры, генерализованные 3 Гц «абсаноподобные» пробеги, связь интериктальных пароксизмов с негативными или позитивными миоклониями, а также избыток интериктальных находок во время бодрствования и сна. Выделен континуум состояний, ассоциированных с рассматриваемым состоянием, в который включается ряд состояний от относительно благоприятных, до тяжелых и инвалидизирующих. Нами выделен термин «атипичная роландическая эпилепсия», как уже сложившийся в мировой литературе и включающий в себя такие признаки атипичности, как ранний дебют приступов (до 4 лет), наличие дневных приступов, длительность приступов (более 30 мин), со склонностью к формированию статуса, изменения при проведении нейровизуализационных исследований (как морфологических – компьютерная и магнитно-резонансная томография, так и функциональных – позитронно-эмиссионная томография), нарушения когнитивной и/или поведенческой сферы (в том числе синдром дефицита внимания и гиперактивности), нарушения моторного развития а также психоречевого развития, атипичные проявления на электроэнцефалограмме (необычная локализация роландических спайков, их генерализация, наличие «3Гц абсаноподобных» пробегов).

Ключевые слова: возрастзависимая эпилепсия, синдром Ландау – Клеффнера, атипичная роландическая эпилепсия, роландическая эпилепсия, когнитивные нарушения, электроэнцефалограмма, длительный электроэнцефалографический мониторинг, когнитивная дезинтеграция.

Согласно определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International league against epilepsy, ILAE) [34], детская эпилепсия с центротемпоральными спайками на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (ранее известная как доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ или «роландическая» эпилепсия) – это самоограниченная (имеющая склонность к самопроизвольному прекращению приступов к определенному возрасту, возрастзависимая) эпилепсия, наблюдаемая у детей в раннем школьном возрасте. Приступы, как правило, короткие, гемифациальные. При возникновении приступа во время ночного сна могут трансформироваться в односторонний или билатеральный тонико-клонический приступ. Дети, страдающие «роландической» эпилепсией, как правило, не имеют неврологического и/или когнитивного дефицита. Нейровизуализационные исследования также не выявляют патологии. Электроэнцефалографически данное состояние характеризуется наличием высокоамплитудных заостренных медленных волн и комплексов «пик-медленная волна» в центротемпоральной области при интактной фоновой записи.

Атипичная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (согласно ILAE [34]), ранее известная как синдром псевдо-Леннокса, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия детства или атоническая доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками, рассматривается в настоящее время как атипичная эволюция детской эпилепсии с центротемпоральными спайками. Этот синдром также самоограниченный, однако характеризуется частыми полиморфными приступами (включая ночные фокальные моторные и оперкулярные приступы, а также фокальные моторные приступы с негативным миоклонусом в дневное время и атипичные абсансы). На ЭЭГ регистрируются центротемпоральные заостренные волны и комплексы «пик-медленная волна». Дети, страдающие данной формой, имеют неврологический дефицит и могут иметь задержку моторного/психоречевого или психоэмоционального развития.

В 1983 г. J. Petersen et al. [31] описали 43 пациентов с центротемпоральными спайками с длительным катамнезом. Это исследование выявило благоприятный прогноз как при локализации роландических спайков в центрально-височной области, так и при

другой локализации, однако выявляемая низкоамплитудная активность в височных отделах в катамнезе приводила к когнитивным нарушениям. Ими было высказано предположение о наличии «пограничных» случаев между роландической эпилепсией и другими возрастзависимыми эпилептическими синдромами.

В 1989 г. Н. Doose [11] изучил данные 41 ребенка и их 44 сибсов (братьев и сестер) с роландическими спайками на ЭЭГ и клиникой, так называемой, атипичной доброкачественной парциальной эпилепсией (им же впервые предложен термин «синдром псевдо-Леннокса» [10]). Автором было выявлено, что большинство детей, в отличие от классического описания роландической эпилепсии, имели различные отклонения в психомоторном развитии или селективные «западения» развития. Также у клинически здоровых сибсов в 61% случаев на ЭЭГ выявлялись патологические паттерны в виде роландических спайков.

Два года спустя, в 1991 г., Н. Doose и W.K. Baier [9], учитывая широкое пересечение клинической и биоэлектрической симптоматики роландической эпилепсии, биоэлектрического эпилептического статуса медленноволнового сна, атипичной доброкачественной эпилепсии и множества других электроклинических синдромов, попытались отразить фенотипическую и, как следствие, генотипическую вариабельность данных нарушений. Для этого был проанализирован 51 случай с рассматриваемыми спайками на ЭЭГ у детей и были изучены их кровные родственники. Этот анализ показал широкий спектр эпилептических и неэпилептических состояний в пределах от умеренных селективных нарушений до тяжелой задержки психомоторного развития; и от доброкачественной эпилепсии до тяжелых эпилептических синдромов с биоэлектрическим статусом на ЭЭГ. Как продемонстрировали авторы [9], генетически обусловленная «фокальная мальформация» электрографически совпадает с другими широко распространенными генетически обусловленными состояниями, которые проявляются на ЭЭГ определенными паттернами наравне с ЭЭГ-признаками органического поражения. Однако на данном этапе авторы указали на неизвестность биологической основы генетической фокальной аномалии, и было впервые высказано предположение о лежащей в основе данных нарушений так называемом «врожденном недоразвитии созревания головного мозга».

В 1995 г. E.C. Wirrell et al. [39] провели анализ частоты встречаемости атипичных проявлений при роландической эпилепсии. С этой целью были изучены 42 ребенка, страдающие доброкачественной роландической эпилепсией. Изучению подверглись атипичные клинические проявления, нейровизуализационные данные, количество приступов, начальные проявления, катамнез и история использования антиконвульсантов. Атипичные проявления, выявленные авторами, включали в себя эпилептический статус, задержку психомоторного развития, приступы в дневное время, крик во время приступа и

постприступный парез Тодда. При проведении ЭЭГ этим детям выявлялись атипичные ЭЭГ-признаки, такие как необычная локализация спайков, атипичная морфология роландических спайков, патологически измененный фон. В 50% случаев выявлялись атипичные клинические проявления и у 31% выявлялись атипичные ЭЭГ-признаки. Нейровизуализационные исследования не выявляли патологии. На основании этих данных был сделан вывод о том, что «атипичные» формы роландической эпилепсии являются скорее правилом, в отличие от «классической» роландической эпилепсии.

E.C. Wirrell [38] в 1998 г. подробно описал данный синдром как наиболее частую форму парциальной эпилепсии у детей с началом от 3 до 13 лет с клиническими проявлениями в виде парциальных приступов с парестезиями, тонической или клонической активностью в мышцах лица, сопровождаемым слюноотечением и дизартрией. Приступы обычно редки, отмечаются в ночное время, могут быть вторично генерализованными и, как правило, могут не требовать назначения противоэпилептической терапии, однако при назначении лечения легко контролируются. При этом у детей с данным синдромом отсутствовала неврологическая симптоматика. Одновременно с этим автор указывает на большое количество трудно распознаваемых «атипичных» форм, в связи с чем определение роландической эпилепсии становится размытым и требует дальнейшего изучения.

J. Aicardi [2] в 2000 г. попытался выделить в единую линию пять эпилептических синдромов, объединенных сходными нарушениями на ЭЭГ и определенной связью с доброкачественной роландической эпилепсией. К таковым синдромам J. Aicardi отнес атипичную роландическую эпилепсию с центротемпоральными спайками в ЭЭГ и ее варианты, связанные с пороками головного мозга; синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (electrical status epilepticus of slow sleep, ESES); синдром Ландау – Клеффнера; синдром статуса роландических припадков (иногда ассоциированным с передним оперкулярным синдромом). Кроме того, J. Aicardi [2] подробно рассматривает вариант атипичной роландической эпилепсии ассоциированной с пороками развития головного мозга (gross brain abnormalities) указывая на то, что в большом количестве наблюдений у пациентов с подобной атипичной роландической эпилепсией были выявлены пороки развития головного мозга, особенно часто центральные или полушарные аномалии коркового развития (на это также обращают внимание R. Caraballo et al. [4]).

Клинические и электроэнцефалографические признаки схожи с таковыми при атипичной парциальной доброкачественной эпилепсии, с длительными эпизодами повторяющихся унилатеральных или билатеральных тонических приступов. ЭЭГ демонстрирует центрально-расположенный фокус заостренных волн, во время медленноволнового сна

регистрируется паттерн продолженной активности комплексов «пик-медленная волна». Особенностью этой формы, как отмечает J. Aicardi [2], является относительно хороший прогноз при купировании эпилептических приступов (несмотря на имеющийся порок развития головного мозга). Большинство этих пациентов имели легкий гемипарез и задержку или отставание в психомоторном развитии (трудности в обучении), в том числе после редуцирования приступов или пароксизмальной активности на ЭЭГ.

J. Aicardi [2], R. Caraballo et al. [4] отмечают, что рассматриваемые синдромы включают в себя некоторые, хотя и не все, основные характеристики доброкачественной роландической эпилепсии. Наиболее часто – это ночные парциальные приступы с вовлечением лицевых и/или орофарингеальных мышц. Во всех случаях отмечались редуцированные заостренные волны как при роландической эпилепсии и усиление пароксизмальной активности во время сна. Все случаи имели абсолютно благоприятный исход с исчезновением приступов к пубертатному периоду.

Тем не менее атипичные случаи значимо отличаются от доброкачественной роландической эпилепсии более выраженной интенсивностью и распространением пароксизмальной активности, особенно во время сна (вплоть до развития электроэнцефалографического статуса медленноволнового сна). Они также отличались характеристикой приступов, которые часто становились билатеральными. Также приступы (количество которых могло быть очень малым, вплоть до полного отсутствия), в клинической картине перекрывались выраженным когнитивным и поведенческим дефицитом, который мог не исчезать при нормализации ЭЭГ. J. Aicardi [2] также высказал предположение о взаимосвязи между интенсивностью и распространенностью разрядов на ЭЭГ, что может обуславливать неизвестным образом нарушение функции вовлеченных в патологический процесс областей мозга. Таким образом, интенсивный фокальный разряд может нарушать локализованные церебральные функции, а распространение активности не позволяет соседним областям головного мозга принять на себя пораженную функцию. Кроме того, автором высказано предположение о первоочередной роли эпилептических разрядов в формировании моторного и интеллектуального дефицита по сравнению с пороком развития головного мозга.

N. Fejerman et al. [12] сделали попытку оценить возможность рисков взаимного перехода описанных H. Doose [11] атипичных форм «доброкачественной» эпилепсии. Для этого был проанализирован катамнез 26 пациентов с дебютом заболевания в виде ЭЭГ-признаков доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ, но у которых отмечались обратимые или стойкие неврологические нарушения, а также тяжелые эпилептические состояния, включавшие эпилептический статус, когнитивные нарушения, нарушения речи. Длительность катамнестического наблюдения составила

около 14 лет. По результатам исследования у 11 детей была диагностирована атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия детства, у 3 – синдром Ландау – Клеффнера, у 7 детей – эпилептический статус роландических спайков и у трех пациентов отмечались смешанные признаки всех трех групп. Все дети, у которых доброкачественная эпилепсия детства, с центротемпоральными спайками эволюционировала в атипичную фокальную эпилепсию детства в исходе могли посещать обычную школу, однако пять из них испытывали трудности в обучении. Два из трех пациентов с синдромом Ландау – Клеффнера восстановились от афазии, в то время как у одного оставались трудности в общении. Семь из семи детей с диагностированным эпилептическим статусом восстановились после 3–14 лет наблюдения. На основании этих данных авторы сделали вывод о неполном соответствии действительности утверждения об абсолютной доброкачественности «доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ», а также возможности построения прогноза развития заболевания на основании клинических и ЭЭГ-маркеров.

В журнале *Brain Development* в 2000 г. A.S. Galanopoulou et al. [16] опубликовали статью, в которой попытались дать определение феномену ESES как электрографическому паттерну, состоящему из продолженных разрядов «пик-волна» в медленных фазах сна. Авторы указывают, что рассматриваемая патология является нередкой причиной педиатрических синдромов, ассоциированных с эпилепсией или когнитивной/речевой дисфункцией. Данная проблема может рассматриваться в составе спектра нарушений, который в общем виде включает в себя «синдром продолженных пик-волн во время сна – ESES», синдром Ландау – Клеффнера, а также начальные проявления данного континуума в виде доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ. Авторы отмечают частое наложение симптоматики синдромов Ландау – Клеффнера, ESES и роландической эпилепсии друг на друга, что должно, по мнению авторов, увеличить настороженность в плане перехода от относительно доброкачественных частей рассматриваемого спектра к более разрушительным синдромам, таким как синдром Ландау – Клеффнера и синдром продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна – ESES. Авторы отмечают чрезвычайную важность нетипичной симптоматики, недостаточного ответа на медикаментозную терапию, особенностей неврологического статуса перед дебютом заболевания, и особенно длительных ЭЭГ-записей ночного сна, как совокупности измерений, необходимых для постановки правильного диагноза.

G.L. Holmes [19] указывает на то, что большинство, если не все, формы доброкачественной фокальной эпилепсии имеют генетическую основу. Лучшее понимание патофизиологической основы эпилепсий должно привести, по мнению авторов, к разработке

новых терапевтических методик. В то время как клинические рамки доброкачественной фокальной эпилепсии продолжают эволюционировать, диагностические критерии доброкачественности (по мнению G.L. Holmes) включают: а) отсутствие отклонений в неврологическом статусе; б) нормальный интеллект; в) отсутствие патологии при проведении нейровизуализации; г) семейный анамнез (особенно наличие доброкачественных судорог); д) недлительные стереотипные приступы, е) преимущественно ночной характер приступов; ж) легкий контроль приступов противоэпилептическими препаратами; з) ремиссия приступов по достижении подросткового возраста. Главные электроэнцефалографические признаки включают в себя нормальную фоновую активность, спайки с характерной морфологией и локализацией, активацию патологической активности во время сна, спорадические генерализованные разряды «пик-волна». Наиболее частая форма – доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ, или доброкачественная роландическая эпилепсия, обычно шаблонизирована. Приступы, как правило, короткие, может отмечаться моторная афазия (с вторично вовлеченной мимической мускулатурой), без грубого угнетения сознания. При возникновении приступов во время ночного сна они обычно становятся вторично генерализованными. Изменения ЭЭГ включают в себя характерные нарушения в виде высокоамплитудных «тупых» пиков или заостренных медленных волн, в основном локализованных в центротемпоральных или среднетемпоральных отведениях. Большинство детей, страдающих роландической эпилепсией, по утверждению G.L. Holmes, не испытывают трудностей в обучении, однако при более детальном изучении речевой функции у этих детей значимый процент пациентов имеет отклонения. Автор отмечает, что, по-видимому, имеется некий континуум от доброкачественной эпилепсии детства к синдрому Ландау – Клеффнера, также известному, как приобретенная эпилептическая афазия. ЭЭГ-признаки этих двух синдромов могут быть практически одинаковыми. В данный континуум G.L. Holmes включает доброкачественную затылочную эпилепсию, мигренеподобные головные боли. Подобные расстройства гораздо более редки нежели роландическая эпилепсия и зачастую гораздо труднее поддаются терапии.

К.Ю. Мухин et al. [28] проанализировали клиническую картину синдрома атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии (синдрома псевдо-Леннокса) у 6 пациентов с началом клинических проявлений в 1,5–4 года, с полиморфными приступами (преимущественно гемифациальными и атипичными абсансами). Авторы отметили, что спектр неврологических нарушений включал расстройства речи и легкую мозжечковую симптоматику. На ЭЭГ отмечалась региональная эпилептиформная активность в «роландической» области, а также диффузно, с тенденцией к увеличению по мере углу-

бления сна. Также была отмечена резистентность к проводимой антиконвульсивной терапии. Авторы продемонстрировали, по их мнению, нозологическую независимость синдрома псевдо-Леннокса и предложили включить его в один спектр с синдромом Ландау – Клеффнера, и эпилепсией с продолженной пик-волновой активностью во время сна.

A.D. Saint-Martin et al. [33] поставили под сомнение тезис об абсолютной доброкачественности «роландической» эпилепсии. Авторы отметили, что несмотря на множественные указания в литературе о нормальном глобальном интеллекте и хорошем прогнозе детей с роландической эпилепсией, большой процент детей страдает от нейропсихологического дефицита, дефицита внимания и трудностей в обучении. Проведенный анализ когнитивных и нейропсихологических корреляций показал значимую связь между локализацией эпилептического фокуса и специфическими когнитивными дисфункциями. Также авторы отметили значимое влияние продолженной пик-волновой активности во время сна на развитие синдрома дефицита внимания и когнитивный дефект.

A. Hahn [18] сделал попытку описать полный спектр атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии, проанализировав истории болезни 43 детей с клинической картиной парциальной эпилепсии и изменениями на ЭЭГ, аналогичным тем, что наблюдались у детей, страдающих роландической эпилепсией, но с генерализацией во время сна. Согласно авторам данного исследования, у 26% детей до дебюта приступов отмечалось недоразвитие речи. У 76% детей возраст начала приступов колебался от 2 до 6 лет. У 56% пациентов был записан электрический статус во время медленноволнового сна. Был сделан вывод о том, что атипичная доброкачественная эпилепсия детства или синдром псевдо-Леннокса имеет широкие перекресты с роландической эпилепсией, электрическим эпилептическим статусом во время сна и синдромом Ландау – Клеффнера. Прогноз по приступам, как правило, благоприятный, однако когнитивный дефицит в той или иной степени часто сохраняется.

R. Massa et al. [24] снова ставят под сомнение тезис о доброкачественности эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ на основании того факта, что, несмотря на прерывание приступов у детей, сохраняются поведенческие нарушения и когнитивная дисфункция. Для обоснования этого тезиса авторы обследовали 35 детей, страдающих роландической эпилепсией, которые подвергались повторным неврологическим, нейропсихологическим и электроэнцефалографическим обследованиям каждые 6–12 месяцев на протяжении всего периода наблюдения. У 25 (72%) детей поведенческий и когнитивный статус не изменился, в то время как у 10 (28%) детей отмечались трудности в обучении и семейная дезадаптация. Эти социосемейные проблемы были ассоциированы с импульсивностью, дефицитом внимания и минимальным (20% случаев)

или умеренно выраженным (8% случаев) слухоречевым или визуально-пространственным дефицитом. Фаза ухудшения данных параметров отмечалась в диапазоне 2–36 месяцев после начала заболевания и персистировала до 39 месяцев. Встречаемость атипичной эволюции «доброкачественной» эпилепсии детства с центротемпоральными спайками ассоциирована авторами с пятью качественными характеристиками ЭЭГ. Это интермиттирующий фокус медленных волн, множественные асинхронные пик-волны, длительные пик-волновые кластеры, генерализованные 3 Гц «абсаноподобные» пробеги, связь интериктальных пароксизмов с негативными или позитивными миоклониями. Также был выявлен один количественный показатель – избытие интериктальных находок во время бодрствования и сна. Авторы особо отметили отсутствие корреляции между клиническим ухудшением, характеристикой приступов, изменением ЭЭГ и лечением. Авторы сделали вывод, что сочетание как минимум трех из шести характеристик а также их персистирование в течение более чем 6 месяцев подряд является фактором риска нейропсихологического дефицита.

A. Verotti et al. [37] проанализировали 85 детей, страдающих роландической эпилепсией. Согласно клиническим проявлениям, все дети были разделены на две группы. Группа «А» состояла из детей с типичными проявлениями роландической эпилепсии, группа «Б» включала детей с атипичными проявлениями роландической эпилепсии. При повторном анализе обеих групп через 8 месяцев обращало на себя внимание то, что, несмотря на одинаковую терапию и одинаково хороший ответ на лечение по частоте приступов, в группе «Б» был более высокий процент детей с трудностями в обучении и поведенческими нарушениями, чем у детей с классической роландической эпилепсией (45,5% против 7,8%). Таким образом, указывают авторы, атипичная роландическая эпилепсия сопряжена с большим процентом расстройств поведения и обучаемости.

C.D. Ferrie et al. [14] отметили тесную связь между доброкачественной затылочной эпилепсией – синдромом Панайотопулоса и роландической эпилепсией, показывая возможную связь этих синдромов между собой через механизм созревания коры больших полушарий головного мозга, на что в свое время указывал H. Doose [9].

S. Lundberg and O. Eeg-Olofson [23] обследовали 38 детей в возрасте от 6 до 14 лет. У 33% детей при проведении магниторезонансной томографии (МРТ) была выявлена патология гиппокампов, у 28% – объемная асимметрия полушарий, у 17% усиление сигнала по T2 взвешенным изображениям (от подкорковых образований). Область гиппокампов была обследована путем проведения протонно-резонансной спектроскопии, по результатам которой у пациентов, страдающих роландической эпилепсией, отмечалось значимое нарушение функции гиппокампов по сравнению с контрольной группой. Данное

исследование в очередной раз подтвердило большое количество аномалий у детей, страдающих роландической эпилепсией, что в свою очередь оспаривает концепцию доброкачественности роландической эпилепсии. Авторы высказали предположение о влиянии факторов созревания нервной системы, которые возможно могут быть нормализованы.

В 2006 г. Gobbi et al. [17] дополнили ряд сомневаемых в доброкачественности характеристик роландической эпилепсии, отмечая, что в большинстве случаев имеется стабильный или преходящий нейрофизиологический дефицит, который может повлиять на адаптивные возможности. Авторы продемонстрировали возможную связь между когнитивной дисфункцией и определенным увеличением интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ медленноволнового сна, отмечая, что возраст начала а также продолжительность атипичных ЭЭГ-паттернов во сне может коррелировать с перманентными когнитивными дисфункциями. Исходя из нейробиологического подхода, проблема идиопатической роландической эпилепсии может основываться на возрастзависимой наследственной предрасположенности к фокальным приступам и пик-волновым разрядам, как к проявлению кортикальной гипервозбудимости, не связанной с органическим поражением головного мозга. Вовлеченность определенного участка кортекса может зависеть от стадии созревания головного мозга, что совпадает с воззрениями H. Doose [9].

M.N. Metz-Lutz and M. Filippini [25] сделали попытку связать нейропсихологический дефицит у детей, страдающих роландической эпилепсией, и синдромом Ландау – Клеффнера с фокальной эпилептиформной активностью при доброкачественной фокальной эпилепсии детства. Ими был проведен обзор обширной когорты детей, страдающих доброкачественной эпилепсией детства, с центротемпоральными спайками на ЭЭГ и нескольких случаев синдрома продолженных пик-волновых комплексов во время медленноволнового сна. Впервые отделены преходящие нейропсихологические нарушения, часто наблюдаемые при роландической эпилепсии, от более стойких и более специфичных нейропсихологических нарушений при синдроме ESES. Был выявлен ряд специфичных нарушений поглощения глюкозы (согласно позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиоактивно меченой глюкозой) в виде увеличения поглощения глюкозы в зонах коры, ассоциированных с эпилептическим фокусом пик-волновых разрядов.

J. Nikolai et al. [29] в 2006 г. провели анализ воздействия субклинических разрядов во время сна у детей, страдающих роландической эпилепсией, на поведенческую и когнитивную сферы. Было показано, что атипичное течение приступов связано с нарушением поведения, задержкой развития речи и трудностью в обучаемости. Был сделан вывод о необходимости терапии ночных разрядов на ЭЭГ для

улучшения когнитивной и поведенческой сферы независимо от наличия или отсутствия эпилептических приступов.

A. Datta et al. [6] оценили развитие клинической картины и исхода 126 детей с типичными и атипичными признаками роландической эпилепсии. Исходя из клинических проявлений было выделено 2 группы детей. В группу «А» вошли дети с признаками атипичной роландической эпилепсии (66 детей, 52%), в группу «Б» вошли 60 (48%) детей с типичными формами. К атипичным формам были отнесены коморбидные расстройства в виде дефицита внимания и гиперактивности, поведенческие нарушения. Авторы не отметили достоверных различий в группах по времени разрешения приступов (в среднем на достижение ремиссии уходило 2 года). Также не отмечено значимых различий в степени нейропсихологического дефицита при катamnестическом наблюдении в обеих группах.

J. Nicolai et al. [30] провели анализ клинической картины и ЭЭГ 28 детей. Каждому ребенку был проведен 24-часовой ЭЭГ мониторинг для анализа частоты спайков, наличия критериев атипичности, и наличия «недипольных спайков». Анализ ЭЭГ проводился отдельно для участков бодрствования, первого часа сна и всего сна (за вычетом первого часа сна). Авторы выделили несколько характеристик ЭЭГ – интермиттирующий фокус медленных волн в бодрствовании; большое количество спайков на первом часу сна; множественные асинхронные билатеральные спайк-волны на протяжении первого часа сна; наличие спайк-волн на протяжении сна, начиная со второго часа. На основании данного исследования был сделан вывод о достоверной корреляции вышеописанных ЭЭГ-нарушений и нарушения обучаемости.

S. Vulgheroni et al. [3] в 2004 г., проанализировав группу, состоящую из 24 детей 7–12 лет страдающих роландической эпилепсией в сравнении со здоровыми детьми того же возраста, пола и типа обучения, сделали вывод о том, что интериктальная фокальная пик-волновая активность может индуцировать реорганизацию центра речи (переход его в интактную гемисферу), одновременно с тем фактом, что мультифокальные разряды влияют на нарушение речи более выраженным образом за счет широко распространенного перевозбуждения коры головного мозга.

U. Kramer [20] впервые сделал предположение об объединении атипичных форм роландической эпилепсии в некий континуум с общим генетическим механизмом патогенеза. В него автор включил собственно доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками, электрический эпилептический статус в фазу медленноволнового сна (ESES), синдром Ландау – Клеффнера, атипичные формы роландической эпилепсии. Автор разделил нозологические формы на основании когнитивного статуса на доброкачественные и злокачественные формы.

В обширном обзоре 2009 г. N. Fejerman [13] помимо подтверждения тезиса о несостоятельности утверждения о «доброкачественности» роландической эпилепсии (основанном на большом количестве публикаций, в которых описывается нейрофизиологический дефицит пациентов, страдающих роландической эпилепсией) описывает признаки, отличающие атипичную роландическую эпилепсию. Такими признаками автор предлагает считать дневные приступы, постприступный парез Тодда, длительные (вплоть до эпилептического статуса) приступы, ранний дебют приступов, а также ЭЭГ-параметры – атипичная морфология спайков, необычная их локализация, измененный фон записи. Также в данном обзоре автор делает попытку разделить атипичную эволюцию доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками и спектр роландических нарушений, включающий в себя, как было указано выше, атипичную роландическую эпилепсию, синдром Ландау – Клеффнера и электрический эпилептический статус в фазу медленноволнового сна (ESES). При этом отдельно отмечается, что все эти синдромы, по-видимому, имеют общую генетическую природу.

В 2010 г. коллектив авторов во главе с С. Reutlinger [32] выделили возможный ген, ответственный за развитие расстройств роландического спектра – GRIN2A. Данный ген кодирует альфа-2 субъединицу нейронного NMDA-рецептора.

T. Deonna and E. Roulet-Perez [8] указали на возможность развития аутистиподобных расстройств у детей, страдающих синдромом Ландау – Клеффнера. Расстройство аутистического спектра рассматриваются авторами как часть спектра поведенческих и когнитивных нарушений в структуре идиопатической фокальной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками. Отмечается, что тяжесть и выраженность данных нарушений коррелирует с локализацией и распространенностью эпилептических разрядов (роландических спайков). Также авторы обратили внимание, на тот факт, что локализация спайков в перисильвиарной области имеет менее выраженные последствия на когнитивную и поведенческую сферы, нежели разряды вне перисильвиарной области.

C. Monjauze et al. [27] в 2011 г. продемонстрировали значимые нарушения речевых навыков у 13 детей, имевших в анамнезе роландическую эпилепсию по сравнению с 13 здоровыми детьми того же возраста. Больные показали значимо более высокий уровень нейропсихологических нарушений (согласно объективному осмотру и исследованию событийно-зависимых вызванных потенциалов). На основании этих данных авторами был сделан вывод о том, что роландическая эпилепсия имеет долгосрочные и стойкие последствия, влияющие на созревание головного мозга и развитие речи.

E. Tovia et al. [35] на основании анализа 196 пациентов, страдающих доброкачественной эпилепсией детства, с центротемпоральными спайками сделали

вывод о том, что атипичные формы роландической эпилепсии (включая синдром ESES (2%), синдром Ландау – Клеффнера 1,5%) достаточной редки, однако коморбидные состояния (синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и специфический когнитивный дефицит) встречаются очень часто (31% при СДВГ и 43% когнитивные нарушения).

В 2012 г. S. Ibanez Mico et al. [26] провели катамнестический анамнез 60 пациентов, страдающих роландической эпилепсией. Все пациенты, как и в более ранних работах, были разделены на две группы исходя из наличия или отсутствия атипичных признаков. К атипичным признакам были отнесены возраст дебюта ранее 4 лет жизни, дневные приступы и атипичные разряды на ЭЭГ. В обеих группах прогноз был благоприятным (в противоречие ранним публикациям) – 58% в группе, страдающих типичной роландической эпилепсией и 62,1% в группе, страдающих атипичной роландической эпилепсией.

MH Tsai et al. [36] на основании анализа 31 пробанда страдающих различными нозологическими формами роландического спектра (ESES, синдром Ландау – Клеффнера, атипичная доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками) и членов их семей подтверждает ранее выдвинутую гипотезу о генетическом характере проблемы, а также достоверном генетическом родстве данных форм (доброкачественной эпилепсии детства и спектра афазии-эпилепсии).

A.N. Datta et al. [7] на основании анализа 27 детей с центротемпоральными спайками на ЭЭГ, по сравнению с 19 здоровыми детьми, провели корреляцию между латерализацией речевого центра (праворукое, леворукие, дети с амбидекстрией) и степенью речевого дефицита. Был сделан вывод о лучшем прогнозе у детей с праворукостью или амбидекстрией по сравнению с леворукостью, по-видимому, за счет лучшей реорганизации речевых нейронных сетей.

В 2013 г. в журнале *Nature Genetics* был опубликован ряд статей, описывающий связь рассматриваемых нарушений с мутациями в гене GRIN2A. Так, J.R. Lemke et al. [21] объединили доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками, атипичную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ, синдром Ландау – Клеффнера и эпилептическую энцефалопатию с продолженной пик-волновой активностью в фазу медленноволнового сна общими нарушениями в определенном гене (GRIN2A, кодирующим альфа2 субъединицу NMDA рецептора).

G.L. Carvill et al. [5], проанализировав 519 пробандов с мутацией в данном гене, выявили достоверно более высокую частоту встречаемости элементов спектра афазии-эпилепсии и отделили данный спектр от других эпилептических энцефалопатий, и предложили включить определение мутаций в гене GRIN2A в стандарт обследования при диагностике нарушений роландического спектра. К такому же выводу пришел Lesca с соавторами [22].

В 2015 г. M. Fillipini et al. [15] показали, что наличие паттерна продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна имеют менее выраженные последствия на когнитивную и поведенческую сферы по сравнению с нарушениями в REM-фазу сна (видимо вследствие значимого нарушения процессов пластичности процессов реорганизации мозга), на основании чего был сделан вывод о необходимости как можно более раннего начала диагностики (проведения длительных ЭЭГ-мониторингов с записью ночного сна) и терапии таких пациентов для предотвращения необратимых нарушений.

Таким образом, тезис о благоприятном течении доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ (роландической) в настоящее время поставлен под сомнение, учитывая тот факт, что большинство публикаций указывают на нейрофизиологический дефицит у таких пациентов.

Мы выделяем термин «атипичная роландическая эпилепсия», как уже сложившийся в мировой литературе и включающий в себя такие признаки атипичности, как ранний дебют приступов (до 4 лет), наличие дневных приступов, длительность приступов (более 30 мин), со склонностью к формированию статуса, изменения при проведении нейровизуализационных исследований (как морфологических – КТ, МРТ – так и функциональных – ПЭТ), нарушение когнитивной и/или поведенческой сферы (в том числе СДВГ), нарушения моторного развития, а также психоречевого развития, атипичные проявления на ЭЭГ (необычная локализация роландических спайков, их генерализация, наличие «ЗГГ абсансоподобных пробегов»).

Также можно выделить спектр нарушений объединенных общей генетической основой (мутации в гене GRIN2A, кодирующем альфа2 субъединицу NMDA-рецептора нейронов) и включающий в себя собственно доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками (роландическую), атипичную роландическую эпилепсию (атипичную доброкачественную фокальную эпилепсию детства), приобретенную эпилептическую афазию (синдром Ландау – Клеффнера), эпилептическую энцефалопатию с формированием эпилептического статуса в фазу медленноволнового сна (ESES).

Мы также предлагаем термин «атипичный роландический синдром» для описания рассматриваемых состояний как наиболее полно отражающий данную проблему, учитывая наличие в рассматриваемом комплексе синдромов как пароксизмальных, так и непароксизмальных нарушений.

Также предлагаем диагностировать «атипичный роландический синдром» при сочетании хотя бы одного из вышеописанных признаков (ранний дебют, дневные приступы, нарушение развития речи и/или моторных навыков, нарушение когнитивной или психической сферы, атипичных изменений ЭЭГ («абсансоподобные паттерны») и роландических спайков на ЭЭГ.

Дискутабельным остается вопрос первичности органического поражения головного мозга, врожденного нарушения созревания коры головного мозга и формирования роландических спайков. Для решения этого вопроса, в том числе, необходимо вносить наблюдаемых пациентов, страдающих атипичной роландической эпилепсией, в специализированную базу данных [1].

Литература

- Ханкевич, Ю.Р. Предпосылки создания автоматизированной информационной системы «паспорт здоровья спортсмена» с поддержкой базы данных / Ю.Р. Ханкевич [и др.] // Акт. пробл. физ. и спец. под-ки силовых структур. – 2016. – № 1. – С. 144–149.
- Aicardi, J. Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes / J. Aicardi // *Epileptic Disord.* – 2000. – 2 Suppl. 1. – P. 5–9.
- Bulgheroni, S. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / S. Bulgheroni // *Epilepsy Research.* – 2008. – Vol. 79 (1). – P. 31–38.
- Caraballo, R.A. Particular Type of Epilepsy in Children with Congenital Hemiparesis Associated with Unilateral Polymicrogyria / R.A. Caraballo [et al.] // *Epilepsia.* – 1999. – Vol. 40 (7). – P. 865–871.
- Carvill, G.L. GRIN2A mutations cause epilepsy–aphasia spectrum disorders / G.L. Carvill [et al.] // *Nature Genetics – Springer Nature.* – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 1073–1076.
- Datta, A. Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes: Typical and Atypical Variants / A. Datta [et al.] // *Pediatric Neurology.* – 2007. – Vol. 36 (3). – P. 141–145.
- Datta, A. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes / A. Datta [et al.] // *Epilepsia.* 2013. – Vol. 54 (3). – P. 487–494.
- Deonna, T. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau–Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: The continuing debate / T. Deonna, E. Roulet-Perez // *Brain and Development.* – 2010. – Vol. 32 (9). – P. 74–752.
- Doose, H. A genetically determined basic mechanism in benign partial epilepsies and related non–convulsive conditions / H. Doose, W.K. Baier // *Epilepsy Res. Suppl.* – 1991. – Vol. 4 – P. 113–118.
- Doose, H. Atypical «Benign» Partial Epilepsy of Childhood or Pseudo-Lennox Syndrome. Part II: Family Study / H. Doose // *Neuropediatrics.* – 2001. – Vol. 31 – 32 (1). – P. 9–13.
- Doose, H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin / H. Doose // *European Journal of Pediatrics.* – 1989. – Vol. 149 (3). – P. 210–215.
- Fejerman, N. Atypical Evolutions of Benign Localization–Related Epilepsies in Children: Are They Predictable? / N. Fejerman [et al.] // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41 (4). – P. 380–P390.
- Fejerman, N. Atypical rolandic epilepsy / N. Fejerman // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50 – P. 9–12.
- Ferrie, C.D. Atypical evolution of Panayiotopoulos syndrome: a case report / CD Ferrie [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2002. – Vol. 4 (1). – P. 35–42.
- Filippini, M. Comparing cortical auditory processing in children with typical and atypical benign epilepsy with centrotemporal spikes: electrophysiological evidence of the role of non-rapid eye movement sleep abnormalities / M. Filippini [et al.] // *Epilepsia.* – 2015. – Vol 25, 56 (5). – P. 726–734.
- Galanopoulou, A.S. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep / A.S. Galanopoulou [et al.] // *Brain and Development.* – 2000. – Vol. 22 (5). – P. 279–295.
- Gobbi, G. The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling / G. Gobbi [et al.] // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47, s. 2. – P. 62–66.
- Hahn, A. Atypical benign partial epilepsy/pseudo-Lennox syndrome / A. Hahn // *Epileptic Disord.* – 2000. – Vol. 2, s. 1. – P. 11–17.
- Holmes, G.L. Clinical Spectrum of Benign Focal Epilepsies of Childhood / G.L. Holmes // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41 (8). – P. 1051–1052.
- Kramer, U. Atypical Presentations of Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Review / U. Kramer // *Journal of Child Neurology.* – 2008. – Vol. 23 (7). – P.785–790.
- Lemke, J.R. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes / J.R. Lemke [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 1067–1072.
- Lesca, G. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction / G. Lesca [et al.] // *Nature Genetics.* – 2013. – Vol. 11, 45 (9). – P. 1061–1066.
- Lundberg, S. Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification / S. Lundberg, O. Eeg-Olofsson // *European Journal of Paediatric Neurology.* – 2003. – Vol. 7 (5). – P. 239–241.
- Massa, R. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy / R. Massa [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 25. (6). – P. 1071–1079.
- Metz-Lutz, M-N. Neuropsychological Findings in Rolandic Epilepsy and Landau – Kleffner Syndrome / M-N. Metz-Lutz and M. Filippini // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47, – s. 2. – P. 71–75.
- Micó, S.I. Rolandic epilepsy clinical variants and their influence on the prognosis / S.I. Mico [et al.] // *Neurolog a.* – 2012. – Vol. 27 (4). – P. 212–215.
- Monjauze, C. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS / C. Monjauze [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52 (8). – P. 79–83.
- Mukhin, K.Iu. Diagnostic criteria of atypical benign partial epilepsy syndrome in childhood / K.Iu. Mukhin [et al.] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* – 2001. – Vol. 101 (1). – P. 13–21.
- Nicolai, J. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. / J. Nicolai [et al.] // *Epilepsy & Behavior.* – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 56–70.
- Nicolai, J. EEG Characteristics Related to Educational Impairments in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes / J. Nicolai [et al.] // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48 (11). – P. 2093–2100.
- Petersen, J. Atypical EEG abnormalities in children with benign partial (Rolandic) epilepsy / J Petersen [et al.] // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* – 1983. – Vol. 94. – P. 57–62.
- Reutlinger, C. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region / C. Reutlinger [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51 (9). – P. 1870–1873.
- Saint-Martin, A.D. Cognitive consequences of Rolandic Epilepsy / AD Saint-Martin [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2001. – Spec № 2. – P. 159–165.
- Scheffer, I.E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58. – P. 512–521.
- Tovia, E. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / E. Tovia [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 21. – 52 (8). – P. 1483–1488.
- Tsai, M-H. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum / M-H Tsai [et al.] // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 280–287.

37. Verrotti, A. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. / A Verrotti [et al.] // Pediatric Neurology – 2002. – Vol. 26 (1). – P. 26–29.
38. Wirrell, E.C. Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes / EC Wirell // Epilepsia. – 1998. – Vol. 39, s4. – P. 32–41.
39. Wirrell, E.C. Benign Rolandic Epilepsy: Atypical Features Are Very Common / E.C. Wirell [et al.] // Journal of Child Neurology. – 1995. – Vol. 10 (6). – P. 455–458.

A.G. Sofronov, D.E. Zaytsev, N.A. Titov, I.D. Zaytsev

Atypical rolandic epilepsy spectrum and related conditions

Abstract. *In the last decade, a sufficient amount of data has accumulated that testifies to the ambiguity of the assertion about the «benignity» of benign childhood epilepsy with centro-temporal commissures («Rolandic»). More and more researchers are providing evidence of cognitive impairment associated with age-dependent epilepsy. A literature review is given on this problem, the main trends and main criteria the diagnosis of typical and atypical age-dependent epilepsy with centro-temporal commissures on the electroencephalogram are considered. It has been established that the main criteria for the atypical nature of age-dependent epilepsy include such signs as the intermittent focus of slow waves, multiple asynchronous peak waves, long peak wave clusters, generalized 3 Hz «absence-like» runs, the relationship of interictal paroxysms with negative or positive myoclonus, and abundance interictal finds during wakefulness and sleep. A continuum of conditions associated with the condition under consideration is highlighted, which includes a number of conditions from relatively favorable to severe and disabling. We have singled out the term «atypical rolandic epilepsy», which has already taken shape in the world literature and includes such signs of atypicality as: early debut of seizures (up to 4 years), the presence of daytime seizures, duration of seizures (more than 30 minutes), with a tendency to form status, changes in neuroimaging studies (both morphological – computed and magnetic resonance imaging – and functional – positron emission tomography), impaired cognitive and / or behavioral sphere (including Indra attention deficit hyperactivity disorder), disorders of motor development as well as the mental and speech development, atypical manifestations in the electroencephalogram (unusual localization rolandic spikes, their generalization, the presence of «3Hz absansopodobnyh runs»).*

Key words: *age-dependent epilepsy, Landau – Kleffner syndrome, atypical rolandic epilepsy, rolandic epilepsy, cognitive impairment, electroencephalogram, long-term electroencephalographic monitoring, cognitive disintegration.*

Контактный телефон: +7-952-381-57-81, e-mail: titov_na@mail.ru

А.В. Стешов¹, Н.В. Зрянина¹, А.Г. Яковлев²,
П.Р. Гильванов¹, Ю.П. Кузьмин¹

Опыт применения информационно-коммуникативной технологии в овладении медицинскими знаниями на основе интеллект-карт

¹Военно-космическая академия им. А.Ф. Можайского, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается информационно-коммуникативная технология проведения занятий с использованием интеллект-карт, соответствующая требованиям современной субъект-субъектной парадигмы образования, которая обязывает руководствоваться принципом коммуникативности. Данный принцип предполагает значительные изменения в организации процесса взаимодействия преподавателя и обучающихся на учебных занятиях. Такую технологию проведения занятия характеризуют следующие параметры: речемыслительная активность, функциональность, эвристичность, мотивированность действий, поиск личностного смысла в работе обучающихся на занятии. Для реализации этих параметров в образовательном процессе в Военно-космической академии им. А.Ф. Можайского и в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова использованы возможности интеллект-карт как инструмента информационно-коммуникативной технологии. Инновационность последней заключается в том, что образовательный процесс строится на активной работе обучающихся как в ходе занятия, так и при организации их самостоятельной работы, позволяет им эффективно усваивать учебную информацию и в последующем применять ее в практической деятельности. В исследовании отражен опыт и дано описание эффективной образовательной методики с использованием интеллект-карт при проведении лекций, занятий практической направленности, самостоятельной работы обучающихся и выполнения ими научно-исследовательских работ. В качестве наглядного примера приводится одна из разработанных интеллект-карт с описанием методического обеспечения занятия по изучению мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья военнослужащих.

Ключевые слова: информационно-коммуникативная технология, интеллект-карта, методическое обеспечение занятия, учебная деятельность обучающихся, структурирование информации, опыт применения, охрана здоровья военнослужащих.

Введение. В настоящее время в целях улучшения качества образования в России большое внимание уделяется разработке новых подходов и методических решений в области преподавания. В соответствии с государственным профессиональным стандартом «Педагог профессионального обучения, профессионального образования и дополнительного профессионального образования», утвержденным Приказом Минтруда России от 08.09.2015 г. № 608н, к уровню подготовки преподавателя предъявляются конкретные требования, в том числе умение разрабатывать и «применять информационно-коммуникативные технологии».

Технология создания и использования интеллект-карт разработана Тони и Барри Бьюзенами [3]. Согласно их оригинальной методике, понятия (определения, ключевые слова), раскрывающие центральное понятие (эмфазу), располагаются в виде радиально расходящихся линий, или «ветвей первого порядка». Для удобства ориентирования ветвям присваивается порядок в зависимости от того, на каком «уровне» они находятся относительно эмфазы. За ветвями «первого порядка» следуют «ветви второго порядка»,

которые детализируют и раскрывают предыдущие понятия. Такая структура позволяет довольно удобно ориентироваться по интеллект-карте и отслеживать «корни» идей.

Авторы технологии использования интеллект-карт рекомендуют при их создании использовать различные цвета для ветвей, уменьшать шрифт надписей и толщину ветвей по мере удаления от эмфазы, заменять словосочетания и предложения емкими (ключевыми) словами или понятными символами (значками), размещая их над соответствующими линиями, использовать стрелки при необходимости показать связи между элементами карты.

Еще одной особенностью интеллект-карт является сопровождение понятий визуальными изображениями, которые создают ассоциацию, облегчающую в последующем процесс воспроизведения новой информации [2].

Цель исследования. Изучить возможности применения интеллект-карт в информационно-коммуникативной технологии преподавания и разработать соответствующее данной технологии методическое обеспечение занятий медицинской направленности.

Материалы и методы. Анализировались традиционный подход изучения учебных дисциплин, существующий опыт применения современных образовательных технологий [1, 2, 7], имеющиеся учебно-методические материалы по дисциплинам «Гигиена труда», «Радиационная, химическая и биологическая защита» (раздел «Основы медицинского обеспечения»), «Управление боевым, тыловым и медицинским обеспечением применения воинских частей и соединений Космических войск», «Организация всестороннего обеспечения применения воинских частей и соединений ракетно-космической обороны», преподаваемых различным категориям обучающихся в Военно-космической академии им. А.Ф. Можайского и в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Результаты и их обсуждение. Выявлено минимальное соответствие традиционной формы обучения принципу коммуникативности в образовании, выдвинутому Е.Н. Пассовым [8]. В частности, параметр речемыслительной активности, то есть постоянной включенности обучающихся в решение познавательных задач в процессе взаимодействия между собой на занятии, почти не проявляется. Не соблюдается параметр эвристичности, то есть организации подачи учебного материала и процесса его усвоения, исключающей произвольное заучивание и воспроизведение содержания учебников. Зачастую мало кто из обучающихся способен аргументировать свою точку зрения и показать осмысленное понимание учебного материала. Параметр мотивированности деятельности обучающихся на занятии, стремление к успеху и конкретному образовательному результату не обеспечивается. Меры определения достигнутого образовательного результата, такие как границы познания, дескрипторы, оценочные шкалы, поощрительные баллы и другой инструментарий оценивания успехов, практически отсутствуют. Чаще всего используются традиционные академические оценки, выставляемые в журнал учета учебных занятий и самостоятельной работы. Параметр личностного смысла знаний и умений при отсутствии детально разработанного оценочного фонда не достигается, так как обучающихся трудно включить в работу. Основная масса обучающихся находится на занятии в пассивном состоянии, лишь некоторые проявляют интерес к овладению знаниями. Параметр функциональности, то есть наличие речевых функций (лидера общения, генератора идей, прагматика, критика и др.), который необходим для проведения интерактивных форм, также не реализовывается. Понимание интерактивных форм занятий у преподавателей и обучающихся остается неопределенным, так как перечня таких форм занятий в руководящих документах нет. Если перечисленные параметры информационно-коммуникативной технологии не применяются в учебной деятельности обучающихся, то реализовать современную субъект-субъектную парадигму в образовании не представляется возможным [9]. В условиях прежней субъект-объектной

парадигмы образования информация, поступающая от преподавателя как от ведущего субъекта образовательного процесса обучающимся, должным образом не осмысливается, не адаптируется, не закрепляется в памяти, что затрудняет ее дальнейшее использование в практической деятельности. Для включения перечисленных параметров коммуникативности в образовательный процесс нами использованы возможности интеллект-карт.

Одним из эффективных приложений интеллект-карт является их использование в лекционной деятельности. Опыт подготовки и проведения таких лекций имеется в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с обучающимися факультета дополнительного профессионального образования у врачей медико-профилактического профиля [10].

В начале занятия каждому обучающемуся выдается лист незаполненного исходного макета интеллект-карты, который используется ими в качестве альтернативы традиционному линейному конспектированию. Обычный конспект малоэффективен для запоминания и анализа учебного материала, так как не позволяет структурировать информацию, выделять взаимосвязь между основными понятиями, находить ключевые (значимые) слова.

Преподаватель высвечивает пустой макет интеллект-карты на экране и по мере изложения учебного материала управляет его наполнением: терминами, понятиями, условными обозначениями, рисунками, аббревиатурами и другими составными элементами, раскрывающими учебный вопрос.

Благодаря такой методике преподаватель не привязан к полному тексту своей лекции, свободно и в оригинальной форме излагает учебный материал, уделяя больше внимания педагогическому общению с обучающимися, постоянно удерживая их внимание, улучшая восприятие новой учебной информации в связях понятий и графики.

В качестве содержательно-структурной основы лекции интеллект-карта позволяет преподавателю обеспечить идеальный баланс между импровизированной речью и хорошо структурированной презентацией при соблюдении временных рамок лекции. Используя эту методику, можно эффективно трансформировать научный материал в дидактический, вносить в него коррективы с целью обновления информации. Хорошие мнемонические качества интеллект-карты позволяют быстро восстановить в памяти содержание лекции.

Опыт принципиально новой организации самостоятельной работы обучающегося и выполнения научной исследовательской работы с использованием интеллект-карт описан курсантом III факультета Военно-космической академии им. А.Ф. Можайского Н.С. Писаревым [4], который успешно применил их при изучении тактико-специальной дисциплины «Радиационная, химическая и биологическая защита» (раздел «Основы медицинского обеспечения»). Тема его военно-научной работы – «Опыт применения

инновационной технологии в изучении учебной дисциплины на основе интеллект-карт». Цель научного исследования заключалась в изучении использования современной образовательной технологии для организации самостоятельной работы с последующей разработкой рекомендаций обучающимся по применению интеллект-карт. Актуальность исследования обусловлена часто возникающей у обучающихся проблемой в виде дефицита времени при организации самостоятельной подготовки и значительного объема изучаемой информации, порой специфического (медицинского) характера, что затрудняет усвоение учебной информации [6]. При выполнении исследования была проанализирована традиционная методика изучения учебной дисциплины и приобретен опыт применения современной образовательной технологии с использованием интеллект-карт. Представление учебного материала в виде интеллект-карты позволило эффективно спланировать и организовать самостоятельную работу, сэкономить время на конспектировании, облегчить запоминание. Представление текстовой информации графически в виде интеллект-карт позволило разобраться в содержании изучаемого учебного материала, выделить составные элементы, ключевые слова, основные и второстепенные связи между основными понятиями, оптимально структурировать имеющуюся информацию, что в результате способствовало повышению эффективности самостоятельной подготовки.

Рассмотрим опыт применения интеллект-карт при проведении занятий практической направленности (семинаров).

В Военно-космической академии им. А.Ф. Можайского с различными категориями обучающихся при изучении дисциплин, включающих в себя раздел «Основы медицинского обеспечения Вооруженных сил Российской Федерации», проводится семинарское занятие «Деятельность должностных лиц подразделения по охране здоровья военнослужащих» по частной методике, основанной на информационно-коммуникативной технологии с использованием интеллект-карт [5]. В соответствии с 75 статьей Устава внутренней службы Вооруженных сил Российской Федерации (УВС ВС РФ) за медицинское обслуживание личного состава в мирное и военное время отвечает командир подразделения. Забота о сохранении и укреплении здоровья военнослужащих является его неотъемлемой обязанностью. Перед преподавателем стоит непростая задача – за несколько часов занятий помочь обучающимся осмыслить содержание мероприятий медицинского обеспечения и свою роль в качестве командиров подразделений в их осуществлении, научить их организовывать и проводить эффективные мероприятия, направленные на охрану здоровья личного состава. Для решения этой учебной задачи были разработаны и использованы интеллект-карты. Для их построения использовался компьютер с программным обеспечением (MS Windows, MS Office); компьютерная программа iMindMap; справочная и

учебная литература; руководящие документы, регламентирующие работу должностных лиц подразделения по охране здоровья военнослужащих, основным из которых является УВС ВС РФ, ссылки на статьи которого приводятся на интеллект-картах.

На занятии обучающиеся обеспечиваются необходимым раздаточным материалом, который подготовлен преподавателем заранее и представляет собой листы незаполненного макета интеллект-карты формата А-4 для разработки содержания мероприятий по оздоровлению военнослужащих, который также высвечивается преподавателем на экране и наполняется в ходе занятия.

В соответствии с 336 статьей УВС ВС РФ охрана здоровья военнослужащих достигается проведением командирами (начальниками) мероприятий по оздоровлению условий службы и быта, основные направления которых преподаватель просит перечислить, обращаясь ко всем обучающимся.

По мере воспроизведения ими положений 338 статьи УВС ВС РФ на макете интеллект-карты появляются основные направления деятельности командиров (начальников) в виде ветвей первого порядка и кратких надписей (ключевых слов) над ними (рис.): «соблюдение санитарных норм», «выполнение распорядка дня», «регламент служебного времени», «предупреждение гибели и травматизма», «экологическая безопасность», «доведение норм довольствия», «снижение заболеваемости».

Далее ветви последующих порядков могут заполняться как в составе всей учебной группы под руководством преподавателя, так и в составе микрогрупп по несколько человек в зависимости от общего количества обучающихся и временных рамок занятия.

Так, например, для более детального разбора мероприятий, включающих «соблюдение санитарных норм», обучающихся целесообразно распределить на микрогруппы по количеству ветвей второго порядка. Каждой из этих групп предлагается найти статьи УВС ВС РФ, содержащие санитарные правила и нормы в отношении организации размещения, питания, водоснабжения, вещевого обеспечения, банно-прачечного обслуживания, личной и общественной гигиены. Важность изучения этого вопроса обусловлена тем, что контроль за соблюдением санитарных правил и норм, выполнение которых является залогом здоровья личного состава, возложен на командиров подразделений.

После завершения работы над этим заданием начинается разбор и обсуждение со всеми обучающимися полученных результатов, правильные из которых преподаватель отображает для всех на интеллект-карте, расположенной на экране.

При рассмотрении учебного материала и создании интеллект-карты в составе всей учебной группы поддерживается свобода высказываний, правильные ответы поощряются выставлением баллов, что стимулирует познавательную активность обучающихся. Преподаватель может приводить выдержки из руко-

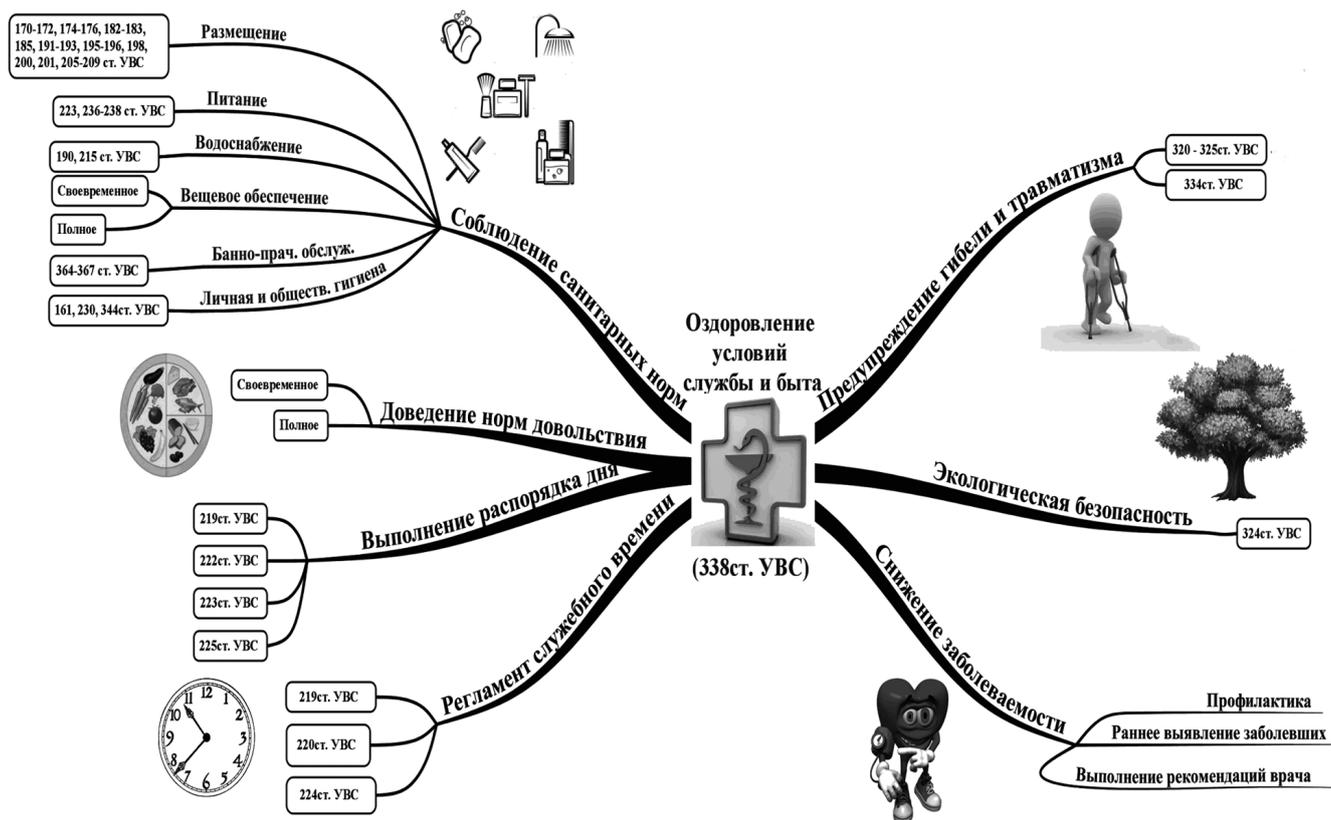


Рис. Основные направления деятельности командиров (начальников) по оздоровлению условий службы и быта военнослужащих

водящих документов и учебных пособий, задавать обучающимся наводящие вопросы, направляя процесс осмысления данных понятий в нужное направление.

В конце занятия преподаватель высвечивает на экране заполненную (полную) версию интеллект-карты «Основные направления деятельности командиров (начальников) по оздоровлению условий службы и быта военнослужащих» (уровень ветвей 1–3-го порядка), которая охватывает весь объем изучаемой темы. У каждого обучающегося остается заполненная интеллект-карта, отражающая целостное представление о мероприятиях, проводимых в ВС РФ по охране здоровья военнослужащих и затрагивающих все сферы жизни и деятельности военнослужащих.

Для текущего контроля успеваемости на семинарском занятии по представленной методике с помощью интеллект-карты предлагается использовать рейтинговую систему оценки качества учебной работы обучающихся, так как она позволяет повышать активность обучающихся, придает процессу обучения состоятельность, является отражением дифференцированного подхода к каждому обучающемуся.

Все ответы на вопросы преподавателя, дополнения в ходе всего занятия оцениваются преподавателем в баллах.

Проведение семинарского занятия по разработанной методике с использованием интеллект-карт

позволяет сделать преподавание интерактивным, а занятие – более интересным, повысить интенсивность процесса личного осмысления обучающимися учебного материала, развивает у них навыки самостоятельного поиска и анализа учебной и научной информации, умение активно участвовать в дискуссии, делать выводы, аргументированно излагать и отстаивать свое мнение, эффективно работать в микрогруппах.

Заключение. Разработанные интеллект-карты позволили создать частную методику проведения лекционных и практических занятий с различными категориями обучающихся, соответствующую параметрам современной информационно-коммуникативной технологии в образовательной деятельности.

Предлагаемая методика проведения занятий с помощью интеллект-карт обладает многочисленными преимуществами по сравнению с традиционной формой обучения. С ее помощью при изучении и оформлении учебного материала достигаются экономия времени на записывание и прочтение слов (от 50 до 90%); экономия времени на поиск ключевых слов (более 90%); высокая концентрация внимания на ключевых словах, которые в интеллект-карте связаны между собой в единую целостную систему изучаемого предмета; облегчение запоминания и более глубокое

понимание учебной информации; активизация процесса мышления; эффективное структурирование информации. Процесс создания преподавателем интеллект-карты для методического обеспечения занятия позволяет разобраться в сути изучаемой темы и учебного вопроса, выделить основные и второстепенные связи, а в ходе занятия управлять и структурировать информационный поток.

Таким образом, интеллект-карты являются универсальным инструментом информационно-коммуникативной технологии в образовании и позволяют повысить качество педагогической деятельности. Они могут успешно применяться различными категориями обучающихся (по программам специалитета, магистратуры и дополнительной профессиональной образовательной программе повышения квалификации). Использование интеллект-карт эффективно как в преподавании (в лекторской деятельности, при проведении занятий практической направленности), так и при организации самостоятельной работы обучающихся, при подготовке выступлений с докладами на конференциях, при проведении научных дискуссий, семинарских занятий, выполнении научно-исследовательских работ.

Литература

1. Ачкасов, Н.Б. Современные технологии обучения: учебное пособие / Н.Б. Ачкасов [и др.]. – СПб.: ВКА им. А.Ф. Можайского, 2009. – 234 с.
2. Бехтерев, С.П. Майнд-менеджмент: решение бизнес-задач с помощью интеллект-карт / С.П. Бехтерев. – М.: Альпина Паблишерз, 2009. – 308 с.
3. Бьюзен, Т. Супер-мышление / Т. Бьюзен, Б. Бьюзен. – Минск: Попурри, 2003. – 304 с.
4. Зрянина, Н.В. Применение интеллект-карт в изучении тактико-специальной учебной дисциплины «Радиационная, химическая и биологическая защита» / Н.В. Зрянина, Н.С. Писарев // Сборник докл. конф. воен.-науч. общества. – СПб.: ВКА, 2017. – С. 527–533.
5. Зрянина, Н.В. Методика проведения занятий практической направленности с помощью интеллект-карт / Н.В. Зрянина, А.В. Стешов, А.Г. Яковлев // Тр. Воен.-косм. акад. – 2017. – Вып. 657. – С. 162–169.
6. Кулганов, В.А. Психологическое и психофизиологическое сопровождение студентов в динамике образовательного процесса / В.А. Кулганов, Н.Л. Соловьевская // Мат. междунар. конф. «Психолого-социальная работа в современном обществе: проблемы и решения». – СПб., 2015. – С. 230–232.
7. Мюллер, Х. Составление ментальных карт: метод генерации и структурирования идей / Х. Мюллер. – М.: Омега – Л, 2007. – 126 с.
8. Пассов, Е.Н. Русское слово в методике как путь в мир русского слова / Е.Н. Пассов. – СПб.: МИРС, 2008. – 60 с.
9. Стешов, А.В. Метамоделю педагогической речевой коммуникации / А.В. Стешов // Тр. Воен.-косм. акад. – 2017. – Вып. 569. – С. 203–209.
10. Яковлев, А.Г. Использование интеллект-карт в обучении врачей медико-профилактического профиля / А.Г. Яковлев, Н.В. Зрянина, М.Г. Карайланов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 3 (59). – С. 244–249.

A.V. Steshov, N.V. Zravinina, A.G. Yakovlev, P.R. Gilvanov, Yu.P. Kuzmin

Experience with information and communication technology in mastering medical knowledge based on intelligence cards

Abstract. We consider the information and communication technology of conducting classes using intelligence cards that meets the requirements of the modern subject-subject paradigm of education, which obliges one to be guided by the principle of communication. This principle implies significant changes in the organization of the process of interaction between the teacher and students in the classroom. The following parameters characterize such a technology for conducting a lesson: speech-cognitive activity, functionality, heuristic, motivated actions, the search for personal meaning in the work of students in the lesson. To implement these parameters in the educational process at A.F. Mozhaysky Military Space Academy, and S. M. Kirov Military Medical Academy used the capabilities of intelligence cards as a tool for information and communication technology. The innovation of the latter lies in the fact that the educational process is based on the active work of students both during the lesson and during the organization of their independent work, allowing them to effectively absorb educational information and subsequently apply it in practical activities. The study reflects the experience and describes an effective educational methodology using intelligence cards for lectures, practical classes, independent work of students and their research work. As an illustrative example, one of the developed intelligence cards is given and the methodological support of the lesson on the study of measures aimed at maintaining and strengthening the health of military personnel is described.

Key words: information and communication technology, intelligence-map, methodical provision of classes, training activities of students, structuring of information, experience of application, protection of military health.

Контактный телефон: 8-911-274-93-38; e-mail: zrnv22@gmail.com

В.А. Кульнев, А.М. Шелепов, О.А. Крючков

Кафедра организации и тактики медицинской службы. Прошлое, настоящее, будущее

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Кафедра организации и тактики медицинской службы, отмечая свой 90-летний юбилей, является ведущей одной из кафедр нашей альма-матер, а также ведущим учебно-методическим и научным центром Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации. Кафедра разрабатывает научно-практические задачи по организации медицинской службы и медицинского обеспечения Вооруженных сил Российской Федерации в мирное и военное время, занимается подготовкой руководящих документов по своему направлению, анализом эффективности медицинского обеспечения войск (сил) в повседневной деятельности медицинской службы и в боевых условиях. Кафедра всегда принимала активное участие в разработке, подготовке и проведении исследовательских командно-штабных и тактико-специальных учений с медицинской службой Вооруженных сил Российской Федерации, а также в проведении этапов «Военно-медицинской эстафеты» с медицинским составом военных округов (флотов), видов Вооружённых сил Российской Федерации и родов войск, включая международный этап. Кафедрой осуществляется большая работа по подготовке квалифицированных кадров руководящего состава медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации, а также военных врачей для войскового звена. За 90 лет своего существования кафедра дала жизнь пяти новым кафедрам: кафедре военных дисциплин (оперативно-тактической подготовки), организации и тактики медицинской службы флота (с курсом боевых средств флота), автоматизации управления медицинской службой с курсом военно-медицинской статистики, военно-медицинского снабжения и фармации, организации и экономики военного здравоохранения. К числу существенных достижений кафедры организации и тактики медицинской службы следует отнести создание ряда кафедральных учебных курсов и учебных дисциплин, некоторые из них превратились (превращаются) в самостоятельные кафедры, научно-педагогические школы.

Ключевые слова: начальники кафедры, кафедра организации и тактики медицинской службы, научные исследования, научный потенциал, руководящие документы по медицинскому обеспечению войск в мирное и военное время, главные направления деятельности личного состава кафедры, первые адъюнкты кафедры, изданные учебники кафедры, теоретическая кафедра военно-медицинского профиля.

В ноябре 2019 г. кафедре организации и тактики медицинской службы (ОТМС) академии исполнилось 90 лет. Она является одной из ведущих в академии и ответственна за подготовку военных врачей для Сухопутных и Ракетных войск, а также подготовку и усовершенствование руководящего состава медицинской службы, ведет занятия на всех факультетах, кроме IV.

Целенаправленная подготовка не просто врачей для армии, а военных врачей, обладающих знаниями по военно-медицинской администрации, началась в академии после создания кафедры военных и военно-санитарных дисциплин (ВВСД). Решение о ее создании было принято в октябре 1929 г. по результатам Бобруйских маневров, которые выявили серьезнейшие недостатки в подготовке выпускников академии. Систематическое преподавание курса военной администрации и санитарной тактики началось шестью годами раньше, когда 22 февраля 1923 г. руководитель курса – «дедушка санитарной тактики» П.И. Тимофеевский прочитал первую лекцию слушателям академии.

Первыми начальниками кафедры были Фёдор Иванович Балабин (временно исполнял обязанности с декабря 1929 г. по октябрь 1930 г.) и Алексей Алексеевич Черевин (1930–1931), которые не имели врачебного обра-

зования и в силу этого не смогли должным образом организовать научно-исследовательскую работу в военно-санитарном направлении. В 1931 г. на должность начальника кафедры назначается выдающийся организатор военного здравоохранения Борис Константинович Леонардов. Борис Константинович окончил (1918) медицинский факультет Московского университета. Во время Гражданской войны (с 1920) он возглавлял отдел санитарной части (по современной терминологии Военно-медицинское управление) Кавказского фронта.

После окончания Гражданской войны в течение десяти лет он занимал различные руководящие должности в Главное военно-санитарное управление (ГВСУ) Рабоче-крестьянской Красной армии. Параллельно Б.К. Леонардов занимался преподавательской деятельностью. С 1924 г. он преподавал в академии им. М.И. Фрунзе. С 1929 по 1931 г. читал лекции студентам 1-го Московского медицинского института. С 1931 г. весь остаток жизни Бориса Константиновича был связан исключительно с кафедрой ВВСД, которую он возглавлял до самой смерти. Ему принадлежат 133 научные работы по различным вопросам ОТМС. Леонардов активно участвовал в разработке ряда важных вопросов санитарной разведки, методики работы

санитарного начальника и планирования санитарного обеспечения армейской операции, эвакуационной сортировки и др. Борис Константинович был глубоко убежден, что военный врач должен обладать не только хорошими медицинскими, но и военными знаниями для того, чтобы успешно работать в боевой обстановке. За короткий промежуток времени ему удалось превратить кафедру в учебно-методический центр в области организации медицинского обеспечения войск.

С целью подготовки высококвалифицированных кадров – преподавателей организации медицинского обеспечения войск при кафедре в 1930 г. была создана адъюнктура. Первыми ее адъюнктами были Василий Иванович Новиков, Владислав Иванович Шестов, Александр Николаевич Григорьев. Впоследствии Шестов возглавлял кафедру ОТМС Военно-морского флота, а А.Н. Григорьев – нашу кафедру.

В довоенный период кафедра разрабатывала руководящие документы по медицинскому обеспечению войск, теоретически обосновывала систему этапного лечения раненых и больных по назначению, которая была реализована в годы Великой Отечественной войны.

В 1943 г. кафедра приняла активное участие в реорганизации академии и создании командно-медицинского факультета.

С 1943 по 1945 г. и с 1947 по 1955 г. кафедру ОТМС возглавлял один из крупнейших специалистов в области организации и тактики медицинской службы, военного здравоохранения и истории медицины, доктор медицинских наук, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы Анатолий Сергеевич Георгиевский. В 1956 г. Анатолий Сергеевич был назначен заместителем начальника академии по учебной и научной работе. А после увольнения в запас (1969) долго и плодотворно работал на нашей кафедре, щедро делаясь своим богатейшим опытом и знаниями с преподавателями и слушателями академии.

Непродолжительное время (с 1945 по 1947 г.) кафедру ОТМС возглавлял генерал-лейтенант медицинской службы Арсений Яковлевич Барабанов. В годы Великой Отечественной войны Барабанов был начальником медицинской службы Донского, Центрального, 1-го Белорусского фронтов. В 1947 г. с должности начальника кафедры ОТМС Арсений Яковлевич был назначен заместителем начальника ГВСУ.

С 1955 по 1961 г. во главе кафедры стоял один из ее первых адъюнктов Александр Николаевич Григорьев. Всю войну он находился на фронте, возглавляя медицинскую службу сначала фронта, а затем одной из армий. После войны он успешно защитил докторскую диссертацию. Григорьев много сделал в разработке теоретических вопросов медицинского обеспечения оперативных объединений.

С 1961 по 1968 г. кафедру возглавлял один из видных теоретиков организации медицинского обеспечения войск, будущий начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук, академик Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических республик (СССР), генерал-

полковник медицинской службы Николай Геннадиевич Иванов. Имея богатый опыт медицинского обеспечения войск в годы Великой Отечественной войны, Николай Геннадьевич очень много сделал для решения сложнейших теоретических проблем медицинского обеспечения войск в условиях современной войны.

Главными направлениями деятельности личного состава кафедры в этот период были: 1) определение возможной величины санитарных потерь от обычного оружия и средств массового поражения; 2) разработка вопросов медицинского обеспечения оперативных объединений; 3) исследование оптимальной организации и возможностей госпитальных баз; 4) обоснование и разработка структуры новых лечебных учреждений; 5) применение математических методов исследования и электронно-вычислительной техники в интересах решения организационных вопросов медицинского обеспечения войск.

С 1968 по 1983 г. кафедру ОТМС возглавлял заслуженный деятель науки Российской Федерации (РФ) доктор медицинских наук профессор генерал-майор медицинской службы Олег Сергеевич Лобастов. Участник советско-финляндской и Великой Отечественной войн, человек широких научных интересов, вдумчивый исследователь и умелый воспитатель, он достойно принял руководство кафедрой из рук своих многоопытных предшественников. Под его руководством кафедра еще более расширила тематику своих исследований.

В дальнейшем кафедру возглавляли профессора: Ю.С. Асанин, который сумел создать свою научно-педагогическую школу, Г.К. Максимов, уделявший большое внимание разработке и применению методов математического моделирования при проведении научных исследований в области организации военного здравоохранения и В.Б. Корбут, при котором кафедра активно занималась обобщением и анализом опыта медицинского обеспечения первых Чеченских кампаний (1994–1996 гг.). Этот опыт приобретался не только путём сбора сводок и донесений, но и командировок профессорско-преподавательского состава кафедры в горнило войны.

С марта 1997 г. по сентябрь 2014 г. кафедру ОТМС возглавлял почётный доктор академии заслуженный деятель науки РФ академик Российской академии естественных наук (РАЕН), Академии военных наук (АВН) и Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы (МАНЭБ) доктор медицинских наук профессор генерал-майор медицинской службы Анатолий Михайлович Шелепов. Под его руководством создана военно-научная школа организаторов военного здравоохранения, которая включена в Реестр научных школ Министерства обороны РФ. В этот период значительная часть офицеров кафедры имела опыт медицинского обеспечения боевых действий войск (Афганистан, Чечня, Таджикистан, Абхазия).

В 2014 году начальником кафедры был назначен кандидат медицинских наук доцент полковник медицинской службы Сергей Владимирович Кульнев.

Одной из главных заслуг кафедры за годы ее суще-

ствования, несомненно, является подготовка военных врачей – организаторов медицинского обеспечения частей, соединений, оперативных объединений для ВС РФ.

Существование кафедры, обеспечивающей подготовку и усовершенствование соответствующих контингентов курсантов, слушателей и военных врачей, конечно же всегда предполагало и предполагает наличие учебников, учебных пособий, а в масштабе медицинской службы ВС РФ – соответствующих уставлений, уставов и руководств.

Из достаточно большого перечня учебников, подготовленных сотрудниками кафедры и сыгравших значительную роль в развитии ОТМС, выделим некоторые из них. Это, конечно же, первый учебник «Санитарной тактики» П.И. Тимофеевского [14] выдержавший три издания.

Учебники Б.К. Леонардова «Военно-санитарная служба в войсковом районе» [14] и «Военно-санитарное дело» [15].

В 1947 г. был издан учебник А.С. Георгиевского «Основы организации и тактики медицинской службы действующей армии» [5] вначале на русском, а затем и на чешском, болгарском и китайском языках. Этот учебник был предназначен для среднего медицинского персонала. А в 1962 г. авторский коллектив кафедры подготовил первый «стабильный», как его тогда называли, учебник для военных врачей и слушателей академии, «Организация и тактика медицинской службы». Вскоре он был переведен на болгарский, венгерский, польский и сербско-хорватские языки.

В 1969 г. был опубликован учебник для студентов медицинских вузов страны «Основы организации медицинского обеспечения войск» [13], под редакцией Д.Д. Кувшинского и А.С. Георгиевского. В его написании принимали участие О.К. Гаврилов, Н.Г. Иванов, О.С. Лобастов. Для кафедры это стало значительным событием, так как знаменовало собой обязательность знаний основ организации медицинского обеспечения войск студентами всех медицинских вузов страны.

В 1984 г. были изданы учебники «Организация медицинского обеспечения частей и соединений» [9] и «Организация медицинского обеспечения объединений в операциях» под редакцией профессоров Н.Г. Иванова и О.С. Лобастова для военных врачей и слушателей факультетов академии.

Дважды (1978, 1988 гг.) переиздавался учебник «Организация и тактика медицинской службы» [2, 8] под редакцией профессоров Н.Г. Иванова и О.С. Лобастова, предназначенный, главным образом, для слушателей V факультета

В 2004 г. издается «Учебник санитарного инструктора» [21] (под редакцией профессора И.М. Чиж и профессора А.М. Шелепова), а в связи с организацией подготовки на базе военно-медицинских институтов фельдшеров с офицерским званием – «Учебник военного фельдшера» [11] (под редакцией профессора В.Б. Корбута и профессора А.М. Шелепова).

В 2005 г. изданы учебники «Управление повседневной деятельностью медицинской службы» [20] и для студентов медицинских вузов – «Организация и

тактика медицинской службы» [21] (А.М. Шелепов, Л.М. Костенко и др.).

К числу существенных достижений кафедры ОТМС следует отнести создание ряда кафедральных учебных курсов и учебных дисциплин, некоторые из них превратились (превращаются) в самостоятельные кафедры, научно-педагогические школы. Таким курсом, а затем и самостоятельной кафедрой, была кафедра организации медицинского обеспечения сил флота. В 1982 г. на кафедре по директиве Генерального штаба ВС была создана дисциплина «мобилизационная подготовка» (С.А. Зюзгин, Т.М. Ролько, А.М. Шелепов), в 1985 г. – дисциплина «Управление повседневной деятельностью медицинской службы» (Н.А. Миронкин, М.И. Прохоров), а в 2004 г. – дисциплина «Теория военно-медицинского управления» (А.М. Шелепов, В.В. Тыц), «Защита государственной тайны» (С.В. Кульнев, В.А. Петраков) и «Основы информационного обеспечения военной деятельности и связей с общественностью» (О.В. Синегубов), а также ряд самостоятельных курсов. В частности, курс медицинского обеспечения Военно-воздушных сил, шестидесятилетие которого отмечается в эти дни.

За 90 лет своего существования кафедра дала жизнь пяти новым кафедрам: кафедре военных дисциплин (оперативно-тактической подготовки), организации и тактики медицинской службы флота (с курсом боевых средств флота), автоматизации управления медицинской службой с курсом военно-медицинской статистики, военно-медицинского снабжения и фармации, организации и экономики военного здравоохранения.

Большинство научных исследований кафедры всегда базировалось на солидном историческом фундаменте, чему способствовало наличие в составе кафедры с 1955 г. курса истории военной медицины (А.С. Георгиевский, В.И. Селиванов, И.Т. Леонов, В.И. Соколов, Е.И. Веселов, П.Ф. Гладких, Ю.Н. Шевяков и др.). На кафедре выполнено большое число военно-исторических исследований, получивших признание медицинской общественности. Это «Советское здравоохранение и военная медицина в Великой Отечественной войне» [10] (Н.Г. Иванов, А.С. Георгиевский, О.С. Лобастов), двухтомный коллективный научный труд «Медицинское обеспечение Советской армии в операциях Великой Отечественной войны» [16, 17] и др. Не прекращается военно-историческая работа и в наши дни. Только за последние 7 лет профессором П.Ф. Гладких было издано 16 монографий под общей рубрикой «Очерки истории отечественной военной медицины» и опубликован «Базовый курс лекций по истории отечественной медицины» [6, 7]. Написаны и изданы два учебника по истории военной медицины: «Военная медицина: становление, развитие» [3] (А.Б. Белевитин, А.М. Шелепов, Е.И. Веселов) и «История военной медицины» [19] (И.М. Чиж, А.М. Шелепов, Е.И. Веселов), а также исторический очерк о жизни и деятельности Е.И. Смирнова «Маршал военной медицины» [22] (А.М. Шелепов И.Т., Леонов, Е.И. Веселов).

В 2016 г. в канун празднования Дня Победы по приказу Министра обороны РФ сотрудники кафедры приняли участие в организации и проведении акции «Агитпоезд «Армия Победы». Медицинский вагон, состоящий из исторической экспозиции и кабинетов функциональной диагностики, в составе агитпоезда с просветительно-пропагандистской целью посетил 24 города, расположенных на всей протяженности Транссибирской железнодорожной магистрали, в направлении от Москвы до Владивостока. Историческую экспозицию развешивал и представлял преподаватель кафедры, тогда еще майор медицинской службы Петр Борисович Ключников.

В прошлом году академия отмечала 100-летие со дня рождения великого организатора здравоохранения Н.Г. Иванова. К этой дате была приурочена не только конференция, проведенная силами кафедры, а также составлен и издан труд «Выдающийся ученый и организатор военного здравоохранения Николай Геннадьевич Иванов в воспоминаниях» [4].

На курсе подготовки врачей для Воздушно-десантных войск осуществляется профильная подготовка врачей для столь специфического рода войск как «крылатая пехота». Первым руководителем курса в 1958 г. стал Б.И. Капутин, внесший большой вклад в разработку вопросов медицинского обеспечения воздушных десантов.

А.А. Шошин и его ученики (Н.К. Соколов, А.В. Яковлев, Е.И. Игнатъев, В.П. Бяков и др.) много сделали для становления военно-медицинской географии в качестве предмета преподавания и самостоятельного направления в научных исследованиях кафедры. Они создали учебный курс военно-медицинской географии, подготовили ряд учебников и учебно-методических пособий, развернули большую научно-исследовательскую работу по военному медико-географическому изучению территорий размещения и возможных боевых действий войск. Они были инициаторами создания комиссии (отделения) медицинской географии (1954) Географического общества СССР. Кафедра является единственным научным медицинским подразделением в ВС РФ, где разрабатывается весьма перспективное направление – адаптация геоинформационных систем к нуждам военной медицины.

С 1959 г. на кафедре преподается профильный курс, ориентированный на Военно-воздушные силы. Юбилей создания этого курса мы отмечаем в этом году.

Такой предмет, как «Организация медицинского обеспечения населения в системе гражданской обороны» в плане научных исследований и учебного процесса в последние годы трансформировался в преподавание отдельного междисциплинарного курса «Медицина катастроф» (А.М. Шелепов, А.Ж. Черный, Р.Н. Лемешкин).

Весьма весомым остается вклад кафедры в перманентную разработку организационных проблем военной медицины, исследование и разработку научных основ медицинского обеспечения войск в локальных войнах и вооруженных конфликтах, организацию медицинского обеспечения войск и населения в

чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера мирного времени, стандартизацию мероприятий медицинской помощи на различных этапах медицинской эвакуации, организацию медицинского обеспечения войск, участвующих в гуманитарных акциях и в операциях по поддержанию мира, организацию медицинского обеспечения видов ВС и родов войск ВС РФ в мирное и военное время.

Также значителен вклад кафедры в разработку юридической (правовой) базы деятельности медицинской службы в связи с выводом медицинской службы ВС РФ из подчинения Тылу ВС РФ в 2007 г. Кафедра переработала около 150 руководящих документов по медицинскому обеспечению войск в мирное и военное время.

С 1929 г. по настоящее время кафедра подготовила 127 кандидатов и 36 докторов медицинских наук из числа адъюнктов и сотрудников кафедры и примерно столько же – из числа внешних соискателей. В число 28 профессоров – сотрудников и воспитанников кафедры входят два академика РАМН (Н.Г. Иванов, О.К. Гаврилов), два академика РАЕН (Ю.С. Асанин, А.М. Шелепов), академик АВН (А.М. Шелепов), академик МАНЭБ (А.М. Шелепов).

За указанные годы 70 сотрудников кафедры были назначены на различные руководящие должности вне кафедры. Они внесли весомый вклад в дальнейшее развитие теории и практики военного и гражданского здравоохранения, подготовку высококвалифицированных кадров.

На современном этапе развития кафедры ее научный потенциал составляет: 2 академика, 4 профессора, 14 докторов, 7 докторов и 28 кандидатов наук. Восемь сотрудникам кафедры Указами Президента РФ присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации» и двум – «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Только за последние 25 лет на кафедре подготовлено около 70 монографий и книг, 27 учебников, более 100 учебно-методических и учебных пособий. В интересах медицинской службы ВС РФ разработаны проекты 39 концепций, уставов, руководств, наставлений, положений, указаний, инструкций. По различным направлениям деятельности медицинской службы ВС РФ составлено 35 справочников, атласов, сборников, около 400 статей в научных журналах (из них в «Военно-медицинском журнале» – около 100), около 600 статей в сборниках научных трудов и материалах научных конференций.

Коллектив кафедры может смело смотреть в будущее, так как непрерывно осуществляется подготовка научных кадров и преподавателей в адъюнктуре и докторантуре. В последние годы на кафедре прошли обучение 8 адъюнктов и три докторанта.

Таким образом, кафедра ОТМС – одна из ведущих в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова теоретическая кафедра военно-медицинского профиля. Круг ее научных интересов неразрывно связан с теми процессами, которые происходят в медицинской службе ВС РФ. Именно на ней слушатели получают фундаментальные знания по организации медицинского обеспечения войск

в мирное и военное время. Профессорско-преподавательский состав кафедры вносит существенный вклад в военно-медицинскую науку, в организацию медицинского обеспечения войск и подготовку военно-медицинских кадров. Кафедра обрела современный облик и стала методическим и научным центром медицинской службы ВС РФ по разработке наиболее актуальных организационных проблем военной медицины.

За девять десятилетий существования кафедры ее коллектив увеличился в десятки раз, но, к сожалению, в рамках данной статьи упомянуть всех не представляется возможным. Но «Никто не забыт и ничто не забыто!» мы бережно храним память о наших ветеранах и предшественниках и каждый сотрудник упомянут в двухтомном труде под названием «От кафедры военных и военно-санитарных дисциплин к кафедре организации и тактики медицинской службы» [23].

Литература

1. Асанин, Ю.С. Организация и тактика медицинской службы / Ю.С. Асанин [и др.]. – Л.: ВМА, 1988. – 305 с.
2. Белевитин, А.Б. Военная медицина: становление, развитие / А.Б. Белевитин, А.М. Шелепов, Е.И. Веселов. – СПб.: Ъ, 2007. – 440 с.
3. Выдающийся ученый и организатор военного здравоохранения Николай Геннадьевич Иванов в воспоминаниях / ред. А.Я. Фисун. – СПб.: ВМА, 2019. – 184 с.
4. Георгиевский, А.С. Основы организации и тактики медицинской службы действующей армии / А.С. Георгиевский. – М.: Медгиз, 1947. – 223 с.
5. Гладких, П.Ф. Базовый курс лекций по истории отечественной военной медицины. Кн. 1 / П.Ф. Гладких. – СПб.: Петрополис, 2008. – 262 с.
6. Гладких, П.Ф. Базовый курс лекций по истории отечественной военной медицины. Кн. 2 / П.Ф. Гладких. – СПб.: Петрополис, 2009. – 704 с.
7. Иванов, Н.Г. Организация и тактика медицинской службы / Н.Г. Иванов, О.С. Лобастов. – Л.: ВМОЛА, 1978. – 219 с.
8. Иванов, Н.Г. Организация медицинского обеспечения частей и соединений / Н.Г. Иванов, О.С. Лобастов. – Л.: ВМА, 1984. – 472 с.
9. Иванов, Н.Г. Советское здравоохранение и военная медицина в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. / Н.Г. Иванов, А.С. Георгиевский, О.С. Лобастов. – Л.: Медицина, 1985. – 303 с.
10. Корбут, В.Б. Учебник военного фельдшера / В.Б. Корбут [и др.]. – СПб.: ВМА, 2000. – 417 с.
11. Кричевский, Я.Н. Исторический очерк кафедры организации и тактики медицинской службы / Я.Н. Кричевский – СПб.: Ъ, 2009. – Т. 1. – 222 с.
12. Кувшинский, Д.Д. Основы организации медицинского обеспечения войск / Д.Д. Кувшинский, А.С. Георгиевский. – М.: Воениздат, 1969. – 368 с.
13. Леонардов, Б.К. Военно-санитарная служба в войсковом районе / М.: Гос. мед. изд-во, 1931. – 181 с.
14. Леонардов, Б.К. Военно-санитарное дело / Б.К. Леонардов. – М.: Воениздат, 1937. – 176 с.
15. Медицинское обеспечение Советской армии в операциях Великой Отечественной войны 1941–1945 г. / под ред. Э.А. Нечаева. – М.: Воен. изд., 1993. – Т. 1. – 343 с.
16. Медицинское обеспечение Советской армии в операциях Великой Отечественной войны 1941–1945 г. / под ред. Э.А. Нечаева / М.: Воен. изд., 1993. – Т. 2 – 416 с.
17. Тимофеевский, П.И. Санитарная тактика / П.И. Тимофеевский. – Л.: Воен. вестн., 1927. – 357 с.
18. Чиж, И.М. История военной медицины / И.М. Чиж, А.М. Шелепов, Е.И. Веселов. – М.: Медицина, 2007. – 272 с.
19. Чиж, И.М. Управление повседневной деятельностью медицинской службы / И.М. Чиж [и др.]. – СПб.: ВМА, 2005. – 326 с.
20. Чиж, И.М. Учебник санитарного инструктора / И.М. Чиж, А.М. Шелепов. – М.: Воениздат, 2004. – 437 с.
21. Шелепов, А.М. Организация и тактика медицинской службы / А.М. Шелепов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2005. – 504 с.
22. Шелепов, А.М. Маршал военной медицины / А.М. Шелепов, И.Т. Леонов, Е.И. Веселов. – СПб.: Ъ, 2008. – 429 с.
23. Шелепов, А.М. От кафедры военных и военно-санитарных дисциплин к кафедре организации и тактики медицинской службы / А.М. Шелепов, В.П. Бяков, А.В. Вислов. – СПб.: Ъ, 2009. – Т. 2. – 286 с.

V.A. Kulnev, A.M. Sheleпов, O.A. Kruchkov

The Department of organization and tactics of medical service. Past, present, future

Abstract. The Department of organization and tactics of medical service, celebrating its 90th anniversary, is a leading department of our alma mater, as well as a leading academic and scientific centre of the Chief Military Medical Directorate of the Russian Federation Ministry of Defence. The department develops applied research tasks in the sphere of organization of medical service and provision of medical services to the Armed Forces of the Russian Federation in peacetime and wartime, engages in preparation of directive documents within its profile, analyses efficiency of medical services provided to the armed troops (forces) in daily activities of the medical service and in combat conditions. The department has always taken an active part in the development, preparation and conduct of research command-post and special tactical exercises in conjunction with the medical service of the Russian Federation Armed Forces, as well as in different stages, including the international stage, of the Military Medical Relay Competition jointly with the medical staff of military districts (fleets), branches and services of the Russian Federation Armed Forces. The department is engaged in serious work aimed at training qualified specialists for the overhead structures of the medical service of the Russian Federation Armed Forces, as well as military medics for the army. Over the 90 years of its existence, the department has developed into five new departments: department of military disciplines (operational-tactical training), department of organization and tactics of naval medical service (with a course of naval fighting equipment), department of medical service control automation with a course in military medical statistics, department of military medical supply and pharmacy, department of organization and economics of military healthcare. Among the significant achievements of the Department of organization and tactics of medical service is the development of a number of department-level training courses and academic disciplines some of which have turned (are turning) into independent departments, educational research schools.

Key words: officers in charge of departments, department of organization and tactics of medical service, scientific research, scientific potential, directive documents on provision of medical services to the army in peacetime and wartime, main areas of activity of the department staff, first adjuncts of the department, published training manuals of the department, theoretical-profile department of military medicine.

Контактный телефон: 8- 931- 312 -73- 09; e-mail: vmeda-rio@mil.ru

А.К. Иорданишвили

Михаил Кузьмич Гейкин и его вклад в развитие научных и прикладных вопросов челюстно-лицевой хирургии и стоматологии (к 120-летию со дня рождения)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены материалы по истории военной медицины, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии в связи со 120-летием со дня рождения видного челюстно-лицевого хирурга и стоматолога, одного из патриархов отечественной стоматологии – ветерана Великой Отечественной войны, доктора медицинских наук, доцента полковника медицинской службы Михаила Кузьмича Гейкина, который стоял у истоков отечественной стоматологии и был в числе первых, кто создал отечественную военную стоматологию и челюстно-лицевую хирургию. Приведены данные о становлении М.К. Гейкина как военного врача, врача-стоматолога и челюстно-лицевого хирурга, его боевой путь в период Советско-финской и Великой Отечественной войн. Обращаясь к жизни, профессиональной и общественной деятельности М.К. Гейкина, можно найти не только интересные научные факты из истории военной медицины, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, но и аналогии с современностью, ответы на многие клинические проблемы специальности и медицины сегодняшнего дня. Отмечены основные направления его научной деятельности, которая коснулась вопросов практически всех разделов стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Будучи первым адъюнктом кафедры одонтологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, крупным учёным-исследователем, он внёс вклад в разработку первой отечественной теории кариеса зубов и патогенеза заболеваний пародонта, одним из первых занимался авиационными аспектами военной стоматологии, разработал новые способы временной и лечебной иммобилизации отломков челюстей при повреждениях и ранениях челюстно-лицевой области. Он создал методику прижизненной капилляроскопии и капиллярографии, много сделал для использования в стоматологии аурикулодиагностики и иглорефлексотерапии, предложил аппарат для поиска биологически активных точек на теле человека – тобископ Гейкина. М.К. Гейкин не создал своей научной школы, но, будучи одним из основоположников отечественной стоматологии в России, в том числе военной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, по праву должен быть признан одним из патриархов военной медицины, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Ключевые слова: военная медицина, челюстно-лицевая хирургия, стоматология, деятельность М.К. Гейкина, стоматологические заболевания, первая отечественная теория кариеса зубов, патогенез патологии пародонта, авиационная стоматология, травмы и ранения лица, лечение травм и огнестрельных ранений челюстно-лицевой области.



Рис. 1. М.К. Гейкин (фото, 1948 г.)

Имя видного учёного-исследователя, блестящего челюстно-лицевого хирурга, стоматолога и педагога, доцента, доктора медицинских наук полковника медицинской службы Михаила Кузьмича Гейкина (рис. 1) мало известно медицинской общественности России, в том числе стоматологической общественности и челюстно-лицевым и пластическим хирургам нашей страны и стран ближнего зарубежья. Его профессиональная деятельность практически не освещена в солидных изданиях по истории военной медицины, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [4, 5, 8, 11], хотя она долгие годы была неразрывно связана с военной стоматологией и челюстно-лицевой хирургией. Будучи военным врачом, М.К. Гейкин принимал активное участие в Советско-финской войне (1939–1940 гг.), в Великой Отечественной войне с Германией и Японией (1941–1945 гг.). В 2020 г. исполнилось 120 лет со дня его рождения.

М.К. Гейкин родился в 1900 г. в Петербурге в семье врача. Очевидно, именно это определило его дальнейшую судьбу и выбор профессии. Период учёбы

М.К. Гейкина в Военно-медицинской академии (ВМА) пришёлся на сложное время – Октябрьскую социалистическую революцию 1917 г. Неоднородный состав слушателей ВМА эту революцию встретил по-разному, в зависимости от их социальной принадлежности. Сам М.К. Гейкин вспоминал: «Наряду с сынками столичных дворян, чиновников и купцов среди студенчества находилась также немногочисленная группа студентов из мещан, интеллигентов и т. д. Поэтому неудивительно, что студенты академии того времени по своим политическим взглядам представляли собой пёструю картину: сторонники черносотенцев, кадетов, эсеров, для которых Октябрьская революция была органически неприемлемой, и небольшая прослойка студенчества, радостно встретившая победу пролетарской революции. События исторических дней Октября 1917 г. воспринимались студентами сообразно их политическим взглядам и в значительной мере – по клеветническим писаниям буржуазных газет» [1]. Сам же М.К. Гейкин вскоре после победы вооружённого восстания отправился в Смольный, чтобы предложить свои услуги Советской власти, в конце ноября 1917 г. он в качестве стенографиста в составе советской мирной делегации выехал в г. Брест-Литовск, а после заключения мирного договора возвратился в ВМА и продолжил учёбу. Уже будучи слушателем IV курса ВМА, М.К. Гейкин с февраля 1925 г. начал разрабатывать полученную от Д.А. Энтина (руководитель самостоятельного курса одонтологии) тему о статистике кариеса зубов. 4 марта 1925 г. была начата организованная плановая санация полости рта слушателям ВМА, результаты которой и послужили материалом для докладов Д.А. Энтина и М.К. Гейкина Второму Всесоюзному одонтологическому съезду, который проходил с 24 по 30 ноября этого же года.

Не располагая штатом для проведения санационной работы и не рассчитывая на быстрое решение этого вопроса, Д.А. Энтин вынужден был получить согласие командования ВМА, поддержку Президиума совета слушателей и провести среди слушателей агитационную работу, итогом которой было решение слушателей проводить ежемесячные отчисления по 30 копеек с каждого на создание и содержание специального для их санации штата зубных врачей. Лечению зубов предшествовал медицинский осмотр всех слушателей ВМА и определение групп крови. Это было первое в мире массовое исследование такого рода. В результате этой работы у 96,8% слушателей к моменту окончания ВМА полость рта была санирована [9]. В докладе, сделанном на указанном съезде на тему «К вопросу о статистике кариеса» (первая научная работа М.К. Гейкина), М.К. Гейкин, подтвердив имеющиеся в литературе указания на типичность локализации кариозных полостей и наиболее часто поражаемые зубы, выявил, что при разработке вопроса о локализации кариозных полостей ценнее исходить из отношения пораженных зубов к данной группе зубов, а не к общему числу зубов. Автору также удалось показать зависимость кариеса от факторов социального порядка,

что впоследствии вошло в качестве самостоятельного момента в первую отечественную теорию кариеса, предложенную Д.А. Энтиным [10].

В последующем М.К. Гейкин совместно с экстерном самостоятельного курса одонтологии ВМА С.Д. Эйгер прошёл практику на кафедре биохимии и включился в научно-исследовательскую работу по изучению состава и свойств слюны в связи с кариесом зубов. По материалам этой научной работы были подготовлены и реализованы доклады на Третьем Всесоюзном одонтологическом съезде (1928), опубликованы тезисы по темам «По вопросу о вязкости слюны в связи с кариесом» и «По вопросу об удельном весе слюны в связи с кариесом».

Большие способности и любовь к преподавательской работе Михаил Кузьмич проявил будучи первым адъюнктом кафедры стоматологии ВМА. По окончании ВМА (1926 г.) вплоть до поступления в адъюнктуру (1931 г.) М.К. Гейкин сохранял тесную связь с кафедрой стоматологии ВМА, совмещал военную службу на должностях войскового врача воинских частей Ленинградского гарнизона с научно-исследовательской работой военного экстерна. За время своей адъюнктуры он в соответствии со своими склонностями уделял больше всего времени и внимания проблемам терапевтической стоматологии, и именно поэтому М.К. Гейкин в 1938 г. занял в Воронежском стоматологическом институте кафедру терапевтической стоматологии. Однако любовь к терапевтической стоматологии не помешала адъюнкту М.К. Гейкину в 1932 г. выдвинуть идею и разработать новую упрощённую методику «шинизации челюстей» при их переломах (рис. 2). Это позволило на одном из практических занятий со слушателями ВМА и слушателями зубоучебных курсов по челюстной ортопедии «производить изгибание назубных шин слушателями друг на друга» [6].

В 1934 г. М.К. Гейкин был назначен на должность преподавателя зубоучебных курсов при Ленинградском военно-медицинском училище им. Н.А. Щорса.

Среди научных достижений военных стоматологов – челюстно-лицевых хирургов М.К. Гейкину принад-

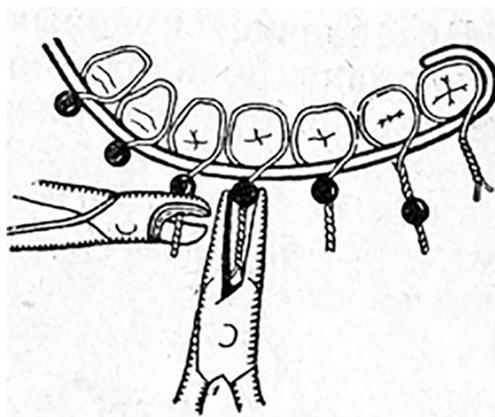


Рис. 2. Закрепление назубных шин при переломах челюстей по методике М.К. Гейкина с использованием свинцовой дроби

лежит видное место. Хорошо известны его первые работы по кариеологии, вопросам челюстно-лицевой травматологии. Именно М.К. Гейкиным была изменена укладка челюстно-лицевого набора, принятого на снабжение Красной армии. Особый практический интерес для военной медицины представляла его работа «Стоматологическая экспертиза в РККА» (рукопись, 1932 г.). В суммированном виде научные и практические разработки и предложения М.К. Гейкина по проблемам военной стоматологии представлены наиболее полно в его кандидатской диссертации на тему: «К вопросу об оказании помощи челюстным раненым» [4]. Она была посвящена разработке новых методов и форм работы, упрощающих, ускоряющих и облегчающих оказание медицинской помощи челюстно-лицевым раненым, а также способам лечения, дающим возможность лучше и эффективнее использовать имеющиеся кадры специалистов и неподготовленный к этому заранее медицинский персонал.

В диссертации М.К. Гейкин привел описание предложенных им приёмов временной и постоянной иммобилизации отломков челюстей, способов «изгибания» назубных проволочных шин и их фиксации к зубам, табель и укладку требующегося для этого челюстного набора. Одна из глав диссертации была посвящена системе подготовки медицинских кадров для оказания помощи челюстно-лицевым раненым и вопросам организации этого вида помощи. Разработанный М.К. Гейкиным упрощенный способ лечения в полевых условиях переломов челюстей позволил осуществить новый тип транспортной лигатурной повязки для фиксации и вытяжения отломков при помощи резиновых колец (рис. 3).

Метод «шинизации» М.К. Гейкина позволял организовывать шинирование челюстей у раненых по бригадно, внося элемент разделения труда, передавая самую трудоёмкую часть её «подсобному» персоналу. Им разработаны новые методики («хирургической иглы» и «цепочечной вязки») фиксации лигатур, предложен



Рис. 3. Временное межчелюстное связывание зубов при переломах челюстей по М.К. Гейкину с помощью дрови и резиновых колец

оригинальной конструкции пинцет – «автофиксатор» и специальной конструкции щипцы для изгибания проволочных шин (рис. 4).

В диссертации также приводится «конкретная детализация объема и характера челюстной помощи, осуществляемой всеми категориями медицинских и санитарных работников в ротном, полковом, дивизионном и тыловом районах», а также «суммируются практические мероприятия, обеспечивающие сортировку, транспортировку и специальное питание челюстных раненых на всех этапах эвакуации, и указываются особенности лечебной работы в условиях химической защиты». В 1940 г. М.К. Гейкиным было получено авторское свидетельство на аппарат для автоматического изгибания опорных петель и распорок проволочных шин, но к промышленному производству он не был принят. Все разработки М.К. Гейкина нашли своё применение в период Великой Отечественной войны, так как все они были представлены в учебном пособии «Военная челюстно-лицевая хирургия» [12].

Весьма значительный вклад внёс М.К. Гейкин в учение о заболеваниях пародонта. Благодаря разработанной специальной методике ему первому удалось прижизненная микроскопия и микрофотография десен с той отчётливостью, которая позволила заняться многолетним детальным изучением капилляров десен человека и экспериментальных животных (морские свинки, кролики, кошки, собаки) в норме и при различных экспериментальных воздействиях общего и местного характера. Эта научно-исследовательская работа была обобщена в его докторской диссертации на тему: «Капиллярскопия и капиллярография десен» [5]. В докторской диссертации М.К. Гейкина десна изучалась как «тест-объект» для прижизненного наблюдения над периферическим кровообращением в клинике стоматологии, экспериментальной биологии и ветеринарии. Одна из глав диссертации, посвященная изменениям десен при гипоксемии, содержала богатый материал по изучению «высотных заболеваний зубов и десен», впервые в стоматологии и общемедицинской литературе описываемых М.К. Гейкиным. Был установлен механизм возникновения зубных болей при высотных полётах у военнослужащих, что в дальнейшем нашло своё подтверждение [6, 7].

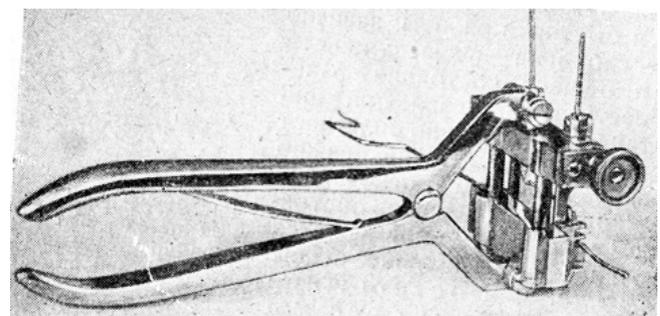


Рис. 4. Щипцы М.К. Гейкина для автоматического изгибания проволочных шин

М.К. Гейкиным было изучено влияние гипоксемии на сосуды краевого пародонта (1940), состояние капилляров краевого пародонта под влиянием нервного воздействия (1940), а также влияние ультрафиолетовых и рентгеновских лучей на состояние капилляров десны (рукопись). Большой раздел диссертации посвящен вопросу об установлении картины десневых капилляров в норме, при различных формах «пародонтоза» и других патологических состояниях. С помощью прижизненной капилляроскопии десен М.К. Гейкин изучил влияние на ткани пародонта молочно-растительной диеты, лекарственных препаратов (висмут, новокаин).

Прикладной характер носит его исследование по изучению механизма воздействия девитализации пульпы на течение пародонтопатий (рукопись 1932 г.), а также о применении чжень-цзю терапии в стоматологии (1962). М.К. Гейкин много сделал для внедрения методик аурикулодиагностики, иглорефлексотерапии и прижигания в стоматологии, предложил аппарат для поиска биологически активных точек на теле человека (тобископ Гейкина).

За заслуги перед Отечеством М.К. Гейкин был награжден орденами Ленина, двумя орденами Красного Знамени, а также орденами Отечественной войны I и II степеней и рядом медалей. Все, кто работал с М.К. Гейкиным, характеризовали его как блестяще эрудированного врача, прекрасного клинициста, заботливого и внимательного товарища, необыкновенно доброжелательного, скромного, отзывчивого человека высокого уровня культуры. Он остаётся в нашей памяти как блестящий клиницист и военный врач-исследователь, много сделавший для военной медицины, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Литература

1. Гейкин, М.К. Из воспоминаний о 1917 годе / М.К. Гейкин // Наша искра. – 1940. – 28 мая.
2. Гейкин, М.К. К вопросу об оказании помощи челюстным раненым: дис. ... канд. мед. наук / М.К. Гейкин. – Воронеж, 1939. – 293 с.
3. Гейкин, М.К. Капилляроскопия и капиллярография десен: дис. ... д-ра мед. наук / М.К. Гейкин. – Л., 1943. – 365 с.
4. Гольбрайх, В.Р. Галерея видных хирургов отечественной стоматологии / В.Р. Гольбрайх. – Волгоград, 1985. – 64 с.
5. Гольбрайх, В.Р. Научное наследие отечественных учёных челюстно-лицевой хирургии / В.Р. Гольбрайх. – Волгоград, 1987. – 72 с.
6. Иорданишвили, А.К. Стоматологические заболевания у лётного состава / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Ривьера, 1996. – 76 с.
7. Иорданишвили, А.К. Морфофункциональная оценка жевательного аппарата у различных категорий лётного состава (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.К. Иорданишвили. – СПб.: ВМА, 1998. – 36 с.
8. Иорданишвили, А.К. Военная стоматология в России / А.К. Иорданишвили, А.А. Поленс. – СПб.: Нордмедиздат, 1998. – 56 с.
9. Иорданишвили, А.К. Стоматологическое здоровье нации и пути его сохранения (вклад военных стоматологов в профилактику и лечение заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта / А.К. Иорданишвили [и др.] // Пародонтология. – 2015. – № 1 (74). – С.78–80.
10. Иорданишвили А.К. Теории происхождения кариеса: первая отечественная / А.К. Иорданишвили // Эндодонтия today. – 2018. – № 4. – С. 73–76.
11. Троянский, Г.Н. Краткие биографические данные и направления исследований отечественных ученых в области зубопротезирования и стоматологии / Г.Н. Троянский, Л.С. Персин. – М., 1997. – 160 с.
12. Энтин Д.А. Военная челюстно-лицевая хирургия: учебное пособие / Д.А. Энтин. – М.: Медгиз, 1941. – 224 с.

A.K. Iordanishvili

Mikhail Kuzmich Geykin and his contribution to development of scientific and applied questions of maxillofacial surgery and stomatology (to the 120 anniversary since birth)

Abstract. Materials on the history of military medicine are presented, maxillofacial surgery and dentistry in connection with the 120th birthday of a prominent maxillofacial surgeon and dentist, one of the patriarchs of Russian dentistry, a World War II veteran, doctor of medical sciences, assistant professor, colonel of the medical service Mikhail Kuzmich Geikin, who was at the forefront of Russian dentistry and was among the first to create Russian military dentistry and maxillofacial surgery. The data on the formation of M.K. Geikin as a military doctor, dentist and maxillofacial surgeon, his military career during the Soviet-Finnish and World War II. Turning to life, professional and social activities M.K. Geikin, you can find not only interesting scientific facts from the history of military medicine, dentistry and maxillofacial surgery, but also analogies with the present, answers to many clinical problems of the specialty and medicine of today. The main directions of his scientific activity, which touched on the issues of almost all sections of dentistry and maxillofacial surgery, are noted. Being the first adjunct of the Department of Odontology of the S.M. Kirov Military Medical Academy, a major research scientist, he contributed to the development of the first Russian theory of dental caries and the pathogenesis of periodontal diseases, one of the first to study the aviation aspects of military dentistry, and to develop new methods for temporary and therapeutic immobilization of jaw fragments in injuries and injuries of the maxillofacial region. He created a technique for intravital capillaroscopy and capillarography, did a lot for use in dentistry auriculodiagnostics and acupuncture, proposed a device for searching for biologically active points on the human body - tobiskop Geikina. M.K. Geykin did not create his own scientific school, but being one of the founders of Russian dentistry in Russia, including military dentistry and maxillofacial surgery, he should rightfully be recognized as one of the patriarchs of military medicine, dentistry and maxillofacial surgery.

Key words: military medicine, maxillofacial surgery, stomatology, M.K. Geykin's activity, dental diseases, the first domestic theory of caries of teeth, parodont pathology pathogeny, aviation stomatology, injuries and wounds of the person, treatment of injuries and gunshot wounds of maxillofacial area.

Контактный телефон: +7-921-549-41-44; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.М. Данилов, И.П. Мавиди,
Е.А. Захаров, Е.М. Несвит, В.А. Мельников,
Д.Х. Каландарова, А.Ю. Землянская

Антон Вельфлер — забытый гений хирургии

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. В наше время, когда хирургия как наука получила столь стремительное развитие, имена многих ученых, стоявших у ее истоков, преданы забвению или упоминаются крайне редко, а их вклад остается недооцененным. Одним из них является новатор хирургии XIX в. – чешский ученый Антон Вельфлер, смелые идеи которого распространились далеко за пределы абдоминальной хирургии. К сожалению, многим он известен только как автор методики формирования гастроэнтероанастомоза и как ученик Теодора Бильбота. Однако в действительности же А. Вельфлер внес несравнимо больший вклад не только в желудочную хирургию, но и в герниологию, хирургию щитовидной железы. Итогом его изучения эмбриогенеза, гистологического строения щитовидной железы, накопленного собственного клинического опыта стали две монографии, в последующем признанные как основополагающие в этом разделе хирургии. Им была разработана гистологическая классификация рака щитовидной железы, впервые описаны как солидные, так и кистозные формы папиллярного рака. Также им были высказаны предположения о возможных механизмах канцерогенеза. Совместно с Теодором Бильботом А. Вельфлер внедрил в клиническую практику методику тотальной тиреоидэктомии. Широко применяемый в современной хирургической практике гастроэнтероанастомоз с выключенной петлей тонкой кишки и U-образным межкишечным анастомозом, носящий имя Цезаря Ру, в действительности был разработан А. Вельфлером в эксперименте. Сам Цезарь Ру отмечал приоритет А. Вельфлера в изобретении данной конструкции. В 1897 г. Цезарь Ру модифицирует способ А. Вельфлера, формируя позадибодочный вариант этой операции.

Ключевые слова: Антон Вельфлер, хирургия, биография, история медицины, желудочная хирургия, эндокринная хирургия, рак щитовидной железы, тиреоидэктомия.



Рис. 1. Антон Вельфлер

В наше время, когда хирургия как наука получила столь стремительное развитие, имена многих ученых, стоявших у ее истоков, преданы забвению или упоминаются крайне редко, а их вклад остается недо-

оцененным. Одним из них является Антон Вельфлер (рис. 1) – чешский хирург еврейского происхождения, известный многим лишь по операции гастроэнтероанастомоза, носящей его имя. В действительности же А. Вельфлер внес несравнимо больший вклад не только в желудочную хирургию, но и в хирургию щитовидной железы, герниологию.

Антон Вельфлер родился 19 января 1850 г. в чешской деревне Копец и был пятым из семи детей в семье Леопольда и Елены Вельфлер. Его отец – врач общей практики, большую часть жизни проживший в деревне Копец в доме номер 9, где и поныне висит мемориальная табличка в его честь, гласящая: «В этом доме жил и работал врач общей практики Леопольд Вельфлер с 1837 по 1889 г.». Здесь А. Вельфлер провел свое детство. Окончив колледж, А. Вельфлер принимает решение пойти по стопам своего отца и в 1869 г. поступает на медицинский факультет Венского университета [8].

После окончания медицинского факультета в 1874 г. его принимают на службу во вторую хирургическую клинику Венского университета. С 1876 г. А. Вельфлер работает под началом знаменитого профессора Теодора Бильбота, что на долгие годы вперед определило основные интересы А. Вельфлера в желудочной и эндокринной хирургии [8]. На протяжении последующих почти 10 лет А. Вельфлер был ближайшим сотрудником профессора Т. Бильбота.

Новаторами эндокринной хирургии были Теодор Бильрот, который уделял большое внимание этому



Рис. 2. Здание медицинского факультета в городе Грац (Австрия)

разделу в период своей работы в Цюрихе (1860–1867) и его ученик Антон Вельфлер, практиковавший в Вене [16]. Именно Антон Вельфлер внес значительный вклад в хирургию щитовидной железы. Он активно изучает периоды эмбриогенеза, развитие и гистологическое строение щитовидной железы, анализирует собственный клинический опыт. Итогом многолетнего труда стало издание двух монографий в Берлине: «Ueber die Entwicklung und den Ban der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe» (1880) и «Ueber die Entwicklung und den Ban des Kropfes» (1883). Ценность этих работ заключалась в том, что на основании большого клинического материала был выдвинут ряд гипотез, впоследствии ставших классическими канонами эндокринной хирургии [5]. В частности, А. Вельфлер выступает с критикой работы Ю.Ф. Конгейма «Einfacher Gallertkropf mit Metastasen», вышедшей в свет в 1876 г. Ю.Ф. Конгейм предложил первую гистологическую классификацию рака щитовидной железы, в которой акцентировал внимание на том, что при некоторых видах рака злокачественные клетки крайне схожи с тканью нормальной щитовидной железы, называя такой феномен «доброкачественным метастазирующим зобом». В своей монографии А. Вельфлер приводит более точную классификацию рака щитовидной железы, впервые описав как солидные, так и кистозные формы папиллярного рака. Видоизмененный вариант классификации А. Вельфлера используется и в настоящее время. Он первым отметил, что основным фактором в распространении рака щитовидной железы является ее обильная васкуляризация. Им впервые было установлено, что ткань щитовидной железы сохраняет свои эмбриональные возможности к делению до самой старости, что приводит к большей склонности к развитию атипичии эпителия и его дальнейшей бес-

контрольной пролиферации чаще, чем в других тканях организма. В своих исследованиях он обнаружил, что стволовые «эмбриональные» клетки, присутствующие в ткани железы, намного чаще встречаются при развитии зоба, на основании чего сделал вывод о том, что развитие карциномы провоцирует атипично высокая васкуляризация органа или что к метаплазии может привести развитие кровотечения в ткань железы или венозной гиперемии [7].

В 1885 г. А. Вельфлера избирают профессором хирургии в Граце (рис. 2), где он также возглавил клинику, а с 1893 по 1894 г. занимал должность декана медицинского факультета. В то время, основываясь на детальном изучении сосудистых коллатералей щитовидной железы, он предложил методику в лечении солидных новообразований, заключающуюся не в удалении первичного очага, а лишь в перевязке питающих сосудов. В 1886 г. он опубликовал работу, описывающую клинический случай, когда пациенту с аденомой была произведена операция перевязки обеих щитовидных артерий с одной стороны, а через 7 месяцев после операции было отмечено уменьшение опухоли более чем в два раза без признаков некроза ткани [18]. Эта методика приобрела кратковременную популярность в связи с возможностью предупреждения таких осложнений, как тетания, микседема или повреждение возвратного гортанного нерва [4].

Совместно с Т. Бильротом (рис. 3) была предложена и активно внедрялась в практику методика тотальной тиреоидэктомии с перевязкой питающих щитовидную железу артерий для облегчения интраоперационного гемостаза при любом заболевании железы [19]. Оправдание столь агрессивной тактики можно найти в словах Клода Бернара (1879): «В настоящее время мы не знаем ничего об этих органах (щитовидная железа, тимус), в действительности, мы



Рис. 3. Профессор Теодор Бильрот с ассистентами в 1882–1883 гг.

даже не представляем, насколько они нужны и полезны для организма» [12]. И если представление о гормональной недостаточности щитовидной железы принято связывать с именами Жака-Луи Ревердена и Огюста Ревердена, которые в 1882 г. впервые ввели понятие «послеоперационная микседема», или «*muchoedeme operatoire*», то понятие о послеоперационной тетании и обоснование ее связи с удалением паращитовидных желез при тотальном удалении щитовидной железы, бесспорно, принадлежит школе Т. Бильрота, в частности – ее яркому представителю Антону Вельфлеру. Именно он дал точное подробное описание симптомокомплекса, связанного с гипокальциемией, наблюдавшееся в послеоперационном периоде у больного, которому профессор Т. Бильрот выполнил тотальную тиреоидэктомию [10, 16].

Не меньший вклад А. Вельфлер внес и в абдоминальную хирургию. В период с 1881 по 1885 г. А. Вельфлер активно проводит эксперименты на животных для определения оптимального варианта реконструктивного этапа резекции желудка [1, 2]. Первая же успешная резекция желудка была выполнена Теодором Бильротом совместно с Антоном Вельфлером уже 29 января 1881 г. 43-летней больной Терезе Хеллер, страдающей опухолью выходного отдела желудка. Больной была произведена пилорэктомия с пересечением антрального отдела желудка лишь на 2 сантиметра проксимальнее края опухолевого роста, а двенадцатиперстной кишки на 1,5 см дистальнее привратника. Непрерывность пищеварительного тракта была восстановлена формированием анастомоза между культей желудка и двенадцатиперстной кишкой. Больная прожила 4,5 месяца и скончалась от прогрессирования онкологического процесса [15]. А 27 сентября 1881 г. в Вене во время отсутствия в клинике Т. Бильрота А. Вельфлером совместно с Карлом Николадоном впервые была выполнена гастроэнтеростомия больному с неоперабельной стенозирующей

опухолью привратника [17]. Во время оперативного вмешательства А. Вельфлер обнаружил, что опухоль прорастает в ткань поджелудочной железы, и уже хотел признать случай неоперабельным и ушить рану, когда К. Николадоном предложен ему выполнить дренирующую операцию. А. Вельфлер сформировал впередиободочный гастроэюноанастомоз на длинной петле с передней стенкой желудка. Больной выжил, а операция получила название переднего впередиободочного гастроэнтероанастомоза по Вельфлеру или по Вельфлеру – Николадоном [2]. Несколькими днями позже по возвращении Т. Бильрот выполнил аналогичную операцию, но пациент скончался через несколько дней в связи с перекрутом и последующим некрозом тонкой кишки в области сформированного анастомоза, в результате чего эта операция на некоторое время была забыта [11].

Таким образом, уже в 1881 г., если учитывать первую успешную резекцию желудка, которая впоследствии станет именоваться как «Бильрот-I», а также вариант оперативного вмешательства с формированием впередиободочного гастроэюноанастомоза, предложенного А. Вельфлером, были заложены все предпосылки к разработке резекции желудка с формированием анастомоза с тощей кишкой, впервые выполненной Т. Бильротом 15 января 1885 г. в Вене и впоследствии ставшей известной как резекция желудка по Бильрот-II [15].

Широко применяемый в современной хирургической практике гастроэнтероанастомоз с выключенной петлей тонкой кишки и У-образным межкишечным анастомозом, носящий имя Цезаря Ру, в действительности, был разработан А. Вельфлером в эксперименте, о чем им было доложено на XII конгрессе хирургов Германии в 1883 г. в рамках описания новой конструкции, способной предотвратить попадание дуоденального содержимого в культю желудка [14]. Подобную методику спустя два года (1895) предложил

французский хирург Эжен Дуайен [6]. Цезарь Ру активно популяризировал эту методику и уже в 1893 г. на VII конгрессе французских хирургов доложил о первых результатах данной операции в клинической практике. Сам Цезарь Ру отмечал приоритет А. Вельфлера в изобретении данной конструкции. В 1897 г. Цезарь Ру модифицирует способ А. Вельфлера, формируя позадиободочный вариант этой операции [9, 13].

В 1896 г. А. Вельфлер переезжает в Прагу и занимает должность профессора Карлова университета. К сожалению, о годах его жизни в Праге мало что известно. В 1910 г. А. Вельфлер прекращает хирургическую практику в связи с плохим состоянием здоровья и возвращается в Вену, где 31 января 1917 г. после продолжительной болезни умирает, а 26 февраля 1926 г. его останки были перенесены на родину и захоронены неподалеку от его родной деревни Копец.

К сожалению, талантливый хирург, ученый-экспериментатор не получил признания как при жизни, так и после смерти, оказавшись в тени своего знаменитого учителя. Несмотря на многолетнее забвение, без его вклада невозможно себе представить современную хирургию желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы. Его имя достойно того, чтобы заслуженно упоминаться рядом с именами своих великих современников, таких как Теодор Бильрот, Цезарь Ру и Теодор Кохер.

Литература

1. Сигуа, Б.В. Реконструктивная операция при хронической язве двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением с тяжелой степенью кровопотери, после формирования позадиободочного гастроэнтероанастомоза / Б.В. Сигуа [и др.] // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 131–134.
2. Эмилио, И. Атлас абдоминальной хирургии. Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки / И. Эмилио. – М.: Мед. лит., 2007. – Т. 2. – 149 с.
3. Aldini, N. N. The First Billroth II Gastric Resection as Reported by an Italian Medical Journal, Gesnerus / N. Aldini // Swiss Journal of the history of medicine and sciences. – 1995. – 297 p.
4. Arsdale, V. The operative treatment of goiter / V. Arsdale, W. Waldo // Annals of Surgery. – 1890. – P. 178–180.
5. Becker, W. Pioneers in Thyroid Surgery / W. Becker // Annals of Surgery. – 1977. – P. 497–498.
6. Doyen, E. Traitement chirurgical des affections de l'estomac et du duodenum / E. Doyen. – Paris: Reulff & Cie. – 1895. – 440 p.
7. Frank, H. Shields Warren Carcinoma of the thyroid / H. Frank [et al.] // Annals of Surgery. – 1940. – P. 977–978, 995.
8. Höferlin, A. Der Chirurg Anton Wölfler (1850–1917). Sein Leben und Werk mit besonderer Berücksichtigung seiner Arbeiten zur Schilddrüsenchirurgie / A. Höferlin // Diss. Univ. Mainz – Mainz. – 1989. – 178 p.
9. Lynwood, J. Experience with vagotomy-antrectomy and Roux-en-Y gastrojejunostomy in surgical treatment of duodenal, gastric, and stomal ulcers / J. Lynwood [et al.] // Annals of Surgery. – 1984. – P. 593–594.
10. Reverdin, J. Note sur vingt-deux operations de goitre, avec 3 pl. photographiques. / J. Reverdin, A. Reverdin // Rev Med Suisse Romande – 1883, № 3. – P. 169–198.
11. Richardson, R. When was the First Gastrectomy? / R. Richardson // British Medical Journal. – 1964. – № 1. – P. 118 1.
12. Röher, H.-D., History of Thyroid and Parathyroid Surgery / H.-D. Röher, K.-M. Schulte // In: Oertli D., Udelsman R. (eds) Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. – Heidelberg: Springer Berlin, 2007. P. 1–12.
13. Roux, C. De la gastroenterostomie / C. Roux // Rev. gynec. et chir. abd. – 1897. – № 1. – P. 67.
14. Vauthey, J. César Roux – Swiss pioneer in surgery / J. Vauthey, G. Maddern, R. Gertsch // Surgery. – 1992. – № 112 (5). – P. 946–950.
15. Wangensteen, O. History of gastric surgery: Glimpses into its early and more recent past / O. Wangensteen, S. Wangensteen // In Nyhus L., Wastell C. (Eds.) Surgery of the stomach and duodenum. – Boston: Little, Brown, 1977. – Ed. 3. – P. 43.
16. Wolfler, A. Die Kropfextirpationen an Hofr. Billroth's Klinik von 1877 bis 1881 / A. Wolfler // Wien Med. Woch. – 1882. – № 32. – P. 5.
17. Wolfler, A. Ueber die von Herren Prof. Billroth, ansgefohrten Resektionen des karzinomatosen pylorus / A. Wolfler // Zentralbl. Chir. – 1881. – № 8. – P. 359.
18. Wolfler, A. Weitere Beitrage zur Chirurgischen Behandlung des Kropfes / A. Wolfler // Wien Med. Woch. – 1879. – № 31. – P. 823.
19. Wolfler, A. Die operative Behandlung des Kropfes durch Unterbindung der zufhrenden Arterien / A. Wolfler // Wien Med. Woch. – 1886. – №36. – P. 1013–1017.

B. V. Sigua, V. P. Zemlyanoy, A. M. Danilov, I. P. Mavidi, E. A. Zakharov, E. M. Nesvit, V. A. Melnikov, D. Kh. Kalandarova, A. Yu. Zemlyanskay

Anton Wolfler – forgotten genius of surgery

Abstract. Nowadays, when surgery as a science was so rapidly developed, the names of many scientists who stood at its origins are forgotten or rarely mentioned, and their contribution remains underestimated. One of them is the innovator of surgery of the XIX century. Czech scientist Anton Wolfler, whose bold ideas have spread far beyond the boundaries of abdominal surgery. Unfortunately, for many he is known only as the author of the methodology for the formation of gastroenteroanastomosis and as a student of Theodore Billroth. However, in reality, A. Wolfler made an incomparably greater contribution not only to gastric surgery, but also to herniology, thyroid surgery. The result of his study of embryogenesis, the histological structure of the thyroid gland, his own clinical experience gained two monographs, subsequently recognized as fundamental in this section of surgery. He developed a histological classification of thyroid cancer, for the first time described both solid and cystic forms of papillary cancer. He also suggested the possible mechanisms of carcinogenesis. Together with Theodore Billroth A. Wolfler introduced the technique of total thyroidectomy into clinical practice. Widely used in modern surgical practice, gastroenteroanastomosis with the loop of the small intestine turned off and the U-shaped inter-intestinal anastomosis, named after Caesar Roux, was in fact, developed by A. Wolfler in the experiment. Caesar Roux himself noted A. Wolfler's priority in the invention of this design. In 1897, Caesar Roux modified the method of A. Wolfler, forming a posterior-free version of this operation.

Key words: Anton Wolfler, surgery, biography, history of medicine, gastric surgery, endocrine surgery, thyroid cancer, thyroidectomy.

Контактный телефон: 8-911-197-93-43; e-mail: dr.sigua@gmail.com

Т.Ш. Моргошия^{1,4}, В.Я. Апчел^{2,3}, В.Д. Сасова⁴

Научное наследие и размышления о хирургии видного французского клинициста профессора Рене Лериша (к 140-летию со дня рождения)

¹Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. Анализируется научное творчество выдающегося французского хирурга Рене Лериша. Отмечены малоизвестные факты из его жизни. Лериш опубликовал более 1200 научных работ, в том числе 21 монографию. Большинство его работ посвящено проблемам общей и частной клинической физиологии и послужило основой для становления и развития физиологического направления в хирургии. Он исследовал проблему боли, в частности болевого синдрома, являющегося последствием ранений; изучал возможности использования хирургических методик для патогенетического лечения. Он одним из первых предложил применять оперативные вмешательства на вегетативной нервной системе для лечения главным образом заболеваний периферических сосудов. Р. Лериш считал, что болезнь не искажение нормальных, а возникновение новых физиологических соотношений. Р. Лериш разработал методику блокад и оперативных вмешательств на симпатическом отделе вегетативной нервной системы, в том числе периартериальную симпатэктомию. Он подробно описал клинику и предложил методику оперативного лечения хронической окклюзии терминального отдела брюшной аорты (синдром Лериша). Большое значение Р. Лериш придавал индивидуальной особенности здорового человека и указывал, что врачи мало знают о человеке во время его болезни. Его беспокоил и тот факт, что врачи мало знают, почему болезнь принимает ту или иную форму, почему инфекция вирулентная у одного и доброкачественная у другого, в то время как контагиозность одна и та же. Лериш выдвинул в медицине понятие «индивидуальной патологии». Он указывал, что форма болезни зависит от органической индивидуальности человека и не зависит от типа инфекции. Ссылаясь на свои впечатления, Лериш говорил, что пробовал искать на этом пути, но ничего не нашел, кроме банальности. За труды по лечению инфицированных ран Р. Лериш награжден Листеровской медалью (1939). Он был основателем и первым президентом Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов, являлся почетным доктором 30 иностранных университетов, почетным членом ряда зарубежных академий и обществ, в том числе Всесоюзного общества хирургов Союза Советских Социалистических Республик.

Ключевые слова: Р. Лериш, болевой синдром, синдром Лериша, физиология в хирургии, симпатэктомия, клиническая физиология, вегетативная нервная система, каузалгия.



Рис. 1. Профессор Рене Лериш

В 2019 г. исполняется 140 лет со дня рождения выдающегося французского хирурга-новатора и ученого Рене Лериша (рис. 1). Имя и работы Р. Лериша известны не только хирургам, они представляют большой интерес для нейрохирургов, невропатологов, физиологов, патофизиологов и морфологов. Р. Лериш проявил огромный интерес к сосудистым заболеваниям и проблеме боли. Жизнь этого крупнейшего научного деятеля, влияние которого, безусловно, сказалось и на развитии советской хирургии, была интересна и насыщена яркими творческими событиями. Большую притягательную силу имели имя и личность профессора Лериша и для отечественных хирургов старшего поколения.

Рене Лериш родился в Руане 12 октября 1879 г. Дед его был врачом, отец – адвокатом. В своих воспоминаниях о детстве Лериш писал, что на его будущее оказали большое влияние два дяди – врача. Один из них был врачом в Лионе; его звали Люсьен Жирен. Работая одно время в Париже, он сопровождал Г. Дюпюитрена при утренних обходах больных. Лериш вспоминал, что Жирен был замечательный врач: он делал операции как правой, так и левой рукой и имел большую клиентуру. Пользуясь большой популярностью, он все же по конкурсу не был избран на кафедру [2, 3].

Медицинское образование Лериш получил в Лионе, после окончания медицинского факультета работал экстерном в отделении профессора Понсе; сюда же поступил интерном Алексис Каррель – будущий создатель артериальной хирургии. Вспоминая это время, Лериш пишет, что Каррель приучил его к наблюдательности в медицинской работе. Его докторская диссертация о резекции желудка при раке была написана в 1906 г., а в 1909 г. он вместе со своим учителем Понсе опубликовал два тома работ о хирургическом лечении туберкулеза [4].

В Первую мировую войну (1914–1918) Р. Лериш, будучи в армии, написал ряд работ о лечении переломов. В это же время он начал изучать сосудистые заболевания, которыми продолжал заниматься всю жизнь. После войны Лериш работал в Лионе до 1924 г., когда получил кафедру клинической хирургии в Страсбургском университете. В течение 14 лет он заведовал хирургической клиникой в Страсбурге. Уже в то время он имел много учеников, приезжавших к нему из разных стран. Многие из них теперь стали выдающимися учеными [5].

В 1937 г. Лериш занял место профессора в Колледже де Франс. Эта кафедра считается первой кафедрой во Франции. Там работал знаменитый Клод Бернар [5]. Недостатком кафедры являлось то, что ее профессор не имел клиники ни в одной парижской больнице. Поэтому Рене Лериш до конца своей хирургической практики вел клиническую работу в частных больницах.

Для хирургов и врачей большой интерес представляет глава «Мысли о хирургии и хирургической работе» из книги «Воспоминания о моей минувшей жизни». Эту главу Лериш начал словами: «Будучи одновременно прекрасным искусством и наукой, хирургия является также и ремеслом». Она должна быть, по мнению автора, призванием, так как «эта дисциплина гуманна и требует прежде всего любви к человеку». «Некоторые могут сказать, – пишет Лериш, – что хирургия – это искусство рук, основанное на технике» [9]. Но сложность хирургии будет плохо понятна, если ограничить ее только искусством рук. Хирургия полезна лишь в том случае, если предшествующие моменты имели правильное направление. Хирургия, с точки зрения ее содержания и характера, с начала до конца состоит из ряда ответственных решений. Лериш указывал, что по своему характеру и внутреннему содержанию хирургия является последовательным рядом взятых на себя ответственных решений. «Тот, кто не может моментально принять трудное решение, в одну минуту, не должен быть хирургом» [10]. Точкой отправления всякого хирургического действия, по мнению Лериша, является разум, стремящийся распознать причинное заболевание, начало его эволюции, анатомическое состояние и реальное положение больного. Часто диагноз предписывает лечение. Да, до известной степени, но этим еще не все сказано, ибо после постановки диагноза должен учитываться ряд факторов, которые устанавливаются показаниями, являющиеся великим искусством [4].

Самое важное значение Р. Лериш придавал показаниям к операции. «Правильное определение, по-

казание к операции, – пишет он, – выявляют ценность хирурга». Развивая мысль о показаниях к операции, Лериш указывал, что необходимо обращать внимание на тяжесть заболевания, общее состояние больного, его возраст, социальное положение, будущность. «Всякая ошибка при показаниях к операции часто дорого оплачивается. Когда хирург принял решение, нужно получить согласие больного» [1].

Несомненно, интересны взгляды Р. Лериша на отношения между хирургом и больным. Он пишет, что хирургу всегда приходится брать на себя риск, не говоря больному о возможности непредвиденного. Лериш знал крупного хирурга, который жаловался, что больные уходят от него после разговора об операции. Лериш этого не понимал, зная его как хорошего оператора. Но однажды он видел этого хирурга около больного и все понял: тот объяснял больному все возможные осложнения операции, оценивал в статистических данных ее серьезность. Такой откровенный разговор вызвал страх у больного. Лериш пишет далее: «Это плохая стратегия, надо сохранять в самом себе беспокойство и внешне проявлять оптимизм» [12].

По мнению Лериша, самое трудное – сказать, что операция не нужна или потому, что она действительно не нужна, или потому, что время уже пропущено, тогда как больной видит в ней свое спасение. Описывая поведение хирурга, Лериш указывает, что он должен быть до некоторой степени дипломатом [11].

Большой интерес представляют рассуждения Лериша о хирургической технике. Он пишет, что «...хирургу нельзя быть неловким, но необязательна и необычайная ловкость. Хирургу необходимо приобрести нужные навыки, внимательно относиться к деталям и затруднениям и уметь избежать ненужных травм» [10]. С тех пор как Лериш видел операции Холстеда и Кушинга, он прекратил погоню за быстротой. По его мнению, самое важное для хирурга – это быть уверенным оператором. «Я старался им быть посредством точности движений, мягкости рук, тщательной остановки кровотечения. Не нужно допускать, чтобы больной терял кровь, а затем делать переливание крови с целью замены». «В хирургии, – говорит Лериш, – важнее всего безопасность». «Есть хирурги, похожие на шоферов такси: лучшими являются не те, кто едет быстрее других, а те, которые избегают препятствия и уверенно везут вас туда, куда вы хотите прибыть» [1].

Заслуживают большого внимания мысли Лериша о технике хирургических операций и об образовании хирургов. Хирургию он называл гуманной: «Она одинаково лечит как обездоленных, так и великих, бедных и богатых, а иногда бедных лучше, чем богатых. Она вдохновляется только одним: облегчить и вылечить. Она добросовестная, она старается делать как можно лучше, думая только об интересах больного; она никогда не чувствует себя вполне удовлетворенной тем, что она сделала. Она отбрасывает свои заботы и страхи, чтобы сделать лучше. Она всегда стремится к прогрессу» [12]. Излагая недостатки хирургии, Р. Лериш пишет, что хирургу нужно больше заботиться о при-

чине явлений, ближе подходить к патологии, больше стремиться понять сущность заболеваний. «Мне могут возразить, что она должна быть ремесленной. Да, без сомнения, но имеется область, где она является объектом науки, когда она старается углубиться в патологию». «Хирургия – говорит Лериш, – еще недостаточно биологична. Нередко хирурги рассуждают как механики и не думают о жизни тканей. Это особенно бросается в глаза в ортопедической хирургии, где врачи часто ведут себя как столыры. Это является глубокой ошибкой». «Кость часто мстит хирургам за то, что они нарушают ее собственную жизнь» [1]. К недостаткам хирургии Лериш относит также специализацию и недостаточную осведомленность хирургов [5].

«Хирурги слишком разгорожены на участки специализации, слишком региональны. Различные страны друг друга игнорируют, несмотря на работы, проводимые в каждой стране. Париж не знает, что делает Лондон, а Нью-Йорк не знает о том, что делается в Европе. Это зависит от того, что мы друг друга не читаем». Это Лериш справедливо считает большой ошибкой. «Я знал эпоху, эпоху Холстеда, когда в Соединенных Штатах секретари получали приказ резюмировать все, что выходило под известными подписями. Этот метод был прекрасен. Но, по-видимому, от него ничего не осталось» [1].

Лериш много читал, был хорошо знаком с литературой. Он пишет: «Очень жалко, что хирурги не встречаются... Интересно было бы знать от них самих, как функционируют их различные мозги в отношении операций и касательно патологического факта». О самом себе Лериш говорит: «Мне от природы повезло в том, что мне был дан разум, который случайно был создан для хирургии. Возможно, что в другой дисциплине мой интеллект ничего бы не стоил. Быстрота регистрации фактов, свойство охватывать реальное и случайности клинических проявлений, способы их возникновения, острое ощущение действительного состояния больного никогда не удовлетворяли мою любознательность. Этот же разум буквально закрыт у меня в отношении других порядков интеллектуальной активности – математического исчисления, понятия чистой поэзии. Кроме того, влюбленный в музыку, я абсолютно не знаком с техникой. Я не способен думать, если нет интересных фактов для ума. Для того чтобы вывести заключение, мне нужно не воображение, а контакт с живым человеком» [12].

Здесь Лериш снова возвращается к отношению между врачом и больным и излагает свое отношение к больному, показывает ход мысли при постановке диагноза. Эти рассуждения очень интересны и поучительны. «Клинически я примечаю главное, не останавливаясь на мелочах. Я не задаю банальных вопросов, не прибегаю к заученным словам. Я действовал таким образом, чтобы больной чувствовал, что его поняли и взял под опеку таким, каков он есть. Я был занят не раком господина Дюрана, но самим господином Дюраном целиком, с его страхами и заботами. Я не давал много объяснений по поводу болезни и поведения больного. Я думаю, что чем меньше рассказывают

больному о технике, тем лучше для него: наши самые простые хирургические слова звучат для больного страшно. Они сеют беспокойство, в то время как вашим первым долгом является внушение доверия. Я не помню ни одного, который бы так был напуган, что отказался бы от предлагаемой ему мною операции» [11].

Рене Лериш находит вредными разговоры с членами семьи за закрытой дверью, вдали от больного, оставленного внезапно наедине с самим собой. Он пишет, что всегда оставлял при себе все свои сомнения, не говоря об этом никому, за исключением крайней необходимости: при риске и, особенно в случае заболевания раком, но только одному из членов семьи. Большой интерес в мемуарах Лериша представляют его высказывания о показаниях к операции. Имеется ли общее правило для решения вопроса об операции?

«Надо принимать решения быстро, когда дело касается тяжелого случая, и, наоборот, в благоприятных случаях надо 2 раза подумать, хорошо взвесить и решиться, если это действительно необходимо. Я отвергаю аппендэктомии, обычно ненужные и производимые лишь из-за неясной болезненной точки, которая является первым симптомом megacolon. Такие же относительные показания имеются для операции фиксации матки или гастрэктомии по поводу маленькой фибромы с незначительной симптоматикой. Надо думать о том, что в результате операции в дальнейшем возможны спайки, которые часто приводят к большим расстройствам, чем маленькая бессимптомная фиброма» [10].

Лериш считал, что обучение хирургов должно быть главным образом обращено на проблему показаний к операции, основанных на знании результатов, особенно плохих. Здесь он справедливо критиковал легкомысленно принятые решения, которые портят будущее больного. Интересны взгляды Лериша на обезболивание в хирургии. Он предпочитал местную анестезию и широко ею пользовался при операциях [8].

Лериш с самых ранних лет своей деятельности интересовался основными вопросами патологии. В 1925 г. его выступления и высказывания о том, что патологические явления развиваются через сосудистую систему, вызвали сильную реакцию среди ученых того времени [6]. Его друг и помощник Фонтэн в течение 6 лет занимался экспериментальными исследованиями по физиологии коронарных сосудов, в результате чего возник фильм с показом фибрилляции и остановки сердца. Этот фильм Фонтэна был использован хирургами в современных фильмах по сердечной хирургии [7].

Излагая свое отношение к патологии, Лериш пишет, что каждый патологический случай ему кажется серией физиологических знаков, которые нужно расшифровывать, и то лишь для некоторых заболеваний. Например, в артериитах он определил значение явлений сосудосуживания и факты диапедической геморрагии. Это, несомненно, освещает картину заболевания и дает возможность более правильно понять вопросы терапии. Большое будущее Лериш

отводит патологической физиологии. Он пишет: «Нас ожидает колоссальная задача, а именно – поставить на надлежащее место патологическую физиологию наряду с патологической анатомией. К сожалению, это труднее изучать, чем анатомический фактор. Мы имеем морфологические методы исследования того, что мертво, но в то же время самого важного для раскрытия патологических процессов часто нет в нашем распоряжении. При исследовании мы имеем только остроту наблюдения в острых опытах на животных, химические данные, при которых легко ошибиться, некоторые возможности регистрации, как капилляроскопия, энцефалография, электрокардиография, ангиография» [7, 12].

Под руководством ученого получили хирургическое образование тысячи студентов и повысили квалификацию большое количество практических врачей. Рене Лериш основал блестящую хирургическую научную школу в Лионе (1940–1952 гг.), рисунок 2. Многие из его учеников стали в последующем заведующими кафедрами хирургии в разных странах Европы и видными учеными.

Во время войны Р. Лериш предложил организовать центр сосудистой хирургии. Уже в 1928 г. Лериш и его ученик Рейнальдо дос Сантос хорошо овладели методикой ангиографии и аортографии [3].

Р. Лериш очень интересовался проблемой боли, над которой работал всю свою жизнь. Он ставил перед собой вопрос: «Что такое боль? Шестое чувство? Но это не является физиологическим объяснением. Это лишь манера уклониться от объяснения проблемы. Почему такая разница в чувствовании при различных болезнях, почему столько индивидуальных особенностей в зависимости от причин возникновения болезни, если это было только выявление одной чувствительности: каузалгия, чувство жжения в ишемической конечности, разрывающие боли, боли как от укуса при

посттравматических альгиях, острые молниеносные боли при невралгиях тройничного нерва? Сколько различных способов, чтобы сигнализировать об опасности – и какой опасности!» [1, 8].

«Я не знаю, какая опасность в культе, какая опасность в невралгии тройничного нерва? Разве только упорное наличие самой боли. Я поражаюсь, с какой легкостью принимают объяснение, которое не является таковым. То, что существует аппарат боли, особенно пути ее проводимости, еще не доказывает, что это является защитным чувством» [8]. Заинтересовавшись проблемой боли, Лериш несколько лет посвятил изучению гипотензии и ее лечения. Наблюдая травмы и ранения, вызывающие вазомоторные нарушения, он стал их искать во всех случаях и пришел к мысли о послеоперационной болезни и о вегетативных расстройствах при большинстве поражений [4].

Интересны мысли Лериша о научной работе: «Я фантазер в противоположность тому, что думают некоторые, я чистый наблюдатель. Я наблюдаю, а затем делаю выводы, очень точные, что иногда производит впечатление ясновидения. Точкой отправления моей работы было всегда наблюдение, причем обычно длительное. Это не были наблюдения, зарегистрированные другими. Такая работа малоценна. Это позволяет лишь составлять статистические данные о наблюдениях, да еще недостаточно точных. Такая работа бездушная, мало оживляющая. Медицина этим злоупотребляет». По мнению Лериша, это задерживает развитие медицины. «Я пользовался только личными наблюдениями и тем, что видел собственными глазами, вне выученных в патологии слов. Я рассматривал случай так, как если бы он был единственным, без готовых названий, которые бывают часто неточны. Для того чтобы работать плодотворно, необходима целеустремленность, как будто ты работаешь в новой области. И если бы что-нибудь не



Рис. 2. Рене Лериш в центре со своими учениками и коллегами

совпало с тем, что преподают, то нужно искать объяснение расхождению между фактами и написанным, не доверяя интуиции» [10].

Об отношении Рене Лериша к экспериментальному контролю в патологии можно судить по следующим его высказываниям: «Я не хочу повторять то, что известно всем. Я хочу только еще раз сказать, что экспериментальный контроль, если это возможно, должен быть прежде всего произведен на человеке во время операции. Опыт на животных должен совершаться только для того, чтобы углубить анализ, но результаты нужно оценивать по человеческой мерке. Без сомнения, в нашей патологии имеются ошибки, которые зависят от того, что слишком легко применяли к человеку то, что относилось только к маленькому животному. Бактериология приучила нас считать, что крыса и морская свинка являются прекрасными способами анализа. Но я не думаю, чтобы они оказались пригодными для всей нашей патологии. Они слишком отличаются физиологически. Нужно принимать только то, что совпадает с наблюдениями человека, и, если возможно, делать поправку. Вот здесь необходимо экспериментальное воображение! Медицина не доверяет воображению: боится его при наблюдении. Ясно, что при нем выдумка или воображение будут неуместны, так как это означало бы замену реальных фактов фиктивным созданием ума. Но, когда нужно построить гипотезу на данных наблюдениях, нужно, чтобы воображение играло роль, но здесь необходимо подчинить воображение опыту» [12].

Большое значение Р. Лериш придавал индивидуальной особенности здорового человека и указывал, что врачи мало знают о человеке во время его болезни. Его беспокоил и тот факт, что врачи мало знают, почему болезнь принимает ту или иную форму, почему инфекция вирулентная у одного и доброкачественная у другого, в то время как контагиозность одна и та же. Лериш выдвинул в медицине понятие «индивидуальной патологии». Он указывает, что форма болезни зависит от органической индивидуальности человека и не зависит от типа инфекции. Ссылаясь на свои впечатления, Лериш говорит, что пробовал искать на этом пути, но ничего не нашел, кроме банальности. Он считает, что это наиболее важный вопрос патологии.

Читая лекции, делая доклады, Лериш говорил, что этим он оказывал услугу своей стране и сам обогащался новыми сведениями. Он почти каждый год ездил за границу с докладами, посещал международные конгрессы. Это помогало общению ученых, помогало лучше знать друг друга, служило взаимному уважению и способствовало дружбе народов. При посещении Мексики Лериш в старом госпитале Жуарец увидел прекрасную организацию «костного банка» с аппаратами для консервации холодом трупной кости, применявшейся при операциях костной пластики. Лериш отмечает, что в то время как заготовка трупной кости во Франции очень затруднена, в Мексике с громадным населением индейцев заготовка гомотрансплантатов очень проста. Ему так понравилась организация

«костного банка», что он со свойственным ему юмором написал отзыв в «Золотой книге», в котором, утверждая безукоризненность организации «костного банка», высказывал желание завещать «свои кости» этому учреждению и таким образом обеспечить себе бессмертие. Мы полагаем, что он и так обеспечил ее своими идеями и работами.

В «Воспоминаниях о моей минувшей жизни» [1] мы видим путь хирурга другой эпохи, другого времени, другого социального строя, отличающегося по своему окружению, понятиям, вкусам, но тем не менее, читая эти мемуары, мы ощущаем Лериша как прогрессивного ученого, идеи которого существуют и в настоящее время. Нельзя ожидать от ученого, стоящего в стороне от политики даже своей страны, иной информации, созвучности нашим понятиям и взглядам. Большой ученый и хирург, он, однако, думает, что можно стоять вне политики. Франция периода Второй мировой войны уже была не старой Францией. Ее правители предали свою страну и народ, не сопротивляясь захватчикам. В эти годы суровых испытаний Лериш был уже пожилым человеком и не смог оказаться в рядах Сопротивления. Он не покончил самоубийством, как де Мертель, когда немецкие оккупанты входили в Париж. Лериш верил, что, честно работая хирургом, он может сохранить «человеческую добропорядочность».

Он писал, что «хорошая хирургическая техника приходит постепенно. Многие хирурги прежнего времени, начиная с Дуайена, Жан-Луифора, де Мертеля, придавали большое значение скорости оперирования. Это можно принять для обычных операций, не связанных с риском, однако хирургия не должна являться авантюрой и лучше оперировать нежно и тщательно, но это не значит безнадежно, медленно и ощупью» [9]. Лериш вспоминал: «Лично я с того времени, как видел Хальстеда и Кушинга, перестал гнаться за быстротой. Их техника была высшей по своим результатам в сравнении с тем, что было до них. Она давала ощущение уверенности и безопасности всем, кто наблюдал за операцией. Самым важным является уверенность хирурга. Я вырабатывал при операциях точность движений, мягкость руки, хороший гемостаз и тщательность восстановления тканей» [12].

Заканчивая свои воспоминания, Лериш говорил о жизни, радостной в своей активности, счастливой с начала и до конца в своем разнообразии и в своих усилиях. Счастливая потому, что он работал над тем, что любил, что он посвятил себя служению человеку, «думая только о его боли, страданиях, его незащищенности в схватке со страшным чудовищем, каким является болезнь» [1], – это кредо было доминирующим всю его жизнь.

В момент, когда Рене Лериш исправлял последние корректурные листы книги воспоминаний, – 28 декабря 1955 г. – он умер. Его чтут во Франции как ученого и хирурга и как «великого человека». Он возглавлял кафедру в Колледже де Франс, кафедру, которую Клод Бернар сделал знаменитой. Он был членом Академии наук Франции, Академии медицинских наук, Хирургической академии. Он получил звание доктора Honoris

Causa тридцати иностранных университетов. За свою жизнь Р. Лериш опубликовал более 1200 научных работ, в том числе 21 монографию. Большинство его работ посвящено проблемам общей и частной клинической физиологии и послужило основой для становления и развития физиологического направления в хирургии [5]. Он исследовал проблему боли, в частности болевого синдрома, являющегося последствием ранений; изучал возможности использования хирургических методов для патогенетического лечения. Он одним из первых предложил применять оперативные вмешательства на вегетативной нервной системе для лечения заболеваний периферических сосудов. Р. Лериш считал, что болезнь не искажение нормальных, а возникновение новых физиологических соотношений. Р. Лериш разработал методику блокад и оперативных вмешательств на симпатическом отделе вегетативной нервной системы, в том числе периаортальную симпатэктомию [6]. Он подробно описал клинику и предложил методику оперативного лечения хронической окклюзии терминального отдела брюшной аорты (синдром Лериша). Он был основателем и первым президентом Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов, являлся почетным доктором 30 иностранных университетов, почетным членом ряда зарубежных академий и обществ, в том числе Всесоюзного общества хирургов Союза Советских Социалистических Республик (СССР). В 1939 г. Лериш за выдающиеся работы по хирургии был награжден медалью Листера [2, 5].

Имя Рене Лериша как талантливого хирурга, патолога и мыслителя вошло в историю медицины Франции и мировой науки. Несомненно, что личность его как одного из создателей нового – физиологического направления хирургии не умерла вместе с ним, а будет

жить в последующих поколениях, что его идеи будут долго еще «оплодотворять» дальнейшее развитие экспериментальной и клинической хирургии.

Мы можем смело утверждать, что «радиус действия» идей Лериша, всей его деятельности значительно шире его ближайшего окружения, он распространяется на все широкое поле европейской клинической и экспериментальной хирургии. Вспоминая в наши дни профессора Рене Лериша, мы должны отметить, что в его лице в мировую науку вошла крупная, яркая, чрезвычайно самобытная личность ученого-новатора и врача-клинициста.

Литература

1. Лериш, Р. Воспоминания о моей минувшей жизни; пер. с фр. проф. Р.Л. Гинзбург; с предисл. и под ред. проф. А.Н. Шабанова. – М.: Медицина, 1966. – 188 с.
2. Мирский, М.Б. Хирургия от древности до современности. Очерки истории / М.Б. Мирский. – М.: Наука, 2000. – 798 с.
3. Плоткин, Ф.М. Рене Лериш. Его жизнь и творчество / Ф.М. Плоткин. Хирургия. – 1958. – № 1. – С. 140–144.
4. Шамов, В.Н. Памяти Рене Лериша / В.Н. Шамов // Вестн. хир. – 1956. – Т. 77, № 9. – С. 155–161.
5. Шабанов, А.Н. Рене Лериш (1879–1955) / А.Н. Шабанов // Сов. мед. – 1956. – № 8. – С. 85–90.
6. Leriche, R. De la resection du carrefour aortico-iliaque avec double sympathectomie lombaire pour thrombose arterielle de l'aorte, le syndrome de l'obliteration termino-aortique par arterite / Leriche, R. Presse med. 1940. – Vol. 48. – P. 601–610.
7. Leriche, R. L'arteriectomie dans les arterites obliterantes / R. Leriche, P. Stricker // Etude experimentale et the-rapeutique. – 1933. – P. 34–41.
8. Leriche, R. La Chirurgie de la douleur / R. Leriche. – 1940. – 347 p.
9. Leriche, R. La Chirurgie a lordre de la vie / R. Leriche. – 1944. – 322 p.
10. Leriche, R. La Chirurgie discipline de la conaissance / R. Leriche. – 1949. – 282 p.
11. Leriche, R. La philosophie de la chirurgie / R. Leriche. – 1951. – 194 p.
12. Leriche, R. Souvenirs du ma vie morte / R. Leriche. – 1956. – 176 p.

T.Sh. Morgoshiya, V.Ya. Apchel, V.D. Sasova

The scientific legacy and reflections on the surgery of the prominent French Clinician Professor Rene Leriche (to the 140th anniversary of his birth)

Abstract. The scientific work of the outstanding French surgeon Rene Leriche is analyzed. Little-known facts from his life are noted. Leriche has published more than 1,200 scientific papers, including 21 monographs. Most of his works are devoted to problems of general and private clinical physiology and served as the basis for the establishment and development of the physiological direction in surgery. He investigated the problem of pain, in particular pain syndrome resulting from injuries; studied the possibilities of using surgical techniques for pathogenetic treatment. He was one of the first to propose the use of surgical interventions on the autonomic nervous system for the treatment of mainly peripheral vascular diseases. R. Leriche believed that the disease is not a distortion of normal, but the emergence of new physiological relationships. R. Leriche developed a technique for blockades and surgical interventions in the sympathetic department of the autonomic nervous system, including periaortic sympathectomy. He described the clinic in detail and proposed a method for surgical treatment of chronic occlusion of the terminal abdominal aorta (Leriche syndrome). R. Leriche attached great importance to the individual characteristics of a healthy person and indicated that doctors know little about a person during his illness. He was also worried by the fact that doctors know little why the disease takes one form or another, why the infection is virulent in one and benign in the other, while the contagiousness is the same. Leriche put forward in medicine the concept of individual pathology. He pointed out that the form of the disease depends on the organic personality of the person and does not depend on the type of infection. Referring to his impressions, Leriche said that he tried to search on this path, but found nothing but banality. For his work on the treatment of infected wounds, R. Leriche was awarded the Lister Medal (1939). He was the founder and first president of the European Society of Cardiovascular Surgeons; He was an honorary doctor of 30 foreign universities, an honorary member of several foreign academies and societies, including the All-Union Society of Surgeons of the Union of Soviet Socialist Republics.

Key words: R. Leriche, pain syndrome, leriche syndrome, physiology in surgery, sympathectomy, clinical physiology, autonomic nervous system, causalgia.

Контактный телефон: 8-905-207-05-38; e-mail: temom1972@mail.ru

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, Б.П. Филенко,
П.А. Котков, А.М. Данилов, И.П. Мавиди

Теодор Бильрот — основоположник желудочной хирургии

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Более века минуло с момента смерти великого немецкого хирурга Христиана Альберта Теодора Бильрота. Несмотря на столь внушительный срок, он по-прежнему остается широко известен в хирургическом сообществе как основатель желудочной хирургии, чьи результаты многолетних трудов во многом повлияли на развитие абдоминальной хирургии XIX–XX вв. В этом человеке в равной мере сочетались черты талантливого хирурга, педагога и организатора. Благодаря неукоснительному соблюдению правил асептики Теодор Бильрот первым приступил к оперативным вмешательствам на анатомических областях, ранее считавшихся «запретными» ввиду высокой частоты гнойно-септических осложнений. За семь лет, проведенных им на посту руководителя Цюрихской хирургической клиники, Бильрот поспособствовал ее значительному расширению и модернизации. Он впервые ввел в клиническую практику статистику оперативных вмешательств и их результатов, сделав тем самым еще один шаг от хирургического ремесла к искусству и науке. Будучи разносторонней и яркой личностью, Теодор Бильрот проявлял артистизм как за операционным столом, так и за клавиатурой фортепиано, ведь он, помимо всего прочего, был одаренным пианистом и скрипачом. В своей жизни и работе он не противопоставлял науку и искусство. Являясь ученым-инноватором, профессор Бильрот впервые осуществил успешные вмешательства на органах, ранее считавшихся недоступными оперативному воздействию, открыв тем самым принципиально новую страницу истории абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: Теодор Бильрот, история хирургии, экспериментальная хирургия, новаторство, желудочная хирургия, резекция желудка, классическая музыка, Йоганн Брамс, Рихард Вагнер.



Рис. 1. Христиан Альберт Теодор Бильрот

Научно-технические достижения второй половины XIX в. оказали существенное влияние на медицину. Внедрение в практику наркоза, принципов асептики и антисептики способствовали развитию хирургии. Лидерами прогресса явились крупные медицинские центры Германии, Австрии, Швейцарии. Время выдвиг-

нуло целую плеяду выдающихся хирургов-новаторов, среди которых достойное место принадлежит Теодору Бильроту (рис. 1).

Христиан Альберт Теодор Бильрот (Christian Albert Theodor Billroth) родился 26 апреля 1829 г. в Бергене-на-Рюгене (Королевство Пруссия) пятым по счету сыном в семье пастора Карла Теодора Бильрота (Carl Theodor Billroth). Через 5 лет после рождения Альберта его отец скончался. Семейные обстоятельства вынудили мать переехать вместе с малолетними детьми в Грейфсвальд. Одной из характерных черт членов семейства Бильротов была музыкальная одаренность. Теодор также был наделен этой особенностью в полной мере: с малых лет он проявлял интерес к музыке, делая при этом весьма посредственные успехи в изучении языков и точных наук. Однако профессиональным музыкантом Бильрот не стал: после окончания гимназии он поступил на медицинское отделение Грейфсвальдского университета. Здесь на него оказали влияние физиолог Рудольф Вагнер, проводивший у Бильрота занятия по микроскопии, и хирург Вильгельм Баум, с которым Теодор долгие годы поддерживал дружеские отношения после окончания университета. В 1851 г. на четвертом курсе Т. Бильрот перевелся в Берлинский университет, где продолжил обучение под руководством Б. Лангенбека, Д. Шёнлейна и М. Ромберга. Сам Людвиг Траубе обучал Бильрота экспериментальной патофизиологии, к

которой он проявил немалый интерес, вылившийся в написание диссертации на латинском языке, посвященной поражению легких после перерезки *n. n. vagorum* (*De natura et causa pulmonum affectionis quae nerve utroque vago dissecto exoritur*), которую Т. Бильрот успешно защитил в 1852 г. [4].

В 1853 г. Теодор Бильрот переезжает в Вену с целью прохождения курсов по дерматологии. Непродолжительное время он проходит практику в качестве врача-терапевта, однако через несколько месяцев его назначают ассистентом Бернарда фон Лангенбека – одного из корифеев хирургической науки, автора более чем 20 хирургических операций. Параллельно с освоением хирургии он ведет активные исследования в области патологической анатомии и в 1856 г. занимает пост приват-доцента хирургии и патологической анатомии в Берлинском университете. За время работы на кафедре Т. Бильрот опубликовал множество работ, посвященных озлокачествленным полипам толстой кишки, кистозным тестикулярным опухолям, генезу кровеносных сосудов и анатомии селезенки. Активно сотрудничая с Рудольфом Вирховым, Т. Бильрот достиг немалых успехов в патологической анатомии [1, 8].

С 50-х годов XIX в. Т. Бильрот активно занимался изучением исторических аспектов хирургической науки и в 1860 г. получил звание профессора хирургии и пост руководителя известной хирургической клиники в Цюрихе, где проработал до 1867 г. За эти семь лет Теодор Бильрот способствовал значительному расширению и модернизации клиники. Хирургическая наука того времени находилась на заре своего развития: особенно Т. Бильрота интересовала так называемая «раневая лихорадка» – распространенное явление среди пациентов хирургических отделений. Активно изучая этот вопрос, он пришел к выводу, что основной причиной нагноения послеоперационных ран являются вещества микробного происхождения. С учетом этого Т. Бильрот привносит в повседневную хирургическую практику Цюрихской клиники ряд важных нововведений: регулярную термометрию у прооперированных больных, ежедневную уборку палат и операционных. Также Т. Бильрот отказался от средневековой традиции грязных сюртуков и ввел в обиход белые кители в количествах, достаточных для ежедневной их смены [7] (рис. 2). Следуя примеру И. Земмельвейса, он активно пропагандировал обработку рук хирургов перед операцией хлорной водой. Описанные меры помогли значительно снизить послеоперационную летальность [1].

В 1863 г. Теодор Бильрот публикует свой труд «Общая хирургическая патология и терапия» (*Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie*) – классический медицинский учебник, выдержавший 15 изданий и переведенный на все европейские языки. Работая на кафедре в Цюрихе, он впервые предложил ввести в широкую клиническую практику концепцию аудитов, подразумевавших публикацию не только хороших результатов, но и неудовлетво-



Рис. 2. «Теодор Бильрот за операцией», картина Адальберта Зелигманна (1890). Участники оперативного пособия одеты в белую униформу, контрастировавшую с грязными кителями, распространенными в большинстве хирургических клиник XIX в.

рительных, позволявших объективно оценивать существовавшие лечебные методики и разрабатывать новые, более эффективные подходы. «Неудачи нужно признавать немедленно и публично, ошибки нельзя замалчивать. Важнее знать об одной неудачной операции, чем о дюжине удачных», – говорил Т. Бильрот. Профессор разработал и ввел в практику статистику оперативных вмешательств и их результатов, сделав тем самым еще один шаг от хирургического ремесла к искусству и науке. Пик хирургической карьеры Т. Бильрота приходится на годы работы профессором кафедры Венского университета, куда он был назначен в 1867 г. Именно здесь в полной мере раскрылся талант Теодора Бильрота как хирурга, педагога и ученого [1, 8].

Т. Бильрот был пионером в вопросах изучения бактериальной природы нагноения послеоперационных ран. Тщательное соблюдение им принципов асептики значительно уменьшило частоту гнойных осложнений и открыло новые горизонты в хирургической практике. Теодор Бильрот первым приступил к оперативным вмешательствам на органах, ранее считавшихся «неприкасаемыми» ввиду крайне высокой частоты послеоперационных фатальных гнойных осложнений. В 1872 г. он осуществил первую резекцию пищевода с формированием первичного анастомоза, в 1873 г. – первую тотальную ларингэктомию [11], в 1875 г. – резекцию печени. Отдельного упоминания заслуживает

вклад Т. Бильрота в развитие хирургии желудка. 29 января 1881 г. он выполнил первую в мире успешную резекцию пилороантрального отдела желудка по поводу стеноза раковой этиологии, после чего в течение 3 месяцев еще две аналогичные операции. Этот успех профессора Т. Бильрота был не случаен: ему предшествовала огромная экспериментальная работа и опыт практических неудач. Спустя четыре года 15 января 1885 г. Т. Бильрот в аналогичной ситуации сформировал гастроэнтероанастомоз ввиду технической невозможности формирования соустья между культей желудка и двенадцатиперстной кишкой, назвав этот способ резекции желудка «атипичным». Опыт успешных вмешательств на желудке произвел настоящую сенсацию в хирургическом мире, значительно расширив границы возможностей хирургии и увеличив спектр вмешательств на органах брюшной полости. Уже после его смерти в 1898 г. 27-й конгресс немецких хирургов увековечит имя оператора-первопроходца, назвав описанные способы резекции желудка «Бильрот-I» и «Бильрот-II» [5, 6].

За дверями хирургической клиники Теодор Бильрот осуществлял активную общественную деятельность. Он выступал за длительное обучение хирургическому искусству, подразумевавшему предварительную отработку оперативных навыков на трупах и животных и последующее 2–3-летнее прохождение практики в качестве ассистента хирургической клиники с параллельным изучением литературы [4].

Теодор Бильрот был членом Венской Академии наук, почетным членом тридцати двух научных обществ и австрийской палаты лордов. За свою жизнь он был награжден шестнадцатью почетными наградами, опубликовал более 150 научных работ. Он пользовался заслуженной популярностью не только в Германии, где считался современниками ведущим хирургом конца XIX в., но и за рубежом, куда его неоднократно приглашали в качестве консультанта. В частности, в Российской Империи он лечил поэта Н.А. Некрасова, которому сформировал колостому в левой поясничной области по поводу острой кишечной непроходимости [3], а также консультировал Н.И. Пирогова, с которым его связывали теплые дружеские отношения. Николай Иванович приезжал в Вену к Т. Бильроту после того, как консилиум московских врачей признал у великого русского хирурга рак верхней челюсти. Бильрот осмотрел Н.И. Пирогова, после чего безапелляционно отверг злокачественный характер заболевания, заявив об отсутствии необходимости в дальнейшем дообследовании. Спустя непродолжительное время после возвращения в Россию Николай Иванович скончался. Существует версия, согласно которой Т. Бильрот сознательно скрыл истинный диагноз, из деонтологических соображений подарив российский коллеге и его семье последнюю надежду [2].

Одной из ярких черт личности Теодора Бильрота был артистизм, который одинаково проявлялся как за операционным столом, так и за клавиатурой

фортепиано, ведь он, помимо всего прочего, был одаренным пианистом и скрипачом. Его дом в Вене стал своего рода музыкальным салоном, где он познакомился с Иоганном Брамсом и известным австрийским музыкальным критиком и теоретиком Эдуардом Гансликом. Теодор Бильрот пользовался значительным авторитетом в глазах Брамса: в 60-х годах XIX в., когда композитор был восходящей звездой венской музыкальной сцены, он неоднократно посылал известному профессору хирургии рукописи своих музыкальных произведений, чтобы узнать его мнение. Более того, Т. Бильрот участвовал в пробных репетициях работ Брамса на позиции второй скрипки, композитор же, в свою очередь, посвятил другу два своих первых струнных квартета «Opus 51». Теодор Бильрот также принимал активное участие в столкновении музыкальных течений, известном как «Войны романтиков», – эстетическом расколе между консерваторами во главе с Брамсом, с одной стороны, и радикально-прогрессивными композиторами в лице Ференца Листа и Рихарда Вагнера. В этом музыкальном противостоянии Теодор Бильрот поддерживал своего близкого друга, однако признавал и талант Р. Вагнера – с другой. Под влиянием общения с людьми искусства он начал работу над книгой под названием «Кто такой музыкально одаренный человек?», которая была опубликована Э. Гансликом уже после смерти профессора. В этом эссе Т. Бильрот впервые предпринимает попытку научного подхода к выявлению музыкальной одаренности, описывая несколько типов так называемый «амузыкальной личности». Он не противопоставлял науку и искусство: «Это одно из поверхностных суждений нашего времени – видеть в науке и искусстве две противоположности... Воображение – мать обоих» [9, 10].

Вплоть до весны 1887 г. профессор Т. Бильрот сохранял невероятную работоспособность, считая себя практически здоровым, однако в начале апреля перенес тяжелое воспаление легких, послужившее причиной прогрессирования сердечной недостаточности. Впрочем, свой 60-й день рождения и 25-ю годовщину пребывания на профессорской должности он отпраздновал в Вене, вскоре после чего переехал в Опатию (Австро-Венгрия), где скончался 6-го февраля 1894 года. Теодор Бильрот был похоронен в Вене с почестями: тысячная толпа почитателей его таланта пришла проводить в последний путь великого хирурга и музыканта [4].

Теодор Бильрот был не просто виртуозным мастером хирургического искусства, но и естествоиспытателем, взявшим на себя сложную задачу по обобщению данных патологической анатомии и экспериментальной патофизиологии с последующим их применением к прикладным задачам хирургии. Результаты многолетнего труда Т. Бильрота открыли новую эру абдоминальной хирургии, а безраздельное влияние определило приоритетные направления развития оперативной науки. Вся жизнь врача-музыканта Теодора Бильрота – симфония хирургии.

Литература

1. Евсеев, М.А. Теодор Бильрот: незаконченная симфония в хирургии / М.А. Евсеев, Е.А. Комарова // Хирургическая практика. – 2013. – № 2. – С. 58–64.
2. Мнихович, М.В. Два столпа медицины: Т. Бильрот и Н.И. Пирогов / М.В. Мнихович // Журн. анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 69–75.
3. Нечай, А.И. Болезнь и оперативное лечение поэта Н.А. Некрасова / А.И. Нечай [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 157, № 2. – С. 115–118.
4. Теличкин, И.А. Теодор Бильрот (к 100-летию со дня смерти) / И.А. Теличкин // Хирургия. – 1994. – № 11. – С. 52–53.
5. Юдин, С.С. Этюды желудочной хирургии / С.С. Юдин. – М.: Бином, 2003. – 423 с.
6. Dragstedt, L.R. Vagotomy for gastroduodenal ulcer / L.R. Dragstedt // Ann. Surg. – 1945. – № 12. – P. 973–978.
7. Hardy, S. Dressed to Heal: The Changing Semiotics of Surgical Dress / S. Hardy, A. Coronas // Fashion Theory. – 2016. – Vol. 20. – P. 27–49.
8. Kazi, R.A. Christian Albert Theodor Billroth: Master of surgery / R.A. Kazi, R.E. Peter // Journal of postgraduate medicine. – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 82–83.
9. Lewis, J.M. Theodor Billroth: surgeon and musician / J.M. Lewis, J.P. O’Leary // American Surgeon. – 2001. – Т. 67, № 6. – P. 605–606.
10. McLaren, N. Little known aspect of Theodor Billroth’s work: His contribution to musical theory / N. McLaren, R.V. Thorbeck // World. J. Surg. – 1997. – Vol. 21. – P. 569–571.
11. Schwartz, A.W. Dr. Theodor Billroth and the first laryngectomy / A.W. Schwartz // Ann. Plast. Surg. – 1978. – №1. – P. 513–516.

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, B.P. Filenko, P.A. Kotkov, A.M. Danilov, I.P. Mavidi

Theodor Bil’roth - gastric surgery founder

Abstract. *More than a century has passed since the death of the great German surgeon Christian Albert Theodor Billroth. Despite such an impressive time, he is still widely known in the surgical community as the founder of gastric surgery, whose results of many years of work have largely influenced the development of abdominal surgery in the XIX–XX centuries. This person combined the features of a talented surgeon, teacher and organizer in equal measure. Thanks to strict adherence to aseptic rules, Theodor Billroth was the first to begin surgical interventions in anatomical areas, previously considered «forbidden» due to the high frequency of purulent-septic complications. Over the seven years he spent as head of the Zurich surgical clinic, the Billroth contributed to its significant expansion and modernization. He first introduced into the clinical practice statistics of surgical interventions and their results, thereby taking another step from the surgical craft to art and science. Being a versatile person, one of the brightest personality traits of Theodore Billroth was artistry, which was equally manifested both at the operating table and at the piano keyboard, because he, among other things, was a gifted pianist and violinist. In his life and work, he did not oppose science and art. As a scientist-innovator, professor Billroth was the first to perform successful interventions on organs previously considered to be inaccessible to operative effects, thus opening a fundamentally new page in the history of abdominal surgery.*

Key words: *Theodor Billroth, history of surgery, experimental surgery, innovation, gastric surgery, gastrectomy, classical music, Johannes Brahms, Richard Wagner.*

Контактный телефон: +7-906-261-92-31, e-mail: kotkovdr@mail.ru

А.И. Гайворонский, Н.Г. Губочкин, Л.И. Чуриков,
Д.М. Исаев, Д.Е. Алексеев, М.А. Легздайн,
Д.А. Аверьянов, Д.В. Свистов

Вклад сотрудников Военно-медицинской академии в развитие хирургии периферических нервов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Становление нейрохирургической службы в нашей стране, равно как и развитие хирургии периферических нервов, неразрывно связано с именами выдающихся деятелей – сотрудников Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: Л.М. Пуссеп, В.Н. Шамова, В.И. Гребенюка, Б.А. Самопкина, А.Н. Соломина, Е.И. Усанова, Е.Д. Алексеева, Ф.С. Говенько, Б.В. Мартынова, А.Е. Белоусова и др. Уже с начала XX века в Императорской военно-медицинской академии Людвиг Мартынович Пуссеп активно занимается вопросами диагностики и хирургического лечения повреждений периферических нервов. Во второй половине XX в. хирургия периферических нервов претерпевает важный этап – переход к микрохирургии. Этот этап ознаменован бурным развитием и внедрением микрохирургической техники в лечении больных, страдающих травматическим поражением конечностей и нервов. В академии активно развиваются методики реваскуляризации и реиннервации при травмах конечностей. На основании анализа данных Великой Отечественной войны и войны в Афганистане сотрудниками академии опубликованы работы, посвященные организации медицинской помощи и хирургическому лечению боевых повреждений периферических нервов. Благодаря активной научной и практической работе А.Е. Белоусова, Н.Г. Губочкина, Е.Д. Алексеева, Ф.С. Говенько, Б.В. Мартынова в начале XXI в. клиника нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова становится ведущим учреждением в России, где оказывают помощь пациентам, страдающим травмами и заболеваниями периферической нервной системы.

Ключевые слова: хирургия, история нейрохирургии, периферическая нервная система, реваскуляризация, хирургия кисти, микрохирургия, клиника нейрохирургии, клиника военной травматологии и ортопедии.

Первые предположения об анатомическом строении периферической нервной системы и её роли в человеческом организме датируются ещё III в. до н. э. и находят свое отражение в работах Герофила и Эразистрата, а позже и Галена. Однако попытки соединить концы поврежденного нерва между собой предприняли лишь хирурги Средневековья, наиболее известными из которых явились арабский врач Rhasez (900 год н. э.), Авиценна (X в.), Gudlielm da Saliceto (XIII в.) и Guido Lanfranchi (XIV в.). Родоначальником хирургии периферических нервов, по мнению многих специалистов, является Габриэль Феррара (1543–1627), который впервые описал технику выполнения шва нерва, очень похожую на современную. В России первый успешный случай хирургического восстановления поврежденного срединного нерва был описан Н.В. Склифосовским в 1881 г. [1, 2, 5].

К концу XIX – началу XX в. появились фундаментальные работы, объясняющие особенности клинической картины при повреждениях периферических нервов, а также варианты выпадения и восстановления их функций после реконструкции нервного ствола: А. Waller (1850), Н. Head et al. (1905); W. Trotter, H. Devis (1909); G. Tinel (1913); P. Hoffman (1915) и др. [3].

Столь мощный толчок в развитии хирургии травм периферической нервной системы в начале прошлого века привел к всплеску интереса в изучении анатомо-топографических особенностей и вариантов строения

периферических нервов не только за рубежом, но и среди представителей отечественной анатомической школы. Академик В.П. Воробьев уже в 20-х годах прошлого столетия, используя бинокулярную лупу, разработал стереоморфологическую методику исследования конструкции органов и заложил основы микроскопической анатомии нервов. Огромный вклад в изучение анатомии периферических нервов внесли выдающиеся деятели Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА). Так, академик В.Н. Тонков подробно изучил и описал кровоснабжение периферических нервов на конечностях. Академик В.Н. Шевкуненко и представители его школы сформулировали учение об индивидуальной анатомической изменчивости. Варианты архитектоники периферических нервов и поныне являются предметом прикладных анатомических исследований.

Открытие в ноябре 1897 г. в клинике душевных и нервных болезней Императорской военно-медицинской академии отделения «хирургической невропатологии» позволило оказывать специализированную помощь пациентам, страдающим травмами и заболеваниями периферической нервной системы. С 1902 г. руководителем отделения становится Людвиг Мартинович Пуссеп, ученик известного хирурга С.П. Федорова и выдающегося невролога В.М. Бехтерева. Он активно занимается вопросами диагностики и хирургического лечения повреждений периферических



Рис. 1. Мобилизатор Гребенюка



Рис. 2. Обложка монографии Ф.С. Говенько «Хирургия повреждений периферических нервов»

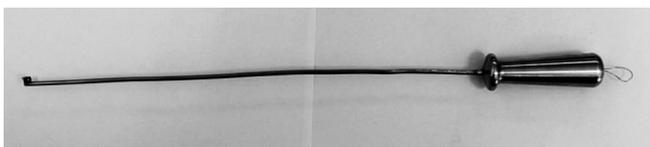


Рис. 3. Мобилизатор икроножного нерва

и Б.В. Мартынова кафедра и клиника нейрохирургии становится одним из ведущих учреждений Российской Федерации по оказанию специализированной помощи пациентам, страдающим травмами и заболеваниями периферической нервной системы.

На лидирующих позициях в нашей стране по изучению травм конечностей находится кафедра и клиника военной травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. Вопросы диагностики и лечения поврежденных периферических нервов являются неотъемлемой частью научной и клинической деятельности этого подразделения ВМА. В Ленинграде с 1976 г. разработкой микрохирургических операций на конечностях занялся сотрудник кафедры военной травматологии и ортопедии ВМА – кандидат медицинских наук Анатолий Егорович Белоусов. В июне 1978 г. он был направлен в рабочую командировку в Москву для

изучения новой области хирургии. После командировки практически сразу по инициативе А.Е. Белоусова Военно-медицинская академия выделила средства на покупку одного операционного микроскопа «Carl Zeiss» модель № 1, шовного материала (Supramid 8/0) и минимального количества микрохирургического инструментария.

С этого момента началась активная работа по внедрению микрохирургии не только в ВМА, но и во всем Ленинграде. За несколько месяцев А.Е. Белоусов самостоятельно проделал путь целой команды московских специалистов, которые на это потратили годы. И, как результат творческих усилий, 20 октября 1978 г. на кафедре военной травматологии и ортопедии ВМА была выполнена первая успешная операция реваскуляризации пальца кисти (она же была и первой операцией в Ленинграде). Первый пациент, Николай Алексеевич Мататаев, поступил в клинику в порядке скорой помощи по поводу травмы левой кисти циркулярной пилой, неполного отчленения IV пальца. Были повреждены все структуры пальца: сосуды, нервы, кость, сухожилия, а сам он «висел» на тыльном кожном лоскуте в четверть окружности пальца.

Пострадавшему была выполнена микрохирургическая операция: реваскуляризация IV пальца (сшита одна собственная пальцевая артерия и восстановлен один собственный пальцевой нерв). Вены не восстанавливали, так как отчленение было неполное: венозный отток происходил через кожный лоскут на тыльной поверхности пальца. Операция проводилась под микроскопом фирмы «Carl Zeiss» с использованием шовного материала Ethylon 10/0.

После этого с 1978 г. обычное травматологическое отделение клиники военной травматологии и ортопедии взяло на себя разработку и освоение новой перспективной методики микрохирургии. Уже с осени 1978 г. начались плановые операции на периферических нервах. С 1979 г. начали выполняться свободные пересадки кожных лоскутов с осевым типом кровоснабжения. В 1980 г. к А.Е. Белоусову присоединился ординатор клиники Николай Григорьевич Губочкин, ставший впоследствии помощником своего учителя на многие годы.

За короткий отрезок времени – с 1978 по 1980 г. – они вдвоем проделали огромную работу. Об этом стало известно не только в лечебных учреждениях Ленинграда (Санкт-Петербурга), но и далеко за его пределами. В период 1982–1983 гг. по просьбе И.В. Шведовченко и профессора В.Л. Андрианова первые микрохирургические операции А.Е. Белоусов выполняет с Н.Г. Губочкиным и своими учениками в Институте детской ортопедии им. Г.И. Турнера. Впоследствии И.В. Шведовченко успешно развил это направление в своем институте.

В 1984 г. А.Е. Белоусовым была успешно защищена первая в Советском Союзе докторская диссертация по микрохирургии на тему «Основные направления и перспективы использования микрохирургической техники при лечении больных травматологического профиля», в которой восстановлению нервов была посвящена отдельная глава с анализом отдаленных результатов.

В сентябре 1985 г. в ВМА усилиями и под руководством А.Е. Белоусова создаются курсы усовершенствования по микрохирургии и хирургии кисти. Первая группа начала обучение в 1985 г. Преподавателями были А.Е. Белоусов и Н.Г. Губочкин. Подготовку проводили на муляжах, крысах, кроликах, собаках и кадаверном материале. Значительная часть обучения проходила непосредственно в операционных клиниках военной травматологии и других лечебных учреждений города и области. Продолжительность операций составляла от 3–4 ч до 15–16 ч и более. Длительность курса обучения была определена в 6 месяцев. Впоследствии курс сократили вначале до 3, а затем до 2 месяцев.

С 1990 г. внедрение микрохирургии в травматологию и ортопедию предприняли в Российском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, открыв там специализированное отделение. Сегодня его сотрудники под руководством профессора Л.А. Родомановой оказывают экстренную помощь при отчленениях конечностей и тяжелой травме кисти не только жителям Санкт-Петербурга, но и всего Северо-Западного региона. За эти годы благодаря целеустремленности, таланту, трудолюбию и самоотверженности энтузиастов микрохирургии самые немислимые операции стали повседневным делом. Со временем период ажиотажного увлечения новым направлением уступил место спокойной и объективной оценке его возможностей.

В настоящее время в клинике военной травматологии и ортопедии ВМА выполняется весь спектр микрохирургических операций как на нервах, так и на сосудах, надкостнице, по пересадке сложных свободных реваскуляризируемых (реиннервируемых) комплексов тканей, ревизию плечевого сплетения, других нервных стволов в случаях огнестрельных ранений, сопровождающихся тупой травмой периферических нервов.

Новый этап в диагностике повреждений нервов начался в ВМА с внедрения сотрудником кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) Вячеславом Станиславовичем Деканом в повседневную клиническую практику ультразвукового исследования периферических нервов. В последние годы на кафедре нейрохирургии проводятся совместные с рентгенологами исследования по совершенствованию диагностики травм и заболеваний нервов. Появление на кафедре современных аппаратов электрофизиологического нейромониторинга позволило упростить интраоперационную диагностику проводимости нервов. Прикладные анатомические исследования позволили предложить новые способы транспозиции нервных стволов, оценить допустимую силу натяжения фрагментов нерва для преодоления диастаза. Интраоперационная флуоресцентная ангиография позволяет качественно оценить состояние кровоснабжения нервного ствола до и после реконструкции. В последние годы на кафедре нейрохирургии активно внедряются методики минимально инвазивной хирургии, в том числе эндоскопические, в лечении компрессионно-ишемических невропатий.

Литература

1. Байтингер, В.Ф. Шов нерва конец-в-конец: прошлое и настоящее / В.Ф. Байтингер // Вопр. реконструкт. и пласт. хирургии. – 2013. – Т. 16, № 1 (44). – С. 20–28.
2. Балалыкин, Д.А. Медицина периода эллинизма, историческое значение работ К. Галена / Д.А. Балалыкин, Н.П. Шок // Главный врач: хозяйство и право. – 2013. – № 3. – С. 48–52.
3. Говенько, Ф.С. Хирургия поврежденных периферических нервов / Ф.С. Говенько. – СПб.: Феникс, 2010. – 384 с.
4. Гребенюк, В.И. Хирургическое лечение параличей лицевых мышц / В.И. Гребенюк, Ю.В. Чуприна. – Л.: Медицина, 1964. – 155 с.
5. Золотов, А.С. К вопросу об истории хирургических операций при ранениях периферических нервов / А.С. Золотов, О.И. Пак // Травматология и ортопедия России. – 2013. – Т. 3 (69). – С. 162–166.
6. Парфенов, В.Е., Гайдар, Б.В., Руденко, В.Н. Страницы истории нейрохирургической службы Вооруженных сил России / В.Е. Парфенов, Б.В. Гайдар, В.Н. Руденко. – СПб.: Фолиант, 2006. – 196 с.

A.I. Gaivoronsky, N.G. Gubochkin, L.I. Churikov, D.M. Isaev, D.E. Alekseev, M.A. Legzdain, D.A. Averyanov, D.V. Svistov

Contribution of the staff of the Military medical academy to the development of peripheral nerve surgery

Abstract. *The formation of the neurosurgical service in our country, as well as the development of peripheral nerve surgery, is inextricably linked with prominent figures - employees of the S. M. Kirov Military Medical Academy: L.M. Puseppa, V.N. Shamova, V.I. Grebenyuk, B.A. Samotokina, A.N. Solomina, E.I. Usanova, E.D. Alekseeva, F.S. Govenko, B.V. Martynova, A.E. Belousova, etc. Already from the beginning of the 20th century, Ludwig Martynovich Pusepp has been actively engaged in the diagnosis and surgical treatment of peripheral nerve damage at the Imperial Military Medical Academy. In the second half of the XX century, peripheral nerve surgery undergoes an important stage: the transition to microsurgery. This stage is marked by the rapid development and implementation of microsurgical techniques in the treatment of patients suffering from traumatic lesions of limbs and nerves. The Academy is actively developing revascularization and reinnervation techniques for injuries to the limbs. Based on the analysis of the data of the Great Patriotic War and the war in Afghanistan, the Academy staff published works on the organization of medical care and surgical treatment of combat injuries of peripheral nerves. Thanks to the active scientific and practical work of A.E. Belousova, N.G. Gubochkina, E.D. Alekseeva, F.S. Govenko, B.V. Martynova at the beginning of the XXI century. Clinic of Neurosurgery of the S. M. Kirov Military Medical Academy becomes a leading institution in Russia, where they provide assistance to patients suffering from injuries and diseases of the peripheral nervous system.*

Key words: *surgery, history of neurosurgery, peripheral nervous system, revascularization, hand surgery, microsurgery, neurosurgery clinic, military traumatology and orthopedics clinic.*

Контактный телефон +7-931-219-63-66; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.И. Жолус¹, И.В. Петреев²

Размышления Н.И. Пирогова «О желательных преобразованиях Медико-хирургической академии»

¹Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) Министерства обороны Российской Федерации, Москва

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Великий врач, анатом, хирург, педагог, профессор Николай Иванович Пирогов (1810–1881) прославил не только российскую медицину, но и в целом Россию. Абсолютное большинство научных результатов было достигнуто им в период работы в Императорской медико-хирургической академии с декабря 1840 по июль 1856 г. Его открытия и достижения относятся прежде всего к анатомии и её топографическому направлению, хирургии и её военно-полевой области, военно-медицинской «администрации» – организации медицинского обеспечения армии. Современники Н.И. Пирогова отмечали его высокие педагогические способности. Через 21 год после смерти Н.И. Пирогова его жена передала часть архива Новороссийскому (ныне Одесскому) университету. Среди трудов находилась написанная карандашом статья «О желательных преобразованиях Медико-хирургической академии». Профессор анатомии университета Н.А. Батуев опубликовал в газете «Русский врач» в 1902 г. статью, в которой красной нитью проходила мысль о том, что в странах Европы образование военных врачей осуществляется в университетах на базе медицинских факультетов, которые должны быть независимыми в административном плане от руководства университетов. Николай Иванович предлагал на начальном этапе обучения проводить студентов через общий факультет естественных наук. Далее его предложение состояло в том, что медицинский факультет должен быть разделён на два отделения: первое – для подготовки гражданских врачей, а второе – для желающих поступить на военную службу. Содружество с университетом Н.И. Пироговым рассматривалось как возможность углубления и расширения получаемых обучающимися знаний, особенно естественно-научных, в начальный период учёбы.

Ключевые слова: Н.И. Пирогов, Медико-хирургическая академия, медицинский факультет, российская медицина, преобразование и совершенствование высшего образования, подготовка гражданских врачей.

Введение. Николай Иванович Пирогов (1810–1881) – выдающийся русский анатом, врач-хирург и педагог. Окончив в 1828 г. медицинский факультет Московского университета, он был направлен как молодой, подающий надежды выпускник в университет г. Дерпта, где и началась его научная и преподавательская деятельность. В 1832 г. им была защищена докторская диссертация. После двухлетней работы в клиниках Западной Европы в 1836 г. Н.И. Пирогов был избран в Дерпте экстраординарным профессором хирургии. В декабре 1840 г. он переезжает работать в Санкт-Петербург, и уже 28 декабря ученый совет утверждает его профессором хирургии Императорской Медико-хирургической академии (ИМХА). 18 января 1841 г. Николая Ивановича назначают членом Временного комитета при Министерстве народного просвещения «для предварительного соображения мер к преобразованию медицинской учебной части в заведениях, под его управлением находящихся» [4]. С одной стороны, это назначение следует рассматривать как признание опыта Николая Ивановича в сфере образования, с другой – как доверие молодому профессору медицины в вопросах совершенствования подготовки врачей в России. С 1841 по 1856 г. профессор Николай Иванович Пирогов трудился

в ИМХА Санкт-Петербурга [3]. В это же время Н.И. Пирогов открыл в академии госпитальную хирургическую кафедру, что означало введение 3-ступенчатого процесса преподавания. По его инициативе в академии был основан первый в мире анатомический институт. Все его выдающиеся открытия и достижения были выполнены в период работы в ИМХА. Из академии Н.И. Пирогов неоднократно выезжал на театры военных действий: в 1847 г. – на Кавказ, в 1854 и 1855 гг. – в Крым, где проявился его талант военно-полевого хирурга и организатора военной медицины [1].

Цель исследования. Рассмотреть предложения Н.И. Пирогова по преобразованию (совершенствованию) Медико-хирургической академии.

Результаты и их обсуждение. В 1902 г., через 21 год после смерти Н.И. Пирогова, в еженедельной газете «Русский врач» была опубликована статья Николая Ивановича Пирогова «О желательных преобразованиях Медико-хирургической академии» (неизданная рукопись, написанная карандашом) с предисловием профессора Н.А. Батуева [6].

Предисловие начинается словами о происхождении неопубликованной статьи: «В начале текущего года сыном Владимиром Николаевичем и супругой

покойного Н.И. Пирогова Александрой Антоновной Бистром было пожертвовано медицинскому факультету Новороссийского (ныне Одесского) университета несколько книг, атласов и рукописей, принадлежащих великому хирургу... Одна из них (рукопись), набросанная карандашом, без даты касается некоторых желательных изменений в преподавании в ИМХА и... содержит доводы в пользу передачи академии из Министерства военного в ведение Министерства народного просвещения на положении медицинского факультета Петербургского университета». Точная дата написания «карандашной» статьи до сего времени не установлена. Однако Н.А. Батуев предполагает, что она была написана «...после 1845 года, когда Министерством народного просвещения был выработан в комиссии (при содействии Пирогова и позднее Бэра)... проект правил для испытания врачей». Из этого следует, что Н.И. Пирогов к тому времени проработал уже около 5 лет в ИМХА и знал все стороны учебно-образовательного процесса.

Во втором номере газеты «Русский врач» (1902 г.) опубликована другая статья: «Найденный в бумагах покойного Н.И. Пирогова черновой набросок доклада о желательных преобразованиях в Медико-хирургической академии комиссии из профессоров Бэра, Пирогова и Загорского с письмом последнего Пирогову» с примечаниями профессора Н.А. Батуева [7]. В этой статье идёт речь о поручении Конференцией академии комиссии из трёх указанных выше профессоров разработать проект распределения учебных предметов «в плане академического учения». Статья состоит из пояснительной записки, в которую и были включены «целиком, с весьма малыми изменениями, рацеи» Пирогова. Анализ содержания пояснительной записки – отдельный вопрос, нами рассматриваются предложения Н.И. Пирогова в его первой «карандашной статье».

В истории ИМХА имелся этап, когда «...сказывался отрыв академии от Министерства народного просвещения. От этого Министерства постоянно поступали предложения и просьбы к академии по вопросам медицинско-учебной и учебно-административной работы, по совершенствованию приёма различных экзаменов у разных категорий учащихся, врачей и учёных. Академия всегда активно и добросовестно откликалась на эти просьбы» [2]. Видимо, с этим связаны размышления Н.И. Пирогова о возможных преобразованиях ИМХА.

Академия в 1838 г. была подчинена Военному министерству на том основании, что она «предназначена для снабжения медицинскими чинами армии и флота» [6]. Учащиеся в образовательном учреждении военного ведомства – академии принуждались к строгому выполнению распорядка дня, элементам воинских ритуалов и дисциплины.

Как выпускник медицинского факультета Московского университета, Н.И. Пирогов ценил учебное время и свободу студенческой жизни не столько для удовольствий в быту, сколько для возможности ис-

пользования времени на саморазвитие, на научные исследования [5]. Многие профессора, в том числе и Н.И. Пирогов, были против насаждения воинской дисциплины среди учащихся. Этот вопрос в ИМХА возбуждался, но после дискуссии в Конференции академии её оставили в военном ведомстве.

В своей неопубликованной «карандашной статье» Николай Иванович как учёный с широким взглядом на образование и науку пишет: «В настоящее время доказывать неразрывную связь всех наук между собою было бы совершенно излишне... Особливо медицина по разнообразию предметов... не может даже существовать самостоятельно, коль скоро будет разрушена эта неразрывная и, так сказать, физическая связь, её соединяющая с другими науками и искусствами». В этом можно видеть предпосылки предложения Н.И. Пирогова к расширению основ, фундаментальности образования врачей.

Николай Иванович в статье рассматривает вопрос подготовки врачей для армии в различных странах. При этом приводит данные о том, что в Турции, Египте, Франции, Англии и Германии образование военных врачей осуществляется как в университетах, так и в специальных учреждениях. Пруссия и Австрия отказались от военно-медицинских школ, они соединены с университетами. В связи с этим Н.И. Пирогов пишет: «Только в нашем отечестве существует ещё одна отдельная Военно-медицинская академия, не имеющая никакой связи с университетом. А университет в столице Империи существует, как исключение в целой Европе, – без медицинского факультета» [6].

Далее Н.И. Пирогов сравнивает медицину с юриспруденцией и теологией как важнейшими гуманитарными науками. В качестве примера их высокого и независимого статуса в университетах он приводит следующее: «Французские деканы медицинского и юридического факультетов суть то же, что у нас ректоры или президенты». Этим он подчёркивает независимость факультетов в административном плане от руководства университетов.

На этом основании Н.И. Пирогов предлагает: «Соединение нашей академии с университетом на изложенных основаниях превратило бы её в факультет, но факультет, пользующийся достаточной самостоятельностью и независимостью в его действиях». Цель такого объединения он объясняет следующим: «В нашем отечестве не предвидится никаких существенных препятствий, чтобы подражать этому учреждению, только благому для пользы науки и учащихся».

Критики предложения Н.И. Пирогова по вопросу объединения университета и академии выдумали формулировку: «...Николай Иванович высказывал своё твёрдое убеждение в том, что Военно-медицинская академия не имеет права существовать как самостоятельное учебное заведение». Однако нельзя назвать «твёрдым убеждением» неопубликованное суждение учёного. Сверх того, словосочетание «не имеет права» в статье отсутствует, существо же этого высказывания весьма значимо, и его присвоение Пирогову совершенно неправомерно.

В данной статье Н.И. Пирогов отмечал недостаток численности военных врачей для практики. По этой причине академия в период Турецкой кампании произвела выпуск 3-го и 4-го курсов, которым пришлось учиться на практике у фельдшеров. Также он отмечал недостатки при вступительных и выпускных экзаменах, критиковал «...строгий закон, повелевающий казённых студентов, не выдержавших испытания на врачебную степень, делать фельдшерами».

Проведенный им анализ организации подготовки в академии военных врачей в сравнении с зарубежными аналогами Николай Иванович резюмирует следующим предложением: «Вот в главных чертах проект этого учреждения: академия соединяется с университетом, сохраняя, однако, свою самостоятельность и отдельное управление, хотя органически связанное с целым, – университетом».

На начальном этапе обучения по такому проекту Н.И. Пирогов предлагает проводить студентов через общий для объединённого учреждения факультет естественных наук. Далее его предложение состояло в том, что медицинский факультет должен быть разделён на 2 отделения. Первое – для подготовки гражданских врачей (лекарь, доктор): «... ¼ учащихся в этом отделении должны содержаться на собственное иждивение и с платою за лекции; остальной четверти могут быть назначены от Правительства и благотворителей вспомоществования и стипендии».

Второе отделение – «для желающих вступить на военную службу»: «...курс их учения должен быть приурочен к этой специальной цели. Он должен быть сокращён вдвое против теперь существующего. Итак, в 2 или 2½ года они могут приобрести достаточные и чисто практические сведения, приурочиваясь к потребностям нашей военной медицины...». «Эта мера доставила бы правительству достаточное число военных врачей и на случай войны, хотя и не пользовавшихся полным университетским образованием, однако же образованных практически для этой специальной цели». При этом он ссылаясь на имевшийся положительный опыт Франции.

В этой части статьи Пирогов высказал мнение: «Влияние военной дисциплины на Академию вредно», которое в современных условиях не только подверглось критике, но было искажено до неприемлемого содержания. Критиканы умышленно или по невнимательности заменили в предложении слово «дисциплины» на слово «медицины», что кардинально меняет смысл фразы и абсолютно безосновательно взято за повод к обвинениям в адрес великой личности. Это предложение, где слово «дисциплины» заменено словом «медицины», ставят в вину выдающемуся хирургу, когда речь идёт о возможном увековечении его имени, например, в названии академии. К этому присоединяется утверждение современных «оппонентов» Н.И. Пирогова, как указывалось выше, что он «...высказывал своё твёрдое убеждение в том, что Военно-медицинская академия не имеет права (!) существовать как самостоятельное учебное заведение».

Такое «твёрдое убеждение» в «карандашной статье» отсутствует.

По мнению Н.И. Пирогова, которое изложено в резюме статьи, «предлагаемые меры к улучшению врачебно-учебной части окажутся полезными в следующих отношениях:

1. Все усилия возвысить академию оставались до сих пор тщетными, потому что в министерствах военных и внутренних дел, к которым она принадлежала, она всегда оставалась заведением второстепенной важности.

2. Учащиеся медицине... всегда будут поставлены наряду с кадетами и юнкерами – это мешает науке.

3. Второе отделение предполагаемого факультета, доставляя армии запас врачей, достаточно образованных для этой специальной цели, послужит к возвышению и облагораживанию врачебного сословия, привлекая к себе всех, не имеющих надлежащего приговорительного образования, или не желающих посвятить себя глубокому изучению науки. Первое же отделение, составляющее вместилище людей, имеющих... призвание к науке, будет служить «рассадником» врачей-экспертов и наставников по различным отраслям врачебного знания».

Из неопубликованной рукописи Н.И. Пирогова следует, что он высоко ценил статус академии, не предлагал изменять её независимого положения. Содружество с университетом им рассматривалось как возможность углубления и расширения получаемых обучающимися знаний, особенно естественно-научных в начальный период учёбы. Проект преследовал также цель – увеличение контингента выпускаемых военных врачей, дефицит которых постоянно испытывала Русская армия. Тезис о вреде военной медицины из уст великого военно-полевого хирурга и основоположника военной администрации не мог быть произнесён. Тот же, кто это «домыслил», заслуживает осуждения в высшей мере.

Многим профессорам академии – членам её Конференции независимая позиция Н.И. Пирогова не нравилась. Известный физиолог – профессор В.О. Самойлов пишет: «Пирогов Н.И. – гений русской медицины. Выше у нас нет никого». «Рядом с Пироговым посредственность чувствовала себя неуютно. Даже подлинны таланты меркли в лучах его сверхчеловеческого гения. Стоявшие у кормила власти помешали России, российской медицине, прежде всего, в полной мере использовать интеллектуальный и творческий потенциал Пирогова...» [8, 9].

Профессор генерал-лейтенант медицинской службы А.С. Георгиевский (1908–1998), занимавший долгое время должность заместителя начальника академии, писал: «28 июля 1856 года 46-летний Н.И. Пирогов покинул МХА в расцвете своих сил и творческих возможностей. Из академии ушёл один из самых выдающихся деятелей, учёный с мировым именем. Истинные причины ухода Н.И. Пирогова из МХА ещё не раскрыты. Эта страница жизни и деятельности великого учёного и патриота нашей Родины ещё ждёт своего исследователя» [3].

Сам Н.И. Пирогов очень требовательно относился к своей научной продукции: «С самого начала моего врачебного поприща я принял за правило: не скрывать ни моих заблуждений, ни моих неудач, и я доказал это, обнародовав все мои ошибки и неудачи, и, чистый перед судом моей совести, я смело вызываю мне показать: когда и где я утаил хотя одну мою ошибку, хотя одну мою неудачу» [5]. Это свидетельствует о его честной и добронамеренной позиции в отношении реформирования Медико-хирургической академии. С полным основанием можно утверждать, что все предложения Н.И. Пирогова по реформированию академии были продуманными, взвешенными и направленными исключительно на позитивные изменения.

Во второй статье, опубликованной в газете «Русский врач» (1902 г. № 2), не содержится предложений Н.И. Пирогова об объединении ИМХА с университетом. С ведомственными высшими специальными школами Н.И. Пирогов окончательно примирился и в 1859 году в статье «Чего мы желаем» выразил свою позицию: «...но пусть и научное направление, с присутствием ему гуманно-реальным элементом, сохранится в гимназиях и университетах во всей его чистоте».

Многие предложения великого учёного и педагога были реализованы в советское и постсоветское время с большим положительным эффектом.

Заключение. Предложения Н.И. Пирогова в отношении желательных преобразований предусматривали возможность широкого профессионального сотрудничества с университетом Санкт-Петербурга для углубления и расширения базовых знаний обучающихся, которые изучались на первых курсах ИМХА. Сегодня, в начале XXI в., предложения Н.И. Пирогова реализуются не только в совместном участии нынешних сотрудников Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) в научно-практических конференциях, симпозиумах и работе Всероссийских обществ практически по всем медицинским специальностям, где происходит обсуждение и обмен мнениями как

уже опытных, так и молодых гражданских и военных врачей, но и в учебной деятельности. Так, например, современные преобразования в учебном процессе аутентично внедряются как в государственных медицинских университетах, так и в стенах ВМА, при этом многие учебники и учебные пособия формируются как военными, так и гражданскими педагогами. И, наконец, с 2002 г. в ВМА весьма успешно функционирует новый факультет подготовки гражданских врачей.

Таким образом, многие желательные преобразования, сформулированные Н.И. Пироговым в отношении обучения не только военных, но и гражданских врачей, реализованы в современных учебных программах ВМА.

Литература

1. Бурденко, Н.Н. Н.И. Пирогов – основоположник военно-полевой хирургии / Н.Н. Бурденко // Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции. – М. – Л.: Медгиз, 1941. – Ч. 1. – С. 9–27.
2. Военно-медицинская академия (1798–2008) / под ред. А.Б. Белевитина. – Изд. 2-е, доп. – СПб.: ВМА, 2008. – 912 с.
3. Георгиевский, А.С. Н.И. Пирогов и Медико-хирургическая (Военно-медицинская) академия / А.С. Георгиевский // Воен.-мед. журн. – 1960. – № 11. – С. 25–31.
4. Геселевич, А.М. Летопись жизни Н.И. Пирогова (1810–1881) / А.М. Геселевич // Акад. мед. наук СССР. – М., 1976. – 100 с.
5. Петров, Б.Д. Мемуары Н.И. Пирогова «Вопросы жизни. Дневник старого врача» / Б.Д. Петров // Труды по профилактической медицине. Судебно-медицинские заключения. Автобиографические произведения. – М.: Гос. изд. мед. лит, 1962. – Т. 8. – С. 395–403.
6. Пирогов, Н.И. О желательных преобразованиях Медико-хирургической академии (неизданная рукопись) / Н.И. Пирогов; предисл. Н.А. Батуева // Русский врач. – 1902. – № 1. – С. 1–4.
7. Пирогов, Н.И. Найденная в бумагах покойного Н.И. Пирогова черновая доклад о желательных преобразованиях Медико-хирургической академии / Н.И. Пирогов; с прим. проф. Н.А. Батуева // Русский врач. – 1902. – № 2. – С. 49–54.
8. Самойлов, В.О. История российской медицины / В.О. Самойлов. – М.: Эпидавр, 1997. – 200 с.
9. Самойлов, В.О. Локальные войны глазами русских врачей / В.О. Самойлов, И.Д. Косачёв // Вестн. СПбГУ. – 2015. – Вып. 1. – С. 146–161.

B.I. Zholus, I.V. Petreev

Thoughts of N.I. Pirogov «About desirable transformations of the Medico-Surgical Academy»

Abstract. The great doctor, anatomist, surgeon, teacher, professor Nikolai Ivanovich Pirogov (1810–1881) glorified not only Russian medicine, but also Russia as a whole. The vast majority of scientific results were achieved by him during his work at the Imperial Medical and Surgical Academy from December 1840 to July 1856. His discoveries and achievements relate primarily to anatomy and its topographic direction, surgery and its military field, the military medical «administration» – the organization of medical support for the army. Contemporaries N.I. Pirogov was noted for his high pedagogical abilities. 21 years after the death of N.I. Pirogov, his wife transferred part of the archive to Novorossiysk (now Odessa) University. Among the works was an article written in pencil, «On the desirable transformations of the Medical and Surgical Academy». Professor of Anatomy of the University N.A. Batuev published an article in the Russky Doktor newspaper in 1902, in which the idea that military doctors are educated in universities in European countries on the basis of medical faculties, which should be administratively independent of university leadership, was a common thread. Nikolai Ivanovich proposed at the initial stage of training to guide students through the general faculty of natural sciences. Further, his proposal was that the medical faculty should be divided into two departments: the first – for the training of civilian doctors, and the second – for those wishing to enlist in the military. Commonwealth with the University of N.I. Pirogov was seen as an opportunity to deepen and expand the knowledge acquired by students, especially natural sciences, in the initial period of study.

Key words: N.I. Pirogov, the Medico-Surgical Academy, faculty of Medicine, Russian medicine, transformation and improvement of higher education, training of civilian doctors.

Контактный телефон: +7-909-988-53-55; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.И. Левшанков

Профессор Б.С. Уваров – патриот и защитник Отечества, основоположник отечественной военной анестезиологии и реаниматологии (к 100-летию со дня рождения и к 75-летию Победы в Великой Отечественной войне)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены основные этапы жизни и работы военного хирурга и анестезиолога, профессора Бориса Степановича Уварова. Профессор Б.С. Уваров внес неоценимый вклад в становление и развитие отечественной военной анестезиологии и реаниматологии. Проработав 12 лет вместе со своим учителем академиком Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик П.А. Куприяновым, по инициативе которого создана первая в нашей стране кафедра анестезиологии, став его преемником, Б.С. Уваров приложил максимальные усилия для становления отечественной военной анестезиологии и реаниматологии. На протяжении 23 лет он был начальником кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, нештатным помощником главного хирурга (1964–1968) и заместителем главного хирурга по анестезиологии и реаниматологии (1976–1986) Министерства обороны Союза Советских Социалистических Республик. В качестве диссертанта, научного руководителя или консультанта Б.С. Уваровым выполнены 24 кандидатских и 7 докторских диссертаций по трём основным направлениям: 1) экспресс-диагностика и контроль состояния пациента, находящегося в критическом состоянии; 2) совершенствование анестезиологической и реаниматологической помощи и 3) организация анестезиологической и реаниматологической помощи в Вооруженных силах. Им реализована проблема организации анестезиологической помощи в свете запросов военной медицины. Реализация предложенной Б.С. Уваровым системы анестезиологической и реаниматологической помощи в Вооруженных силах в мирное время, нашла отражение в учебнике «Анестезиология и реаниматология» (1979) и в других опубликованных материалах. Борис Степанович принимал активное участие в общественной жизни страны, проявляя замечательные человеческие качества. Подтверждением заслуг Б.С. Уварова к его 100-летию со дня рождения служит присвоение кафедре военной анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова имени Б.С. Уварова.

Ключевые слова: Б.С. Уваров – хирург, анестезиолог-реаниматолог, основоположник отечественной военной анестезиологии и реаниматологии, система анестезиологической и реаниматологической помощи, экспресс-диагностика, контроль состояния пациента, совершенствование (организация) анестезиологической (реаниматологической) помощи, основные научные направления отечественной военной анестезиологии и реаниматологии и их реализация.

После окончания Великой Отечественной войны одной из актуальных проблем в нашей стране была проблема становления анестезиологии и реаниматологии в качестве самостоятельной отрасли военно-медицинской науки и предмета преподавания с учетом мировых достижений в медицине [2, 7, 8]. Значительный реальный вклад в решение этой проблемы внесли известные ученые Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) [3–6]. Одним из них был Борис Степанович Уваров (рис. 1).

31.10.2019 г. исполнилось 100 лет со дня рождения Б.С. Уварова. К сожалению, 20 лет тому назад он ушел из жизни. Он был патриотом и защитником нашего Отечества (блокадник Ленинграда, ветеран Великой Отечественной войны, ветеран подразделений особого риска). Будучи 23 года начальником кафедры анестезиологии и реаниматологии ВМА – нештатным помощником главного хирурга и заместителем главного хирурга по анестезиологии и реаниматологии Министерства обороны Союза Советских Социалистических Республик (МО СССР), он стал первопроходцем, основоположником новой научной и учебной

дисциплины, клинической специальности – отечественной военной анестезиологии и реаниматологии.

Борис Степанович был замечательным человеком: серьезным, очень ответственным, трудолюбивым, справедливым и честным. Он вызывал у коллег чувство благодарности, дружбы, восхищения – одним словом расположение.

Обо всех его качествах, о его жизни и деятельности автору этой статьи посчастливилось удостовериться, работая вместе с Борисом Степановичем в течение 32 лет, в том числе в течение 12 последних лет его работы (до 1999 г.). Часто вместе мы обсуждали многие проблемы жизни, прошедшие, настоящие и будущие. Мы всегда понимали друг друга и приходили к общему мнению. Борис Степанович всегда был хорошим собеседником и с интересом и пользой мы обсуждали многие вопросы нашей повседневной деятельности и жизни в широком плане.

Поэтому хочется рассказать другим о нем, чтобы жизнь наша становилась более рациональной и счастливой. Особенно это важно сейчас – в период, беспокойной, а порой опасной и вредной для многих граждан нашей



Рис. 1. Б.С. Уваров

страны и мира окружающей нас обстановки, когда многие ценные качества нашей цивилизации, к сожалению, утратили свою значимость. Надеемся, что после знакомства с жизнью Б.С. Уварова кое-кто призадумается и о своей жизни и, может быть, изменит ее в лучшую сторону, более полезную не только для других, но и для себя.

Борис Степанович Уваров родился 31 октября 1919 в деревне Анциферово Вологодской области 5-м ребенком в дружной трудолюбивой семье (рис. 2).

Детство Бориса Степановича проходило в бедности и постоянной нужде, но живописная природа Вологодской области с речкой Лузой оставила радость и хорошие воспоминания на всю жизнь. В частности, об играх в деревне, сборах вместе с сестричкой Тоней на ближайших от деревни горках землянике и голубике (которую терли в глиняной чашке и с молоком ели с удовольствием), о посещении речки и ловле «бычков» руками или стрелой из лука. На рыбалку бегал часто. Уже в 7–8 лет ему разрешили ходить на рыбалку с ребятами или одному. Эта страсть заложила основы формирования его в заядлого рыбака на всю жизнь.

Деревня находилась на возвышенности 300–400 м от берега, состояла из 27 домов. Вдоль речки с обеих сторон находились другие небольшие деревеньки. На противоположном берегу находилось довольно большое село Ильинское. Оно сохранилось до сих пор. В нем была высокая белая кирпичная церковь, звон колоколов которой в праздничные дни разносился очень далеко. Река Луиза была весьма многоводна, и по ней ходили не только буксиры с плотами и баржами, но и пассажирские двухпалубные пароходы. В вечернее время это было восхитительное зрелище. Стоя на берегу с завистью смотрел он на обитателей этого чуда. К началу лета река мельчала, и судоходство прекращалось, ширина реки в это время достигала около 150 м. Во время паводка река разливалась широко и достигала 1–1,5 км. В это время берега оглушались



Рис. 2. Семья Уваровых

криками перелетных с юга птиц. Приятно было на берегу под журчание устремлявшейся вперед воды слушать их разноголосый гомон.

Дети с 10–12 лет уже работали в летние каникулы наравне с взрослыми за трудовни. За три месяца зарабатывали 80–90 трудовней. Школьники трудились каждый день с восхода до захода солнца с двухчасовым перерывом в середине дня. Свободными были лишь в непогожие дни. С 10–11 лет появилось пристрастие к охоте, которая началась с установкой силков на тетеревов. Однако поймать тетерева не удалось.

Несмотря на существовавшие трудности, родители Бориса Степановича хотели дать сыну достойное образование. В 1932 г. он поступил в неполную среднюю школу, находившуюся в семи километрах от деревни на другой стороне реки, по соседству с поселком Палемо (сохранившемся). Пришлось снимать временное жилье у крестьянина, у которого ранее квартировали брат Петр и сестра Зина. У него жили еще 3 или 4 ученика. Вот как описывает юный Борис этот период: «Приходилось уходить из дома очень рано утром в понедельник и возвращаться вечером в субботу. Вначале недельные пребывания вне дома я переносил трудно, да и адаптация к условиям в новой школе проходила нелегко. Но со временем ко всему привык, даже к тем кошмарным условиям быта. Мы, ученики-квартиранты, спали на полу, подослав под себя маленькие соломенные матрасики. Ночью зимой мерзли так, что вынуждены были залезать для обогрева на печку. Утром свои постельные принадлежности выносили в холодные сени, откуда приносили непосредственно перед сном. Ели в основном всухомятку то, что удавалось принести в котомке на неделю. Основным продуктом была картошка. Захваченной из дома бутылки молока хватало лишь на первые два дня, в лучшем случае. Кусочек мяса или что-либо другое солидное бывало очень редко. Время от времени варили какую-нибудь похлебку.

Плохими были и условия для подготовки уроков. Мы – школьники жили вместе с хозяевами дома, в одной избе. Хозяин был хорошим человеком, а жена его – ... (нет слов). Иногда не было керосина и приходилось уроки учить при освещении лучиной.

Скверно было с одеждой и обувью. Помню случаи, когда я за партой осенью снимал промокшие сапоги и очоженевшие голые ноги поджимал под себя. И так сидел в течение нескольких уроков. В субботу изголодавшийся и изнуренный я стрелой мчался к домашнему очагу, к маме, которая старалась утешить, приласкать и накормить. Выходной день пролетал незаметно и в понедельник опять топал с котомкой привычной дорогой. Много хлопот представляла переправа через реку: нередко при всей бедности за переправу приходилось платить. Особенно сложно с переправой было в периоды весеннего паводка».

Учился Борис Степанович в неполной средней школе хорошо: он в своем классе был одним из лучших учеников, в 1935 г. он ее окончил. Трудные годы учёбы в школе закалили и сделали его еще более целеустремленным и несгибаемым в критических ситуациях в дальнейшей жизни.

В 1935 г., получив аттестат об окончании неполной средней школы, Б.С. Уваров начал подготовку к отъезду в Ленинград, где жили мать, братья и сестры. Эта задача в тот период была очень сложной. Нужно было преодолеть пешком 70-километровый путь в один день, а затем с трудом получить в правлении колхоза необходимую справку и снова преодолеть повторно этот путь.

1935–1938 гг. – учеба в педагогическом техникуме (г. Луга) и окончание средней школы, затем поступление в 1-й Ленинградский медицинский институт им. И.П. Павлова.

В июне 1941 г., когда разразилась война, Борис Степанович заканчивал 3-й курс. Институт эвакуировали в Кисловодск, а студентов двух последних курсов (в том числе и Б.С. Уварова) оставили в блокадном Ленинграде. Рано наступили холода, участились немецкие налеты на город. Норму суррогатного хлеба для иждивенцев и служащих снизили до 125 г в день. Занятия в институте прекратились. Семья Уварова (Борис Степанович, его мать, отец, брат Петр и сестра Зинаида с мужем и двумя детьми) жила в одной комнате на ул. Моховой с ноября и в течение всей зимы 1941 г. С ноября 1941 г. Борис Степанович работал в 35 поликлинике при больнице им. Софьи Перовской на наб. канала Грибоедова в качестве врача на приеме хирургических больных. Самым трагичным для него оказался 1942 г., в январе умер отец, во время эвакуации от истощения умерла сестра Тоня.

В конце ноября 1942 г. студенты сдали государственные экзамены и получили дипломы. Мужская часть курса была мобилизована в армию. Сначала они попали на курсы усовершенствования медицинского состава Ленинградского фронта, где особое внимание уделялось военной медицине.

После окончания курсов Борис Степанович получил направление на должность врача-ординатора оперативно-перевязочного отделения медико-санитарного батальона 224 стрелковой дивизии, сформированной на основе бригады, воевавшей осенью на Северо-Западном фронте и недавно при-

бывшей на Ленинградский фронт (в Ленинград по льду Ладожского озера) для доукомплектования.

Чтобы представить условия работы военного хирурга приведем некоторые эпизода войны из воспоминаний Б.С. Уварова. «Дивизию расположили в пос. Янино. Военная операция, нацеленная на прорыв блокады, началась в конце декабря. Дивизия вступила в бой, когда немцы были уже вытеснены с правого берега Невы. Дивизия участвовала в штурме Синявинских высот. Батальон, где служил Борис Степанович, развернулся в лесу приблизительно в 7–10 км от линии фронта. Не успели поставить палатки, как началось поступление раненых. Для Бориса Степановича и еще двух врачей, только что закончивших институт, работа в операционной явилась боевым крещением. Знания о хирургической тактике при ранениях ограничивались самыми общими представлениями. К тому же хирургическая работа осуществлялась при свечах в неотапливаемых палатках. Многие тяжелораненые умирали на пути эвакуации их в медсанбат. Дивизия несла очень большие потери. Ей удалось на своем участке продвинуться лишь на 1–2 км. Участие в боях продолжалось около 2 недель, а затем остатки дивизии были отведены в тыл для пополнения. Медсанбат был развернут в лесу у Черной речки, где простоял до апреля 1943 г. Весной этого года дивизия заняла оборону под пос. Колпино, медсанбат расположился в Усть-Ижоре. Операционная находилась в землянке, остальные подразделения в палатках.

Условия обороны для наших частей были очень сложными. В большинстве окопов стояла вода. На переднем крае почти непрерывно свистели пули. Дивизия стояла под Колпино около 6 месяцев. Все это время медсанбат принимал раненых, которых иногда поступало значительное количество. Молодые врачи при возможности занимались самоподготовкой. Командование батальона готовилось к предстоящим испытаниям. Готовился и медсанбат. Основная заслуга в тщательной и рациональной подготовке принадлежала командиру подразделения, ведущему хирургу медсанбата М.Ф. Грязину. Это был замечательный человек – серьезный, ответственный, трудолюбивый, справедливый и честный. Медсанбат снялся с Усть-Ижоре незадолго до решающего наступления наших войск по освобождению Ленинграда от блокады в январе 1944 г.

Дивизия участвовала в освобождении Красного села и Гатчины, за что в последующем получила звание Краснознаменной Гатчинской. На этом пути батальон развертывался неоднократно. От Гатчины дивизия с боями продвигалась к Луге, а затем в сторону станции Плюса. Сначала раненых было относительно немного. Однако за Лугой ситуация изменилась. В этот момент сложилась очень напряженная обстановка. Медсанбат следовал по шоссе на дороге, неожиданно сообщили, что дорога блокирована какой-то оставшейся в тылу наших частей немецкой группировкой. Батальон был вынужден остановиться на окраине одной деревушки. Когда часть палаток была развернута, началась бомбардировка. Начальник медицинской службы дивизии распорядился переправить небольшую медицинскую

группу в обход немецкой части, для оказания помощи раненым в поселке Игомель, находившемся в 3–4 км на той же шоссейной дороге. Возглавить эту группу, состоявшую из трех медсестер и нескольких санитаров, поручили Борису Степановичу. Когда они добрались до поселка, там было уже много раненых, поступивших из полков и размещенных в нескольких домах. Приходилось работать почти без перерыва. К вечеру следующего дня обстановка приобрела опасный характер. Находившаяся в тылу немецкая часть решила прорваться вперед по линии фронта, предприняв яростную атаку на немногочисленные силы, оборонявшие поселок. Часть тяжелораненых в сопровождении медсестер на повозках отправили обратно к основной части медсанбата. Борис Степанович с двумя санитарями остался в поселке с остальными ранеными. Ситуация была критической, немцы подошли вплотную. Однако раненых оставить было нельзя, постоянно требовалась помощь. К рассвету все еле держались на ногах. К счастью у немцев, вероятно, кончились боеприпасы, и они, пройдя мимо домов, где оставались раненые, отступили».

Яшина Анна Михайловна (будущая жена Б.С. Уварова) была призвана в армию в 1941 г. Окончив летное училище, ей пришлось переквалифицироваться и служить в течение всей войны операционной медсестрой. В 1943 г. волею судьбы она оказалась вместе с Б.С. Уваровым в одном медико-санитарном батальоне до конца войны [1, 4]. После окончания войны 23 января 1946 г. состоялась их свадьба, после которой они стали неразлучными на всю свою жизнь (рис. 3). Через 3 дня после свадьбы Борис Степанович убыл в Москву на курсы усовершенствования Военного факультета Центрального института усовершенствования врачей.

С 1946 по 1951 г. Борис Степанович – ординатор детского (с 14.11.1946 г.) и хирургического (с 20.08.1948 г.) отделений 401 госпиталя Московского военного округа, затем хирургического (с 21.10.1948 г.) и урологического (с 07.10.1949 г.) отделений 4532 госпиталя Центральной группы войск (Австрия). 07.01.1950 г. ему присвоено очередное воинское звание – майор.

С 31.07.1951 по 03.08.1953 г. – учёба на лечебно-профилактическом факультете ВМА; 1953–1956 гг. – старший ординатор клиники факультетской хирургии № 2 (начальник – академик Петр Андреевич Куприянов). 05.05.1954 г. Борису Степановичу присвоено воинское звание подполковник.

Б.С. Уваров – ветеран подразделений особого риска: он участвовал при первых испытаниях атомного оружия (14.09.1954) на Тоцком полигоне [5].

В 1954 году Пётр Андреевич Куприянов в руководимой им клинике 2-й факультетской хирургии создал нештатное анестезиологическое отделение, которое возглавил Б.С. Уваров. На базе этого отделения с его участием осуществлялось обучение врачей в порядке 6-месячного рабочего прикомандирования.

В 1956 г. по ходатайству П. А. Куприянова Б.С. Уваров командирован на 2 месяца в Чехословакию для ознакомления с опытом применения новых методов

общей анестезии и системой 2-летней подготовки врачей-анестезиологов.

С 1956 г. на базе нештатного анестезиологического отделения, возглавляемого Б.С. Уваровым и при его активном участии, на кафедре для усовершенствования врачей №1 впервые в Советском Союзе начата цикловая подготовка анестезиологов (5-месячное общее усовершенствование). Опыт такого обучения сыграл большую роль в становлении системы анестезиологической и реаниматологической помощи не только в Вооруженных силах (ВС), но и в гражданском здравоохранении.

В последующие 30 лет военной службы Борис Степанович начал новый путь в качестве анестезиолога-реаниматолога, первопроходца в становлении новой самостоятельной научной и учебной дисциплины, а также клинической специальности – анестезиологии и реаниматологии [2, 3, 5, 6].

В 1958 г. по инициативе и ходатайству П.А. Куприянова в ВМА была учреждена первая в нашей стране кафедра анестезиологии (директива Генерального штаба Министерства обороны СССР от 18.08.1958), которая располагалась на территории клиники [4]. П.А. Куприянов руководил кафедрой по совместительству, Б.С. Уваров – его заместитель и он как преподаватель принимает самое активное участие в подготовке специалистов. В 1959 г. был уже 6-й выпуск анестезиологов.

Созданная при кафедре штатная лаборатория, а с 1973 г. Центральная клиничко-диагностическая лаборатория (ЦКДЛ) – единственная в своем роде в СССР, позволившая реализовать много научных идей. Почти в каждой диссертации анестезиологов-реаниматологов и хирургов клиники был достаточно глубокий анализ собственных экспериментальных исследований, подтвержденных наиболее информативными биохимическими показателями.

После смерти П.А. Куприянова (13 марта 1963 г.) начальником кафедры анестезиологии назначен Б. С. Уваров. В 1964 г. кафедра вместе с клиникой переехали в капитально отремонтированный главный корпус бывшей Обуховской больницы (наб. Фонтанки, 106). В этом здании Н.И. Пирогов успешно проводил свои первые общие анестезии.

Б.С. Уваров возглавлял кафедру в течение 23 лет, будучи одновременно нештатным помощником главного хирурга МО СССР (1964–1968) и заместителем главного хирурга МО СССР по анестезиологии и реаниматологии (1976–1986) [5, 6]. При нем была введена должность нештатного главного анестезиолога военного округа (флота, группы войск, вида ВС).

Основными направлениями научно-исследовательской работы Б.С. Уварова в аспекте становления отечественной военной анестезиологии и реаниматологии были:

1. Экспресс-диагностика и контроль состояния пациента, находящегося в критическом состоянии.

2. Совершенствование анестезиологической и реаниматологической помощи.



Рис. 3. Борис Степанович и Анна Михайловна, 1946 г.

3. Организация анестезиологической и реаниматологической помощи в ВС.

По первому научному направлению выполнено 10 кандидатских и 2 докторские диссертации (Б.С. Уваров – научный руководитель или консультант).

Кандидатские диссертации:

1. Крохалев Ю.С. Изменения дыхания и гемодинамики в первые часы после операций на легких. – Л.: ВМА, 1965. – 247 с.

2. Кивик А.А. О показателях водно-солевого обмена в плазме крови и скелетной мышце у больных с некоторыми врожденными и приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения: автореф. – Л.: Тарту, 1968. – 32 с.

3. Левшанков А.И. Масс-спектрометрический метод оценки функции внешнего дыхания. – Л.: ВМА, 1967. – 156 с.

4. Шведов К.П. Оценка дыхательной функции крови прямым методом при кровопотере и искусственной гемодилуции. – Л.: ВМА, 1971. – 146 с.

5. Ливанова Т.Б. Изменение активности креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и её изоферментов в сыворотке крови под влиянием наркоза эфиром, фторотаном и нейролептаналгезии. – Л.: ВМА, 1972. – 129 с.

6. Нефедов В.Н. Изменение объема циркулирующей крови, некоторых показателей ее дыхательной функции и кислотно-щелочного баланса при острой гипоксической гипоксии. – Л.: ВМА, 1974 – 188 с.

7. Гельд В.Г. Влияние некоторых вазоактивных препаратов на показатели гемодинамики и метаболизма в условиях острой кровопотери. – Л.: ВМА. – 169 с.

8. Шабунин А.В. Объем циркулирующей крови в ранние сроки после закрытой митральной комиссуротомии. – Л.: ВМА, 1975 – 183 с.

9. Дуже А.А. Изменение уровня циклического аденозинмонофосфата и активности некоторых ферментов сыворотки крови при кетаминевой анестезии и пути коррекции этих сдвигов. – Л.: ВМА, 1980. – 188 с.

10. Погорелко А.Г. Влияние общей анестезии метоксифлураном на тканевой метаболизм по данным

активности креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов. – Л.: ВМА, 1983. – 168 с.

Докторские диссертации:

1. Маркелов И.М. Изменение фракционного состава белков сердца при экспериментальном инфаркте миокарда и лучевой болезни. – Л.: ВМА, 1965 – 216 с.

2. Левшанков А.И. Экспресс-диагностика нарушенной газообмена и контроль его в процессе интенсивной терапии. – Л.: ВМА, 1984. – 569 с.

Впервые в мире с 1965 г. стали использовать в анестезиологии и реаниматологии масс-спектрометрию и разработанные с участием кафедры отечественные серийные масс-спектрометры «МХ 6202», «МХ 6203», оценку регионарного кожного газообмена (РчКГ) и ряд других новых способов и устройств [5].

Решена важная проблема – разработана и обоснована рациональная система экспресс-диагностики нарушений газообмена и контроля его в процессе интенсивной терапии на основе более совершенной организации использования новых методов и технических средств [5].

Решены важные задачи:

1. Определены наиболее информативные показатели состояния газообмена для экспресс-оценки его у тяжелых больных и пострадавших на основании сопоставления данных, полученных современными методами у здоровых людей и при острой массивной кровопотере, механической и термической травме, бронхоспастическом синдроме.

2. Разработаны методики, позволяющие быстро определить рациональный режим искусственной и вспомогательной вентиляции легких, внелегочной оксигенации крови и элиминации из нее CO_2 .

3. Оценены значение и перспективы использования в экспресс-диагностике дыхательных расстройств утяжеленных и пострадавших масс-спектрометрии. Разработана методика использования масс-спектрометра «МХ-6202», расширены его возможности в экспресс-оценке и контроле состояния дыхания путем включения в конструкцию дополнительных новых устройств.

4. Разработана рациональная система экспресс-диагностики нарушения газообмена, приемлемая для большинства лечебных учреждений.

Проблема совершенствования анестезиологической и реаниматологической помощи (2-е научное направление) обсуждалась в 13 кандидатских и 3 докторских диссертациях при непосредственном участии Б.С. Уварова в качестве диссертанта, научного руководителя или консультанта.

Кандидатские диссертации:

1. Уваров Б.С. Современные методы общей анестезии при некоторых операциях на сердце и магистральных сосудах. – Л.: ВМА, 1959. – Т. 1 – 342 с. – Т. 2 – 156 с.

2. Сипченко В.И. Интубация и обтурация бронхов при операциях на легких. – Л.: ВМА, 1964 – 194 с.

3. Зайковский Ю.Я. Экспериментально-клиническое обоснование применения миокаина в анестезиологии. – Л.: ВМА, 1967 – 256 с.

4. Любичева З.Л. Анестезиологическое обеспечение специальных исследований сердца и магистральных сосудов. – Л.: ВМА, 1967 – 281 с.

5. Белов В.А. Эндотрахеальный хлороформный наркоз. – Л.: ВМА, 1968 – 198 с.

6. Сидоренко В.И. Анестезиологическое обеспечение операций и ближайшего послеоперационного периода при синдроме портальной гипертензии. – Л.: ВМА, 1968 – 248 с.

7. Филлипов С.В. Длительная перидуральная анестезия после операции у торакальных больных. – Л.: ВМА, 1971 – 289 с.

8. Кривко Б.С. Аналгезия трихлорэтиленом в послеоперационном периоде: автореф. – Л.: ВМА, 1975 – 20 с.

9. Шанин В.Ю. Кетаминная анестезия в неотложной хирургии и ее влияние на некоторые показатели гомеостаза. – Л.: ВМА, 1981 – 110 с.

10. Полушин Ю.С. Применение осмотически активных комбинированных кровезаменителей для возмещения кровопотери. – Л.: ВМА, 1984 – 286 с.

11. Богомолов Б.Н. Обезболивание чрезкожной стимуляцией после плановых и экстренных абдоминальных операций: – Л.: ВМА, 1985 – 158 с.

12. Воробьев Андрей Андреевич. Медикаментозная профилактика нарушений функционального состояния центральной нервной системы после кетаминной анестезии. – Л.: ВМА, 1987 – 207 с.

13. Гороховатский Ю.И. Функция почек у больных приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. – Л.: ВМА, 1988 – 206 с.

Докторские диссертации:

1. Аряев Л.Н. Аналгезия и поверхностный наркоз закисью азота при непродолжительных операциях. – Л.: ВМА, 1966 – 502 с., приложение – 137 с.

2. Мещеряков Н.А. Материалы к анестезии и реанимации при острой кровопотере. – Л.: ВМА, 1970 – т. 1, 339 с., т. 2, с. 551.

3. Стасюнас В. П. Патологические сдвиги и особенности анестезиологического обеспечения внутригрудных операций в условиях экстракорпоральной перфузии и гемодилюции. – Л.: ВМА, 1974 – 408 с.

Б.С. Уваров внес существенный вклад в изучение и практическое использование более адекватных и безопасных методов общей анестезии, искусственной гипотермии и искусственного кровообращения при некоторых операциях на сердце и магистральных сосудах. Он провел глубокий анализ почти 6-летнего опыта (1953–1958 гг.) анестезиологического отделения у 580 пациентов. Проводимые общие анестезии с учетом накопленного опыта стали более управляемыми и безопасными для пациентов. Впервые в нашей стране в клинике 2-й факультетской хирургии ВМА стали использовать миорелаксанты, искусственные вентиляторы легких, гипотонию и гипотермию, определены показания к их применению (рис. 4).

Характер и количество операций, проведенных в условиях гипотермии

20.09.1961 г. Б.С. Уварову присвоено очередное воинское звание полковник медицинской службы.

Третье научное направление представлено в одной кандидатской и 2-х докторских диссертациях при непосредственном участии Б.С. Уварова в качестве диссертанта, научного руководителя или консультанта.

Кандидатская диссертация:

1. Сугоняев В.С. Спец. тема. – Л.: ВМА, 1971.

Докторские диссертации:

1. Уваров Б.С. Вопросы военной анестезиологии и реаниматологии. – Л.: ВМА, 1965 – 374 с., прилож. – С. 375–556.

2. Полушин Ю.С. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь раненым и обожженным в оборонительной операции фронта начального периода войны. – Л.: ВМА, 1992. – 525 с.

Основные факты и обоснование основных положений по данному направлению представлены в докторской диссертации Б.С. Уварова и опубликованных работах по ней:

1. Уваров Б.С. Об организации и методах анестезии и реанимации в военно-полевой хирургии / Б.С. Уваров // Тез. докл. научн. конф. по вопросам анестезиологии и реаниматологии. – Л., 1963. – С. 55–56.

2. Уваров Б.С. Потенцированный наркоз при крупных хирургических операциях / Б.С. Уваров, В.Л. Толузаков // Новый хирургический архив. – 1958. – 1. – С. 1–8.

3. Уваров Б.С. Анестезия в военно-полевой хирургии / Б.С. Уваров // Тез. докл. научн. сессии института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М., 1963. – С. 34.

4. Уваров Б.С. Клиническое применение миорелаксантов // Б.С. Уваров [и др.] // Мат. всесоюзного симпозиума по применению мышечных релаксантов. – М., 1963. – С. 98–100.

5. Уваров Б.С. О некоторых проблемах анестезиологии / Б.С. Уваров, В.И. Виноградов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова, 1963. – № 2. – С. 149–153.

6. Уваров Б.С. Терапия и ближайший период после выведения больных из клинической смерти / Б.С. Уваров, В.И. Маслов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова, 1964. – № 3. – С. 38–41.

Б.С. Уваров установил, что высокая летальность в 1948–1954 гг. обусловлена недостаточно совершенной оперативной техникой, тяжестью заболеваний и в значительной степени несовершенством анестезии из-за отсутствия квалифицированных специалистов анестезиологов-реаниматологов (очень глубокий уровень анестезии, нерегулярно проводимая во время операции искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [7, 8]. Максимальная безопасность при операциях обеспечивалась, если эндотрахеальный метод анестезии с ИВЛ проводили квалифицированные анестезиологи. Это подтверждено исходами после пневмонэктомии или лобэктомии по поводу нагноительных процессов легкого у 400 пациентов: у 200 пациентов, проведенных в 1948–1954 гг., летальность была около 25%, а у 200 – в 1957–1961 гг. летальность составила лишь 3%.

Характер операции	Всего больных	Из них			
		1954	1955	1956	1958
Митральная комиссуротомия	5	—	5	—	—
Операция Блеллока	10	—	10	—	—
Опер. Потс-Смит	8	—	7	1	—
Опер. Брока	32	—	7	25	—
Опер. на выкл. сердце	9	—	4	1	4
Торакотомия, деплевризация	6	—	3	3	—
Перев. боталлова прот.	7	1	5	1	—
Перикардэктомия	1	—	1	—	—
Всего	78	1	42	31	4

Рис. 4. Б.С. Уваров проводит гипотермию, 1954 г.

Б.С. Уваровым на основании глубокого анализа послевоенных достижений в области анестезии и реанимации [7, 8], собственного опыта и исследований, обоснована и реализована проблема организации анестезиологической помощи в свете запросов военной медицины: Решены 3 очень важные задачи:

1. Анестезиологическая помощь в зависимости от характера и локализации поражений.

2. Организация анестезиологической помощи и анестезиологическое оснащение этапов медицинской эвакуации.

3. Подготовка анестезиологических кадров для вооруженных сил.

В июле 1963 г. Б.С. Уваров, еще исполнявший обязанности начальника кафедры анестезиологии, в своем рапорте начальнику академии (11 страниц) обосновал основные положения, характеризовавшие состояние анестезиологии в тот период и ее значение для военной медицины. Они во многом явились основой для дальнейшего совершенствования деятельности кафедры в интересах академии и ВС в целом.

Борис Степанович все обоснованные задачи с учетом возможностей в тот период нашей страны реализовал на практике в аспекте становления отечественной военной анестезиологии и реаниматологии (1963–1986 гг.).

С сентября 1964 г. началось усовершенствование анестезиологов на 1-м факультете. Это позволило существенно улучшить подготовку руководящего медицинского состава по анестезиологии и реаниматологии.

В штат медико-санитарного батальона введены протившоковые отделения – первый шаг в организации специализированной анестезиологической помощи. К концу 1964 г. в 15 хирургических клиниках ВМедА было 34 штатных анестезиолога. В центральных, окружных и наиболее крупных гарнизонных госпиталях в штат были введены анестезиологические отделения. Кафедра получила возможность более эффективно влиять на состояние анестезиологической и реаниматологической помощи в армии и во флоте.

В лаборатории искусственного кровообращения клиники хирургии сотрудники кафедры в течение многих лет проводили исследования по разработке

и усовершенствованию аппарата искусственного кровообращения, испытывали различные типы оксигенаторов и влияния искусственного кровообращения на организм.

В связи с появившимися новыми задачами, которые должны решать анестезиологи, с учетом тенденций в развитии дисциплины после выхода в свет приказа Министра здравоохранения (МЗ) СССР № 287 от 14 апреля 1966 года (О мерах по дальнейшему развитию анестезиологии и реаниматологии в СССР), кафедра анестезиологии академии переименована в кафедру анестезиологии и реаниматологии (директива ГШ №орг./12/111768 от 4.08.66). С тех пор военная анестезиология и реаниматология стала успешно развиваться в рамках единой специальности. Была отработана система анестезиологической и реаниматологической помощи.

Основными направлениями научной деятельности кафедры в этот период были: изучение и использование в кардиохирургии при операциях с искусственным кровообращением искусственной гипотермии и анестезии; становление и развитие военной анестезиологии и реаниматологии, совершенствование анестезиологической и реаниматологической помощи раненым и больным.

Спектр научных интересов был широким: разработка новых средств и методов анестезии, оценка состояния важнейших функциональных систем и коррекция их нарушений в процессе анестезии и интенсивной терапии, вопросы возмещения острой кровопотери при операциях и травмах, выведение из критического состояния.

На кафедре постоянно совершенствовалась система подготовки анестезиологов-реаниматологов для ВС, вводились новые формы обучения: первичная специализация и усовершенствование (1958), клиническая ординатура и адъюнктура (1959), 5-й факультет (1960), 1-й факультет (1964), тематическое усовершенствование (1980), факультеты подготовки врачей (1982).

Учебный процесс расширялся по объему и числу обучающихся: в 1961–1962 уч. году нагрузка достигла 4300 ч, в 1969–1970 г. – более 6000 ч, в 1984–1985 г. – 6400 ч. Такая тенденция сохранялась и в последующие годы.

Таким образом, была реализована система анестезиологической и реаниматологической помощи в ВС в мирное время. Она была представлена в изданном в ВМА первом официальном учебнике под ред. проф. Б. С. Уварова «Анестезиология и реаниматология» (Л.: ВМА, 1979. – 347 с) и в других опубликованных материалах. Б.С. Уваров – автор 223 научных работ, соавтор 2 руководств по анестезиологии и одного по реаниматологии, справочника и двух учебников, 2 монографий, 7 учебных пособий, методических указаний.

Б.С. Уваров подготовил шесть докторов (Аряев Л.Н., профессора: Н.А. Мещеряков, 1972; И. М. Маркелов, 1972; В. П. Стасюнас, 1974; А. И. Левшанков, 1983; Ю. С. Полушин, 1992) и 33 кандидатов медицинских наук.

Создана школа военных анестезиологов-реаниматологов, из них три профессора избраны начальниками кафедр анестезиологии и реаниматологии: В. П. Стасюнас (Одесский медицинский институт), А. И. Левшанков и Ю. С. Полушин (ВМедА), где они продолжили развитие научных идей своего учителя.

Первая научная конференция, посвященная вопросам анестезиологии и реаниматологии проведена в апреле 1963 г. Впоследствии научные конференции стали проводиться Б.С. Уваровым регулярно каждые 3–4 года, а также сборы главных военных анестезиологов групп войск, видов ВС и ВМФ, окружных и центральных госпиталей. Они оказывали большое влияние на становление нашей специальности.

Б. С. Уваров активно участвовал в общественной жизни страны. Он был одним из организаторов Всесоюзного и Всероссийского научных обществ анестезиологов и реаниматологов, длительный период времени был заместителем председателя Правления Всесоюзного общества анестезиологов и реаниматологов (рис. 5). В 1957 г. его избирают заместителем председателя, а затем неоднократно – председателем правления Научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга (НПОАР СПб) (1963–1964, 1965–1966, 1968–1969, 1972–1973, 1976–1977, 1980–1982, 1986–1988), впоследствии – почетным председателем правления НПОАР СПб [2].

Борис Степанович успешно работал членом проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии Академии медицинских наук СССР, а также проблемной комиссии по шоку Минздрава. Он являлся членом редколлегии журналов «Вестник хирургии им. И. И. Грекова», «Анестезиология и реаниматология», членом редакционного совета «Военно-медицинского журнала».

Он достойно представлял отечественную анестезиологию и реаниматологию за рубежом: на IV (Лондон, 1968) и V (Токио, 1972) Всемирных конгрессах анестезиологов, на Международном конгрессе по военной медицине и фармации (Бухарест, 1973), Международном симпозиуме по парентеральному питанию (Рим, 1975). В 1997 г. в день 40-летия обще-

ства Б.С. Уваров выступил с обстоятельным докладом об итогах его работы.

Б.С. Уваров 08.01.86 уволен с действительной службы в отставку по возрасту и в том же году был избран на должность профессора кафедры, на которой прекратил свою трудовую деятельность в 1998 г. С 1986 по 1994 г. он возглавлял Совет ветеранов войны и труда ВМА.

Борис Степанович любил свою специальность и работу. Когда он ушел на пенсию, то продолжал обучение как врачей, так и медсестер-анестезистов.

Б.С. Уваров обладал замечательными человеческими качествами. Он был скромным, открытым и доброжелательным, интеллигентным и принципиальным, уравновешенным (никогда не выходил из равновесия и не разрешал себе и другим повышать голос при разговоре с кем бы то ни было). Его принципом было не принуждение, а уважение и убеждение. Он был опытным педагогом и хорошим учителем, целеустремленным и мудрым. Он всегда имел свое обоснованное мнение и отстаивал его, убеждая собеседника фактами.

О принципиальной позиции Б.С. Уварова в отношении развития специальности свидетельствует следующий факт. Когда в 70-х годах встал вопрос о разделении анестезиологии и реаниматологии на самостоятельные направления, в своем докладе на пленуме ученого совета Центрального военно-медицинского управления он выступил с обоснованной позицией против такого шага и отказался принять должность помощника главного хирурга по анестезиологии. Как показала жизнь, на уровне лечебных учреждений этого разделения не произошло, поскольку оно было невозможным. Именно поэтому через некоторое время прежнее положение было восстановлено, последовал приказ МО СССР, согласно которому начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии одновременно стал заместителем главного хирурга МО по специальности анестезиология и реаниматология.

Память о Борисе Степановиче как о замечательном человеке навсегда сохранится в памяти родных, многих его учеников, друзей и коллег. Его близкие



Рис. 5. 1-й Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов, 1972 г.



Рис. 6. Посещение могилы Б.С. Уварова коллективом кафедры, родственниками и гостями, 31 октября 2019 г.

родственники, ученики, друзья, сотрудники кафедры, где он работал, всегда вспоминают его (рис. 6).

Б.С. Уваров – основоположник отечественной военной анестезиологии и реаниматологии. К 100-летию со дня его рождения в 2019 г. кафедре присвоено новое название «Кафедра военной анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова» ВМА (приказ НГШ ВС РФ от 15.06.2019 № 314/6/253), 1 ноября 2019 г. в ВМА проведена научно-практическая конференция, посвященная памяти Б.С. Уварова.

Литература

1. Левшанков, А.И. Б.С. Уваров – патриот и защитник Отечества, основоположник отечественной анестезиологии и реаниматологии (к 95-летию со дня рождения) / А.И. Левшанков. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 46 с.
2. Левшанков, А.И. История Научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга (к 60-летию основания). – 2-е изд. перераб. и доп. / А.И. Левшанков. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 350 с.
3. Левшанков, А.И. История кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии (к 60-летию основания). – 2-е изд. перераб. и доп. / А.И. Левшанков, Ю.С. Полушин, А.В. Щеголев. – СПб.: МедЛит, 2018. – 350 с.
4. Левшанков, А.И. Кафедра анестезиологии и реаниматологии / А.И. Левшанков // Ветераны Великой Отечественной войны (1941–1945) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (к 70-летию Победы). – СПб.: СпецЛит, 2015. – С. 39–106.
5. Левшанков, А.И. Профессор Б.С. Уваров – основоположник Отечественной военной анестезиологии и реаниматологии (к 100-летию со дня рождения). – 2-е изд. перераб. и доп. / А.И. Левшанков [и др.]. – СПб.: МедЛит, 2019. – 366 с.
6. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998) / С.И. Андреев [и др.], гл. ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ВМА, 1998. – 792 с.
7. Труды Всесоюзной конференции хирургов, травматологов и анестезиологов. Казань, 25–30 сентября 1958 г. – Л.: Медгиз, 1960. – 340 с.
8. Труды 2-й Всесоюзной конференции хирургов, травматологов и анестезиологов. Баку, 20–25 декабря 1961 г. Всесоюз. науч. о-во хирургов; ред. П.А. Куприянов. – М.: Медгиз, 1963. – 384 с.

A.I. Levshankov

Professor B.S. Uvarov – a patriot and defender of the Fatherland, founder of domestic military anesthesiology and resuscitation (to the 100th anniversary of the birth and to the 75th anniversary of Victory in the Great Patriotic War)

Abstract. The main stages of the life and work of a military surgeon and anesthesiologist, Professor Boris Stepanovich Uvarov are presented. Professor B.S. Uvarov made an invaluable contribution to the formation and development of domestic military anesthesiology and resuscitation. After working for 12 years with his teacher, academician of the Academy of Medical Sciences of the Union of Soviet Socialist Republics P.A. Kupriyanov, on whose initiative the first department of anesthesiology in our country was created, becoming his successor, B.S. Uvarov made every effort to establish domestic military anesthesiology and resuscitation. For 23 years he was the head of the department of anesthesiology and intensive care at the S.M. Kirov Military Medical Academy, non-staff assistant to the chief surgeon (1964–1968) and deputy chief surgeon for anesthesiology and intensive care (1976–1986) of the Ministry of Defense of the Union of Soviet Socialist Republics. As a dissertation, scientific adviser or consultant, B.S. Uvarov completed 24 candidate and 7 doctoral dissertations in three main areas: 1) express diagnostics and monitoring of the condition of a patient in critical condition; 2) improving anesthetic and resuscitation care; and 3) organizing anesthetic and resuscitation care in the Armed Forces. He realized the problem of organizing anesthetic care in the light of the demands of military medicine. The implementation proposed by B.S. Uvarov, systems of anesthesiological and resuscitation care in the Armed Forces in peacetime, is reflected in the textbook «Anesthesiology and Resuscitation» (1979) and other published materials. Boris Stepanovich took an active part in the public life of the country, showing remarkable human qualities. Confirmation of the merits of B.S. Uvarov to his 100th birthday is the assignment to the B.S. Uvarov Department of Military Anesthesiology and Intensive Care of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

Key words: B.S. Uvarov – surgeon, anesthesiologist-resuscitator, founder of domestic military anesthesiology and resuscitation, anesthesiology and resuscitation care system, express diagnostics, patient condition monitoring, improvement (organization) of anesthesiological (resuscitation) care, the main scientific directions of domestic military anesthesiology and resuscitation and their implementation.

Контактный телефон: 8-911-221-98-70; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Е. Т. Ростомашвили, А. В. Щеголев

Открытие внутривенного наркоза (к 110-летию первого внутривенного гедоналового наркоза)

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. После открытия эфирного наркоза быстро выявились его недостатки: поддержание наркоза было невозможно или весьма затруднительно осуществить при работе хирурга на голове или шее. Удушающее чувство после вдыхания первых порций эфира отталкивало пациентов от повторных операций под эфирным наркозом. Использование вместо эфира хлороформа обнаружило его малую терапевтическую широту, кроме того, в разных странах наступило несколько смертей от хлороформа у лиц, страдающих патологией сердца. Попытки использования хлороформа и эфира внутривенно выявили тромбогенное действие этих препаратов. От легочной эмболии погибали экспериментальные животные и даже пациенты. Первый безопасный препарат для внутривенного наркоза – гедонал – был изобретен в Страсбурге в 1889 г. под руководством Освальда Шмидеберга. Препарат поступил в физиологические лаборатории многих стран, в том числе в лабораторию профессора Н. П. Кравкова – начальника кафедры фармакологии Военно-медицинской академии. Препарат обладал сильным снотворным действием и был идеальным средством для вивисекции. С учётом последнего было выдвинуто предположение о возможности применения гедонала у человека. Эту идею поддержал профессор С. П. Федоров, начальник кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии. Всестороннее исследование гедонала выполнил в течение 1908–1909 гг. ординатор клиники госпитальной хирургии Александр Порфирьевич Еремич. 7 декабря 1909 г. была осуществлена первая в истории операция под внутривенным гедоналовым наркозом, получившим за рубежом название «русский наркоз».

Ключевые слова: эфир, хлороформ, гедонал, внутривенный гедоналовый наркоз, «русский наркоз», открытие внутривенного наркоза, доктор А. П. Еремич.

Ингаляционный наркоз со времени его появления (Мортон, 1846, эфир), вызывал недовольство хирургов во многих странах по трем причинам: 1) опасность метода; 2) дискомфорт для больного; 3) вызываемые им неудобства для хирурга. Действия газов на слизистые оболочки вызывают избыточное сердцебиение и расстройство дыхания из-за раздражения n. Trigemini и n. Laryngeus sup. Проглатываемая слюна, содержащая хлороформ или эфир, раздражала слизистую оболочку желудка и вызывала многократную, изнуряющую рвоту. Ввиду тягостных, неприятных ощущений вводного газового наркоза больные больше пугались предстоящего наркоза, чем операции [2]. Для устранения названных неудобств стал распространяться ректальный наркоз эфиром, предложенный в 1847 г. Н. И. Пироговым [8].

Идея введения газового наркотического вещества непосредственно в кровотоки появилась сразу после предложения эфира для наркоза. Flourens в Соединенных Штатах Америки уже в январе 1847 г. вводил собакам эфир в art. Cruralis от 1 до 4 г, при этом развивался паралич конечности при сохраненной чувствительности. Введение эфира в артерию конечности по направлению к сердцу заканчивалось смертью животного. Также летальным исходом закончился опыт после введения в кровеносный сосуд хлороформа. Парижский врач Ore в 1872 г. ввел собаке в

вену раствор хлорала. Он получил нечувствительность животного к действию электрического тока в течение 5 ч. От введения хлорала у 2 больных произошла остановка сердца с летальным исходом. У собак появлялась кровь в моче, в месте нахождения иглы в вене, введенной от сердца к периферии, находили сгустки крови. Burkhardt (Германия) при температуре 28°C насыщал эфиром физиологический раствор до 10% концентрации. Кролик после внутривенного введения 100 мл такого раствора погрузился в наркоз и через 5 часов погиб, в правых камерах сердца был найден тромб. После многих опытов с разной концентрацией эфира и хлороформа был сделан вывод о небезопасности применения этих растворов у человека [7]. Во всех случаях использования эфира и хлорсодержащих препаратов для внутривенного введения сохранялась опасность развития легочной эмболии. Из-за быстрой утечки газа через респираторный тракт такой наркоз был неустойчив и непродолжителен. Применение его у больных с заболеваниями почек приводило к развитию острого нефрита. Многочисленные исследователи в разных странах пришли к выводу, что введение наркотического вещества в кровь является идеальным способом, но надо найти надежное анестезирующее средство, которое, с одной стороны, оказывало бы наркотизирующее действие, с другой – не действовало бы разрушительно на составные части крови [4].

Профессор Н.П. Кравков, начальник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии, поддерживая подобную точку зрения, предложил профессору С.П. Федорову для этой цели исследовать гедонал.

Гедонал синтезировал в 1889 г. Dresser в лаборатории своего учителя – профессора Освальда Шмидеберга (Страсбург). Уникальность данного препарата заключалась в сочетании в нем группы, вызывающей наркоз, спиртовой группы и амидной группы, защищающей сердечный и дыхательный центры от избыточного влияния наркоза. При применении гедонала для наркоза в виварии профессора Шмидеберга была установлена его большая терапевтическая широта. Гедонал – производное мочевины, в организме распадается до углекислого газа и воды [6]. Гедонал – порошок мятного вкуса, в холодной воде дает 1% раствор, при $t=28^{\circ}\text{C}$ – 2% раствор. Выяснилось, что препарат прежде всего обладает сильным снотворным действием. Для использования гедонала в виварии О. Шмидеберг разослал его всем своим ученикам. Этот препарат получил и профессор Н.П. Кравков, находясь в 1896–1898 гг. в заграничной командировке и в течение целого года изучая фармакологию в Страсбурге на кафедре Освальда Шмидеберга [10]. В физиологической лаборатории Военно-медицинской академии препарат был исследован сотрудником Н.П. Кравкова Лампсаковым. В результате исследований в 1902 г. им была подготовлена и защищена диссертация «О действии гедонала на животный организм». Это было физиологическое исследование – оно не имело отношения к внутривенному наркозу.

Тем не менее профессору Н.П. Кравкову приходит прогрессивная мысль об ослаблении отрицательного влияния хлороформа на организм человека предварительным приемом в виде премедикации за 1 ч до операции 3–5 г гедонала. Правда, немецкие ученые – первооткрыватели гедонала предполагали, что усыпляющей дозой гедонала для многих людей будет доза порядка 6 г. Более того, за 10 лет до предложения профессора Н.П. Кравкова на своих пациентах эти учёные установили, что сон после перорального приема гедонала наступает через 15–30 мин и продолжается от 3 до 8 ч, являясь, по их выражению, освежающим и укрепляющим [4]. Прием гедонала за 1 ч до хлороформирования уменьшал дозу хлороформа для наркоза [6]. Это было, безусловно, верным и новым. Видя полезность своего предложения, профессор Кравков задумался о применении гедонала в клинике. Этим своим соображением он поделился с профессором С.П. Федоровым, начальником кафедры госпитальной хирургии академии. Профессор С.П. Федоров, зная об актуальной для хирургов всего мира проблеме, связанной с необходимостью применения внутривенного наркоза, весьма заинтересовался предложением известного фармаколога, но необходимо было все тщательно проверить. Непредсказуемость своего предложения понимал и профессор Н.П. Кравков. Вот что он пишет: «Способ применения гедонала для наркоза во всей его полноте еще далеко не разработан

клиницистами, и, конечно, на пути дальнейших клинических наблюдений встретится немало сомнений, которые породят не столько сам способ, а сколько, может быть, сложность наблюдений на клиническом материале и трудность его анализа» [7]. Эти слова Кравкова говорят о его понимании, что это может не подтвердиться на клиническом материале.

Зададим риторический вопрос, зачем нужен внутривенный наркоз?

1. Выгода для хирурга – открывалась возможность оперировать на голове и шее. При газовом наркозе, когда он поддерживался прибором, находящимся на лице пациента, осуществить подобное вмешательство было весьма затруднительно.

2. Выгода для пациента: нет раздражающего действия на легкие; наркоз наступает быстрее, нет периода возбуждения; лучше самочувствие больного в постнаркозном периоде; работа сердца и кровяное давление стабильны.

Кто-то должен был поставить необходимые биологические опыты для установления наркотического препарата, безвредного для человека при его внутривенном введении. Таким человеком история выбрала Александра Порфирьевича Еремича, военного врача, ординатора клиники госпитальной хирургии.

А.П. Еремич – почетный гражданин Минской губернии – с отличием окончил гимназию в городе Калиш. Древняя славянская и европейская культура города не могла не оставить свой отпечаток на облике молодого человека. После гимназии Еремич, получив весьма удовлетворительные знания на физико-математическом факультете университета в Санкт-Петербурге, был принят на 3 курс Медико-хирургической академии, которую окончил с отличием. Во время учебы в академии по зову сердца за свой счет он отправился во Владивосток, где в ранге младшего врача оказывал хирургическую помощь раненым на театре военных действий в Русско-японской войне. Окончив академию, он был направлен на берега реки Лены в отдаленный хирургический стационар на 80 коек. Там А.П. Еремич единолично налаживал хирургическую помощь горнякам и старателям, в течение двух лет работы приобрел значительную и разнообразную хирургическую подготовку, был замечен профессором С.П. Федоровым и переведен в его клинику. В 1908 г. А.П. Еремич был командирован на кафедру фармакологии академии, здесь в физиологической лаборатории кафедры он задержался почти на два года [5].

До А.П. Еремича сотрудниками профессора Н.П. Кравкова были установлены следующие свойства гедонала при вивисекции:

– его относительная безвредность по сравнению с хлорсодержащими препаратами;

– снотворное действие различных доз гедонала – от 0,1 до 0,4 г/кг животного.

До начала экспериментальной части своей большой работы А.П. Еремич изучил особенности гедонала. Основной его особенностью было то, что наряду со спиртовой, т. е. жирной группой, в его состав входила

амидная группа, NH₂. Эта группа, NH₂, возбуждает центры головного мозга, которые парализуются снотворной наркотической группой. А.П. Еремич выяснил, что это дыхательный, сердечный и сосудодвигательный центры [3]. До этого наркотические агенты были все хлорсодержащие, их наркотизирующая и летальная доза почти совпадали, эти агенты были небезопасны. Гедонал не содержал хлора и имел большую терапевтическую широту. Задачи, которые нужно было решить А.П. Еремичу для получения внутривенного гедоналового наркоза, были следующие:

1. Всесторонне изучить влияние нового снотворного средства на живой организм, в последующем на организм человека.

2. Установить изменения витальных функций, обмена веществ при использовании наркотизирующих доз.

3. Оценить послеоперационное состояние живого организма, в последующем человека, а именно влияние на центральную нервную систему, раздражение сосудистой стенки, разрушение составных частей крови, угнетение функции почек.

На 23 кроликах и в последующем на 7 крупных собаках было выявлено отсутствие у гедонала угнетающего влияния на сердечную деятельность, препарат даже в больших дозах не вызывал отрицательного влияния на сосудистый тонус. А.П. Еремич установил, что функция почек у собак сохранялась в полном объеме, оставался нормальным суточный диурез, в раннем и ближайшем послеоперационном периоде не возникало гематурии, не было белка в моче. Появилась возможность оперировать пациентов, страдающих заболеваниями сердца и почек. Собаки после длительного гедоналового наркоза быстро просыпались, были активны, хотели есть [4].

После двух лет кропотливых исследований А.П. Еремич сообщил профессору С.П. Федорову, что готов выполнить внутривенный наркоз человеку. Чем рисковал почетный гражданин Александр Порфирьевич Еремич ради достижения общечеловеческой цели, к которой ученые всего мира шли 63 года с момента создания газового наркоза? Если бы от внутривенного гедоналового наркоза пациент погиб, за неумышленное убийство в царской России того времени полагалось десять лет тюрьмы в кандалах.

Осторожный и умный профессор С.П. Федоров решил вначале испытать новое средство на пациенте с огромной неоперабельной опухолью забрюшинного пространства, которая доставляла больному не купируемые наркотиками страдания. По решению начальника клиники А.П. Еремич ввел онкологическому больному внутривенно небольшую дозу 0,75% гедонала. Эта доза оказалась недостаточной для засыпания пациента, но позволила ему в течение ночи впервые за два месяца отдохнуть, почти не чувствуя боли. Тогда было решено провести полноценный наркоз по поводу ампутации стопы 57-летнему пациенту, страдающему саркомой пяточной кости. Операция под внутривенным гедоналовым наркозом, первая

в мире, прошла успешно 7 декабря 1909 г. Она была выполнена профессором С.П. Федоровым за 13 мин, наркоз длился 45 мин, больной пришел в сознание, отметил, что ничего не чувствовал, и заснул еще на 5 ч, все это время А.П. Еремич не отходил от пациента, контролировал пульс, глубину дыхания, уровень сознания после пробуждения. На следующее утро в моче не было ни эритроцитов, ни белка. Помня опасность тромбоэмболии, А.П. Еремич для предупреждения легочной эмболии пунктировал вену от сердца к периферии. Также, видя угнетающее действие на дыхательный центр 1% раствора гедонала, он уменьшил концентрацию раствора до 0,75%. Раствор стал более управляемым, при недостаточной глубине наркоза А.П. Еремич ускорял введение препарата. Если возникало угнетение дыхания, оно становилось поверхностным и редким, А.П. Еремич несколько раз резко сдавливал грудную клетку больного, временно прекращал введение препарата, и самостоятельное дыхание восстанавливалось [4].

В течение 1910 г. было выполнено 60 операций на разных уровнях, в том числе на голове и шее. Прошли благополучно операции при сопутствующих заболеваниях сердца, легких, почек. Все эти больные после операции поправлялись без осложнений. Наиболее продолжительной и травматичной была экстирпация прямой кишки, выполненная также под внутривенным гедоналовым наркозом с сохранением самостоятельного дыхания, что и сегодня представляется трудной задачей. Всех больных А.П. Еремич наблюдал вплоть до их выписки из стационара.

По материалам выполненной экспериментальной и клинической работы 15 мая 1910 г. А.П. Еремичем была защищена докторская диссертация по теме «Внутривенный гедоналовый наркоз». Это была поистине пионерская работа [9]. В 1911 г. А.П. Еремич занял должность главного врача только что созданной Еленинской больницы для бедных онкологических больных женщин, но оборудованной как самый современный европейский стационар. Для оснащения больницы А.П. Еремич дважды ездил в Германию. После революции А.П. Еремича пригласили работать главным врачом городской больницы города Благовещенка [5]. А.П. Еремич без усталости оперировал всех нуждающихся в большом городе. От переутомления и переохлаждения он заболел пневмонией, продолжал работать и практически на рабочем месте скончался в апреле 1920 г. Как свидетельствует «Амурская правда», весь трудовой город вышел проститься со своим доктором [1]. Место захоронения первооткрывателя внутривенного наркоза неизвестно, в отличие от его коллеги – первооткрывателя эфирного наркоза Уильяма Томаса Грин Мортон. Он, его жена и четверо детей похоронены в семейном пантеоне в городе Бостоне, где произошло открытие эфирного наркоза. Более того, благодарные граждане города после смерти прославившего их горожанина воздвигли ему памятник в центральном городском парке, где бывает много людей.

После защиты докторской диссертации А.П. Еремичем в июне 1910 г. в «Журнале женских болезней» вышла статья профессора С.П. Федорова, где он сообщил, что его сотрудником А.П. Еремичем разработана новая методика внутривенного наркоза гедоналом и призвал желающих научиться этой методике наркоза прибыть в его клинику.

Профессор Н.П. Кравков, предлагая исследовать гедонал для внутривенного наркоза, писал: «Тем не менее, надо учесть, что любой наркоз содержит много неизвестного, много темных сторон, которые предстоит изучить и исследовать клиницистам» [7].

Отдаем должное таланту профессора Николая Павловича Кравкова, сумевшего разглядеть перспективы нового препарата для вивисекции. Именно благодаря организаторскому таланту профессора Сергея Петровича Федорова среди своих многочисленных сотрудников он выбрал того, который своим трудом и разумом увековечил название внутривенного наркоза как «русский наркоз» [11, 12].

Литература

1. Амурская правда. – 1920. – № 64.
2. Анестезиология: национальное руководство / под. ред. А.А. Бунятына, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1104 с.

3. Еремич, А.П. Об общей анестезии гедоналом // IX съезд российских хирургов: сб. тез. – М., 1910. – С. 280.
4. Еремич, А.П. О внутривенном гедоналовом наркозе (экспериментальное и клиническое исследование): дис. ... д-ра медицины / А.П. Еремич. – СПб., 1910. – 123 с.
5. Еремич, В.П. Очерки истории / В.П. Еремич // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 3. – С. 65–67.
6. Кравков, Н.П. Хлороформ-гедоналовый наркоз / Н.П. Кравков // Русский врач. – 1903. – № 48. – С. 1–27.
7. Кравков, Н.П. О внутривенном гедоналовом наркозе / Н.П. Кравков // Русский врач. – 1910. – № 12. – С. 406–411.
8. Пирогов, Н.И. Наблюдение над действием эфирных паров как болеутоляющего средства в хирургических операциях / Н.И. Пирогов // Записки по части врачебных наук. – 1847. – Кн. 2. – 227 с.
9. Федоров, С.П. Внутривенный наркоз гедоналом / С.П. Федоров // Журн. акушерства и женских болезней. – 1910. – № 5, 6. – С. 1173–1180.
10. Шабанов, П.Д. Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии / П.Д. Шабанов. – СПб.: Art-Xpress, 2015. – 256 с.
11. Шевцов, В.И. Профессор Сергей Петрович Федоров – выдающийся реформатор отечественной хирургии / В.И. Шевцов, Б.К. Комяков, Е.Н. Кондаков. – СПб., 2015. – 212 с.
12. Miller, S. Anesthesia / S. Miller, D. Ronald. – 7 th. ed. – S.L.: Elsevier Health Sciences, 2010. – 1645 p.

E. T. Rostomashvili, A. V. Schegolev

Discovery of intravenous anesthesia (on the 110th anniversary of the first intravenous hedonal anesthesia)

Abstract. *After the discovery of ether anesthesia, its shortcomings quickly revealed: it was impossible to maintain anesthesia when a surgeon worked on the head or neck, these operations were impossible or very difficult to carry out under ether anesthesia. The suffocating feeling after inhaling the first portions of the ether pushed patients away from repeated operations under ether anesthesia. The use of chloroform instead of ether revealed its small therapeutic breadth, several deaths occurred in different countries from chloroform in people with heart disease. Attempts to use chloroform and ether intravenously revealed the thrombogenic effect of these drugs, experimental animals and even patients died from pulmonary embolism. The first safe drug for intravenous anesthesia, hedonal, was invented in Strasbourg in 1889 under the direction of Oswald Schmiedeberg. The drug entered the physiological laboratories of many countries, including Russia, and the laboratory of Professor N.P. Kravkova, Head of the Department of Pharmacology, Military Medical Academy. The drug had a strong hypnotic effect and was an ideal tool for vivisection. Given this, an assumption was made about the possibility of using hedonal in humans. This idea was supported by Professor S.P. Fedorov, Head of the Department of Hospital Surgery, Military Medical Academy. A comprehensive study of the hedonal was carried out during the years 1908–1909 by the intern of the hospital surgery clinic Alexander Porfirevich Jeremic. On December 7, 1909, the first ever operation was performed under intravenous hedonal anesthesia, which was called «Russian anesthesia» abroad.*

Key words: *ether, chloroform, hedonal, intravenous hedonal anesthesia, «Russian anesthesia», discovery of intravenous anesthesia, Dr. A. Jeremic.*

Контактный телефон: +7-911-706-46-06; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Н.В. Милашева², В.О. Самойлов¹

Петр Великий — учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург²Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург

Резюме. Исследование посвящено дате основания лекарских (медико-хирургических) школ при Генеральных госпиталях Санкт-Петербурга, которые являются историческим фундаментом Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии. Архивные документы из фондов Российского государственного архива Военно-морского флота, а также опубликованные источники доказывают и подтверждают, что Петр Великий является учредителем лекарских (медико-хирургических) школ при Генеральных госпиталях Санкт-Петербурга. По замыслу гениального преобразователя России, учреждение лекарских школ в военной и морской столице Российской империи входило в планы государственных реформ, являлось крайне необходимым и обязательным для развития отечественной медицины. Представлен исторический обзор российского военного законодательства эпохи Петра I, где затронуты вопросы медицины. Особое внимание уделено архивным документам. Подробно рассмотрены и проанализированы донесения (программы) первого архиатра и президента Медицинской канцелярии и всей медицинской службы России Роберта Эрскина и его преемника архиатра Ивана Лаврентьевича Блюментроста президенту Адмиралтейств-коллегии генерал-адмиралу графу Ф.М. Апраксину о приведении медицинской части во флоте в надлежащее состояние. В донесении И.Л. Блюментроста от 3 декабря 1719 г. прямо сказано об уже учрежденной лекарской школе при Адмиралтейском госпитале Санкт-Петербурга и о проведении в ней учебных занятий. В представленных документах разработан план организации морских госпиталей, рассчитан штат медицинского персонала в госпитале и во флоте, отражен план обучения лекарских учеников и подготовки лекарей, предложены решения других вопросов организации медицинской службы. Рассмотрен «Регламент о госпитальных и о должностях определенных при них комиссаров, докторов, писарей и прочих» 1722 г., составленный на основе программ Р. Эрскина и И.Л. Блюментроста. Этот Регламент являлся российским госпитальным уставом до утверждения нового закона – «Генерального регламента о госпиталях» (1735), включавшего в себя 40 пунктов Регламента 1722 г.

Ключевые слова: реформы Петра I, военная столица России, военная медицина, архивные документы, архиатр Р. Эрскин, программа архиатра И.Л. Блюментроста, учреждение лекарских школ при Генеральных госпиталях Санкт-Петербурга, «Регламент о госпиталях» 1722 г.

16 (27) мая 1703 г. на р. Неве на Заячьем острове по указу Петра Великого была заложена земляная крепость во имя Святых Апостолов Петра и Павла и наречена «Санкт-Питер-Бурх». Фортиция, с 1706 г. перестроенная в камне, имела 1-й (высший) класс из 4 по российской классификации крепостных сооружений, являлась особо важным стратегическим объектом и впоследствии получила разряд «сверхштатной». Для усиления и защиты крепости от нападения шведов с севера от нее возвели Кронверк. Одновременно застраивали Городовой (Санкт-Петербургский) остров, на котором разместили военные слободы и казармы разных полков, выстроили Оружейный двор. На этом же острове первоначально располагались главные государственные учреждения, в том числе Военная канцелярия (коллегия). На противоположном берегу Невы в 1704 г. было заложено Адмиралтейство. Это было рождение военной и морской столицы России. По замыслу Петра I, Санкт-Петербург, основанный в тяжелый период длительной Северной войны (1700–1721), должен был стать новой столицей новой России и ни в чем не уступать Западной Европе.

Петр Великий радикально изменил всю существовавшую структуру Российского государства и заложил

основы, определившие дальнейший путь его развития. В потоке государственных дел особое внимание Петр Алексеевич всегда уделял своему любимому детищу – регулярной российской армии и военно-морскому флоту – и денег на их строительство не жалел. В эпоху Петра I на содержание всей российской армии и флота тратилось от 2/3 до 4/5 расходной статьи государственного бюджета. Дворцовые расходы при этом были сокращены в несколько раз.

Для строительства военной и культурной столицы нового государства и для обучения русских учеников, способных воплотить грандиозные замыслы Петра I, начиная с 1698 г. на службу в Россию были приглашены лучшие европейские специалисты разного профиля. Вопрос подготовки национальных кадров стоял очень остро. В числе первых приглашенных профессионалов были моряки, корабельные мастера, военные инженеры, архитекторы, строители, художники и, разумеется, врачи и лекари.

Важнейшей составляющей частью государственных реформ Петра Великого явились преобразования в области российской медицины и здравоохранения. Реформы проводились в условиях Северной войны, когда боевые действия велись постоянно и часто

одновременно на нескольких фронтах на суше и на море, где было очень много больных и раненых, которые погибали от отсутствия врачей и медицинской помощи. Наряду с военными действиями значительный урон российской армии и флоту в то время наносили инфекционные заболевания, поэтому вопрос организации военной медицины и подготовки кадров стоял очень остро и имел большое государственное значение. Потребность в создании постоянных военно-медицинских учреждений в первую очередь возникла именно в Санкт-Петербурге как военной столице России. История доказывает, что начало строительства больших государственных военных и морских госпиталей с медико-хирургическими школами при них относится к эпохе Петра I. Еще в 1682 г. царь Федор Алексеевич издал указ об открытии в Москве двух «шпитален», в которых «больных лечить и лекарей учить было бы мочно», однако смерть царя в том же 1682 г. помешала осуществить это намерение. Попытки предшественников Петра I не увенчались успехом.

Здравью ратных людей Петр I уделял большое внимание с самого начала своего правления. В 1696 г. был дан наказ воеводе князю Волконскому. По наказу надлежало: «Которые Великого Государя ратные люди по воле Божией заскорбят, и к тем иметь бережение и призор, и начальным людям приказывать о том накрепко, чтоб те больные без призора безвременно не померли» [8].

В период пребывания Великого российского посольства в Голландии (1697–1698) Его Величество, с юности увлекавшийся медициной, особенно хирургией, посетил Анатомический театр в Лейдене и с большим интересом брал уроки анатомии у знаменитого голландского ученого, врача и анатома Фредерика Рюйша (1638–1731). Посещая страны Европы, Петр I встречался с самыми известными европейскими специалистами, стремясь лично во всем разобраться и привнести на родину лучшие европейские достижения. Он владел несколькими иностранными языками, в том числе латинским, который в то время был языком международного общения. В голландском Лейдене российский государь познакомился с Германом Бурхааве (1668–1738), который был одним из самых выдающихся врачей и ученых XVIII века. Химик, ботаник, доктор философии, богословия, доктор медицины, профессор, ректор Лейденского университета и основатель своей научной медицинской школы Г. Бурхааве являлся автором ряда фундаментальных трудов по медицине. Он утвердил принцип практического обучения врача у постели больного на основе научных исследований. Такой принцип обучения был заложен и внедрен в российских госпитальных школах.

В 1698 г. во время пребывания Великого российского посольства в Амстердаме в числе прочих специалистов были отобраны и приняты на русскую службу 54 лекаря. Они вошли в набор Корнелиуса Крюйса (1657–1727), который сам одним из первых был принят Петром Великим на русскую службу в чине вице-адмирала, стал одним из ближайших сподвижников государя-реформатора и посвятил всю свою дальнейшую

жизнь служению России. В набор лекарей 1698 г. вошел и Ян Говий (Ян Гови, Ян Гоу, *Johannis Gouy*), с 1704 г. ставший лейб-хирургом Петра I после смерти хирурга И. Термонта. С 1707 г. Я. Говий в должности старшего лекаря возглавил только что созданную по указу государя медицинскую службу российского морского флота (Балтийского), а с учреждением должности доктора при флоте стал заместителем доктора Г. Димаки. Позднее, в 1724 г. в связи с обострением болезни Петра I Я. Говий наряду с другими врачами был вызван на консилиум в Санкт-Петербург. При Петре I иностранные врачи и лекари неоднократно приглашались на российскую службу не только для лечения больных и раненых. Одной из важнейших государственных задач была организация врачебного дела и медицинского образования в России по европейскому образцу.

В период правления Петра I в России была разработана принципиально новая законодательная база. Для проведения государственных реформ и решения поставленных задач с самого начала очень большое внимание уделялось организации военного дела, в планы Петра входило формирование 60-тысячной регулярной армии со всеми необходимыми военными учреждениями. В апреле 1702 г. вышел Манифест Петра I о вызове иностранцев на русскую службу, в котором сказано: «Мы наипаче старались о наилучшем учреждении военного штата как опоры нашего государства, дабы войска состояли из хорошо обученных людей и жили б в добром порядке и дисциплине...» [1]. Большую помощь российскому государю в то время оказал французский фельдмаршал Огильви. Он представил Петру I «Начертание и порядок в армии по иноземному обычаю» (1705), которые были высочайше одобрены. По «Начертанию» в состав главного штаба армии, помимо генералов, командующих пехотой, кавалерией, артиллерией и других чинов, входили два полевых штаб-доктора, в каждом полку полагался один фельдшер с 4–8 помощниками.

Одним из первых, фактически действовавших военных законов в России был «Устав прежних лет» (ок. 1700–1705), который состоял из трех частей: манифеста, воинского наказа и воинских статей. По «Уставу» надлежало на смотре больных не скрывать, досматривать, иметь свидетельство о них от полевого лекаря. Другой закон – свод правил того же периода «Ротные пехотные чины» – регламентировал прапорщику «великую любовь к солдатам иметь», «ему ж особливо подобает ведать во вся дни немощных, солдат посещать и того смотрети, нет ли им в презириании и в споможении болезни какова недостатку». Помощником его был подпрапорщик, которому «подобает призирать прилежно немощных». Все руководящие чины должны быть «добраго жития и смелаго сердца» [3].

По распоряжению государя (1706) в Санкт-Петербурге, Москве и Кронштадте надлежало учредить Генеральные госпитали с лекарскими школами при них. Первым был учрежден Московский госпиталь на р. Яузе (1706; Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко), который до 1755 г. находился в ведении Монастырского приказа (Синода) и лечил

больных самых разных чинов, званий и сословий, в том числе и военнотружущих. До 1762 г. это был единственный госпиталь в Москве.

После победы русской армии в Полтавской битве (1709) и коренного перелома в ходе Северной войны был издан целый ряд усовершенствованных государственных законов – инструкций, штатов, табелей, регламентов, касающихся армии и флота, военной медицины и здравоохранения.

В 1710 г. была издана «Инструкция и Артикулы военные Российскому флоту». Пункт № 43 этой инструкции гарантировал раненым и увечным воинам лечение за казенный счет и сверх того полное жалование пожизненно. Государь был убежден: «Коли генерал или обер-офицер армии Российской в службе государевой здоровье испортив, на ноги пал, ум сохранив, ни в коем разе от службы его не отставлять, а с великим тщанием врачами пользуя, вновь на ноги поставить. Ибо у дельного генерала или обер-офицера не в ногах и не в седалище сила, а суть в голове и навыках воинских. Будучи опытом искушенным, знаю, что дурак здоровья отменного шкodu великую по своей глупости учинить может. А по сему, лучше пусть без ног полководец виктории одерживает, чем без головы дурень конфузии терпит, в полном здравии проживая» [2]. В 1710 г. были составлены, а 17 февраля 1711 г. утверждены первые штаты генералитету, пехоте, коннице, а также комиссариатской, провиантской, квартирмейстерской, военно-судной и военно-медицинской частям. В штаты медицинской части входил «полевой медикус, аптекарь и хирюлик» (хирург). По штатам были установлены оклады, порции и рационы всем чинам от генерал-фельдмаршала до рядового. 10 декабря 1711 г. утверждены «Регуламенты кригс-комиссариату». Пункт № 6 предписывал: «штаб и обер-офицерам приказывать под жестоким прещением [запрещением], ежели кто без указа аншеф-генерала оставит где болных, или пошлет куды, кроме надлежащая монаршеския службы,... и за то на тех из жалования вычитать за служащаго и не служащаго по десяти рублей за человека» [4].

6 марта 1711 г. в письме к губернатору Санкт-Петербурга князю А.Д. Меншикову Петр I писал: «Посылаю денег 4000 рублей, которыя прошу употребить, часть для строения новаго Шпиталя, другую ныне обретающимся в болницах» [26]. 16 января 1712 г. вышел именной указ (в пунктах), который содержал пункт об учреждении по всем губерниям госпиталей. Почти все пункты этого указа прямо или косвенно связаны с российской армией и написаны «Его Царскаго Величества рукою». В 1712 г. в Санкт-Петербурге уже были лазареты и госпитали. В XVIII в. в России этими терминами нередко обозначали одни и те же лечебные учреждения (разграничение этих понятий произошло в XIX в.). В документах Российского государственного архива Военно-морского флота (РГАВМФ) упоминается Морской госпиталь, который работал уже на первый год и к 1712 г. нуждался в ремонте [9]. С 1710 г. известен большой военно-сухопутный госпиталь (лазарет), располагавшийся вначале на Санкт-Петербургском

острове на Малой Неве (ныне Большая Невка), а затем по высочайшему указу переведенный на Выборгскую сторону в новый каменный госпитальный комплекс. С начала основания города планировка и строительство государственных объектов велись только на специально отведенной для этого территории по указу и с разрешения самого государя. По донесению генерала князя М.М. Голицина (1675–1730) на 16 июля 1712 г. общее число больных и раненых солдат, офицеров и «не служащих» разных полков, находящихся на излечении в военных лазаретах Санкт-Петербурга, а также число персонала «упризрения оных» составляло 1063 человека [10]. В октябре 1715 г. вышел указ Петра I: «Всем обретающимся при Адмиралтействе, как салдатам, так мастеровым и работным людем, ежели кто заболит, чтоб таких отводили в лазареты, а по миру отнюдь не ходили; буде же такие где на Адмиралтейской стороне объявятца, и за оное преступление учинено будет им наказание» [11].

В 1715 г. государь «начал сочинять Устав Воинской сухопутной», опубликованный 30 марта 1716 г. «Воинский Устав» включал главы о полевых докторях, лекарях, аптекарях и о полевом лазарете (шпитале). По Уставу в каждой дивизии предписано иметь искусного доктора, штаб-лекаря, аптекаря, в каждом полку – лекаря, в каждой роте – фельдшера. В каждой дивизии надлежало учредить шпиталь, который не только в поле, но в деревне или в городе «учрежден быть может».

В работе над «Воинским уставом» принимал непосредственное участие один из самых ярких ближайших сподвижников российского государя Роберт Чарльз Эрскин (Роберт Карлович Арескин; 1677–1718), на личности которого следует остановиться особо. Представитель древнего шотландского рода Р. Эрскин окончил Оксфордский университет со степенью доктора философии, Утрехтский университет со степенью доктора медицины, обучался в университетах Эдинбурга и Парижа, владел многими иностранными языками и состоял в переписке с известными европейскими учеными. В 1706 г. он был принят на русскую службу и сопровождал государя в военных походах, а в 1713 г. был назначен лейб-хирургом Петра I.

24 января 1715 г. г. Петр I дал указ директору Канцелярии городских дел князю А.Н. Черкасскому о строительстве комплекса Генеральных госпиталей на Выборгской стороне Санкт-Петербурга «по чертежу доктора Арескина» [27]. Недалеко отсюда начинался Выборгский тракт, по которому шли войска в период длительной Северной войны 1700–1721 гг., с этой стороны на Санкт-Петербург часто нападали шведы. Оба госпиталя – и Адмиралтейский, и Военно-сухопутный – с момента своего учреждения были ведомственными и принимали на лечение больных и раненых, относящихся только к Адмиралтейскому (Военно-морскому) и к Военному (Военно-сухопутному) ведомствам соответственно. В отличие от Московского госпиталя на р. Яузе Санкт-Петербургские Генеральные госпитали на Выборгской стороне с самого начала являлись специализированными стационарными медицинскими

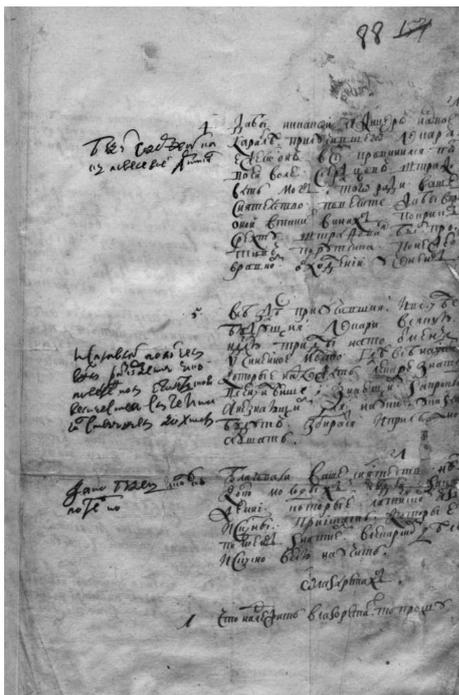


Рис. 1. Донесение Р. Эрскина графу Ф.М. Апраксину от 3 мая 1718 г. Пункты № 5 и 6: о проведении учебных занятий трижды в неделю и о наборе лекарских учеников (РГАВМФ)

учреждениями для российской армии и военно-морского флота. Никаких посторонних больных на лечение туда не принимали.

Автором первого проекта («чертежа») Генеральных госпиталей был Р. Эрскин совместно с архитектором Д. Трезини при активном участии Петра I. Проект предусматривал единый архитектурный комплекс, состоящий из двух половин – Военно-сухопутного и Адмиралтейского госпиталей, в центре между которыми была расположена общая госпитальная церковь. Очень важно, что уже по проекту 1715 г. по обоим концам протяженного вдоль Невы госпитального комплекса для каждого госпиталя были заложены анатомические театры для обучения. Позднее, начиная с 1720 г., по указу Петра I (1719) мажоранские здания госпиталей на том же фундаменте были перестроены в камне по проекту и под руководством архитектора Д. Трезини. Каменные здания госпиталей также имели свои анатомические учебные театры. За верность и усердие, «за великое в медицине искусство» 9 сентября 1716 г. государь своим указом повелел Роберта Эрскина «в докторы наши первенственные принять, и оною Архиятером и президентом Канцелярии нашей надворной Медицинской и всего медицинского факультета в нашей империи учредить». С 1716 г. архиятер [arhiatros – начальствующий врач] в России являлся начальником всей медицинской службы государства: военно-сухопутной, военно-морской и гражданской. Р. Эрскину был высочайше пожалован чин действительного статского советника. В ходе государственных реформ и преобразования Аптекарского приказа в Медицинскую канцелярию все высшее медицинское управление в России впервые

перешло из рук управляющего Аптекарским приказом боярина князя Я.Н. Одоевского в руки профессионального врача Роберта Эрскина.

3 мая 1718 г. Р. Эрскин подал на утверждение генерал-адмиралу и президенту Адмиралтейской коллегии графу Федору Матвеевичу Апраксину (1661–1728) донесение, в котором представил свою программу («мнение») в пунктах по организации медицинской части в военно-морском флоте.

По программе Р. Эрскина, после определения источника финансирования, надлежало всех аптекарей, лекарей, подмастерьев и учеников, прежде чем принимать в «Его Царского Величества службу», освидетельствовать и получить при этом разрешение за подписью архиятера с назначением им жалованья (п. № 2) [12]. Никакой офицер не имел права штрафовать провинившегося лекаря по своей воле, а только «по кригс-рехту... против поручика, понеже оной в равном обхождении учинен» (п. № 4) [13].

Пункт № 5 программы гласил: «Все здесь прилучившие, и в службе будущия лекари всякую неделю трижды на то от меня учиненное место, где все науки, которые надлежит лекарю знать всенужнейше, знающим за правило, а не знающим для науки указы будут, збиратся и прилежно слушать» (резолуция: «Исправить [исполнить] по полутчении разсуждения и подтверждения Его Царского Величества Его первенственному дохтору») [14], рисунок 1.

В пункте № 6 архиятер просил Ф.М. Апраксина прислать ему лекарских учеников: «Благоволи, Ваше Сиятельство, несколько молодых людей из академии, которые латинскому языку искуны, приискать, которые по моем знатию в лекарском деле искусно велю научить» (резолуция: «Дано будет сколько потребно») [15]. Все приглашенные в Россию преподаватели были иностранцами, а знание латинского языка в то время требовалось не только в медицине.

В разделе «О лазаретах» архиятер писал о необходимости хорошего содержания, питания и ухода за больными («всенужнейше содержать к лутчему болным повелю», «дабы... иной доброй салдат не умер и напрасно не пропал»), о ведении строгого письменного учета о приеме и выписке больных из лазарета (госпиталя), о строгом ежемесячном финансовом отчете госпитальных комиссаров в Адмиралтейств-коллегию под угрозой штрафа за неисполнение своих обязанностей [15].

Получив положительные резолюции на свои предложения, Р. Эрскин приступил к организации медицинской части и лекарских школ при Генеральных госпиталях Санкт-Петербурга. К сожалению, его смерть в декабре 1718 г. помешала осуществить планы Петра I по подготовке медицинских кадров в России. Кончина первого российского архиятера была тяжелой утратой для Великого государя, который провожал своего любимого доктора и соратника в последний путь до Александро-Невской лавры.

В 1720 г. был «учинен и совершен» «Морской устав» (часть 1), который содержал главы «О докторе» и «О

главном лекаре» во флоте. Устав регламентировал число лекарей, подлекарей и лекарских учеников на кораблях по рангам. Доктор и главный лекарь были обязаны дважды в день осматривать больных и раненых, при этом уже тогда устав предусматривал их сортировку по состоянию здоровья («по болезням») и медицинские карты («цедули») для каждого больного за подписью лекаря с назначением лекарств и диеты. Большое внимание уделялось качеству продуктов питания для больных. Главный лекарь, будучи заместителем доктора, был обязан надзирать за лекарями, учениками и гезелями и докладывать доктору. Во флоте были предусмотрены госпитальные корабли. Общий надзор за организацией медицинской службы и финансами осуществлял генерал-кригс-комиссар флота.

В 1722 г. был утвержден «Регламент о управлении Адмиралтейства и верфи и часть 2 Регламента Морского», содержащий особый раздел «Регламент о госпиталях и о должностях определенных при них комиссаров, докторов, писарей и прочих», который включал ряд основных положений из «Морского устава» с учетом предложений архиатра Р. Эрскина.

Этот «Регламент о госпиталях» был разработан другим сподвижником Петра I – архиатром и президентом Медицинской канцелярии и всего «медицинского факультета в империи» Иваном Лаврентьевичем Блюментростом (Johann Deodatus Blumentrost, 1676–1756), назначенным на эту должность по указу Великого государя после смерти архиатра и лейб-медика Роберта Эрскина. И.Л. Блюментрост был старшим сыном лейб-медика царя Алексея Михайловича Лаврентия Блюментроста (1619–1705).

3 декабря 1719 г. И.Л. Блюментрост подал генерал-адмиралу и президенту Адмиралтейств-коллегии графу Ф.М. Апраксину свое донесение (программу) о совершенствовании медицинской службы на военно-морском флоте (всего 11 пунктов). Он писал: «Понеже Его Царское Величество всемилостивейше мне поручил, ... над медицинскими и аптекарскими делами, которые в его державе обретаются, надзирание и полную власть иметь, и оные в доброе учреждение произвести, ... того ради, ... объявляю своим мнением...» – далее следовали пункты по разделам [16].

Прежде всего было установлено число лекарей, подлекарей и учеников на кораблях в зависимости от ранга судов (п. № 1). Для медицинских консультаций и для надзора за медперсоналом надлежало «в каждой эскадре содержать искуснаго лекаря, которой бы всем обретающимся в той эскадре лекарям в трудных болезненных притчинах усердно помогал, и над ними доброе надзирание имел, дабы при выводе караблей к походу в море все сундуки лекарские требными лекарствами и надлежащими инструментами наполнены были» (п. № 2) [17]. Инфекционных больных следовало изолировать на специальном госпитальном корабле (п. № 3). Для достойных и трудолюбивых лекарей с повышением квалификации был предусмотрен карьерный рост с увеличением оклада, «дабы упование возвы-

шения всякого возбуждало дело свое с прилежанием отправлять, и художество распространять. Чего ради зимою им показываться будут аперации и бандажи, что уже и делается» (п. № 4) [18]. Конфликтные вопросы между офицерами и лекарями следовало разрешать только с ведома архиатра (п. № 5). [19]. Ввиду большого количества больных и раненых во флоте И.Л. Блюментрост считал необходимым иметь дополнительные ставки лекарей с окладами (п. № 6) [20]. Всех лекарей как в армии, так и во флоте следовало принимать только по свидетельству архиатра (п. № 7). В каждом госпитале надлежало иметь, помимо одного доктора, одного старшего лекаря, которому будут подчиняться все остальные лекари, имеющие каждый по 2 гезеля и по 4 ученика в расчете 1 лекарь на 200 человек больных. Для них также предусматривался карьерный рост с повышением оклада (п. № 8). Старшему лекарю, двум гезелям и всем ученикам было предписано жить в госпитале. По предложению И.Л. Блюментроста для контроля за финансами, за общим содержанием госпиталей, за условиями содержания, лечения и питания больных в госпиталях, чему уделялось большое внимание, а также для контроля за строительством были введены должности комиссаров (п. № 10). Архиатр должен был отвечать только за медицинскую часть (п. № 11). Согласно утвержденным предложениям, по указу Петра I от 19 февраля 1720 г., данному «архиатру и президенту Канцелярии Медицинской и всего медицинского факультета Ивану Лаврентьевичу Блюментросту» было «велено содержать в морском флоте на кораблях, фрегатах и на шнавах» всего: старших лекарей 39 человек, младших – 7, подмастерьев – 27, учеников – 72 [21].

Очень важен пункт № 9 программы И.Л. Блюментроста, в котором архиатр сообщает о лекарской школе в Санкт-Петербурге: «Понеже от Его Величества имею позволение, дабы Лекарскую школу завести, которой уже ныне почин учинен, и при Адмиралтейской Гошпитали публично все аперации показываются. А сего году по требованию моему имянным Его Величества указом велено из московских школ прислать 30 человек в лекарские ученики для пополнения во флот, которых уже и прислано 15 человек» [22]. Следует заметить, что ученики, знающие латинский и немецкий языки, а также лекарские ученики с Московского госпитального двора присылались в Санкт-Петербург неоднократно. Во время летних морских кампаний ученики «рописаны будут по караблям..., а по прибытии флота взяты будут в Гошпиталь для вящаго познания лекарского дела, которое показывано будет от лекаря, все аперации и обондажи, а от доктора, кой при Гошпитали, в лекарствах и в протчих делах, что надлежит доброму лекарю знать. И для житья оным зделать при Гошпитали покои» [23] (рис. 2).

И.Л. Блюментрост просил определить указом точное число учеников и младших лекарей при госпиталях. Это число было непостоянным, и при госпиталях кадров не хватало. По «Ведению» И.Л. Блюментроста от 16 сентября 1719 г. «При Санкт-Питербурхской

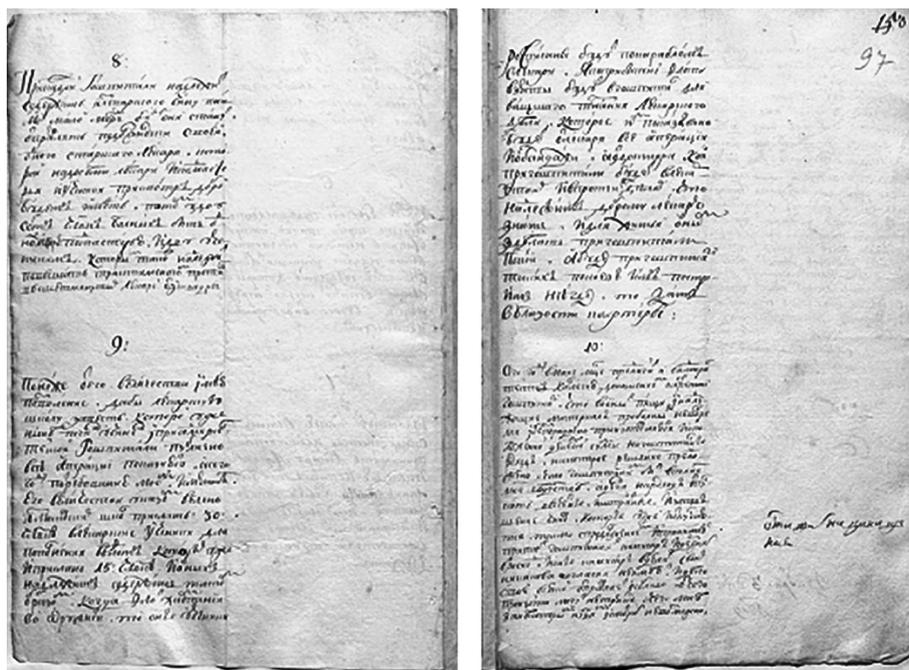


Рис. 2. Донесение И.Л. Блюментроста графу Ф.М. Апраксину от 3 декабря 1719 г. Пункт № 9: об учрежденной Лекарской школе при Адмиралтейском госпитале Санкт-Петербурга (РАВМФ)

Адмиралтейской Гошпитали» имелись «лекарские ученики Иван Марисов, Петр Долорье, Герасим Новицкой, Захар Штолвенс». 15 июля 1719 г. по указу Петра I из Москвы было прислано дополнительно еще 15 человек учеников, «а имянно Федор Крейнин, Семен Музакевич, Иван Наумов, Козма Шаковский, Андрей Галковский, Иван Булатов, Михайло Мокеев, Федор Колычев, Иван Федотов, Павел Кедрин, Дмитрий Ерусалимов, Степан Горканицкий, Иван Околович, Филипп Шивцов, Дмитрий Хомутов». «И оные ученики определены таким образом, ежели когда кампания с моря возвратится, то оным ученикам быть неотлучно при Санкт-Петербурхской Гошпитали для обучения лекарского дела. А когда будет весною кампания собиратца на море, то оные росписаны будут по караблям» [19] (рис. 3). В документе перечислены поименно все 19 лекарских учеников при Адмиралтейском госпитале. Указ Петра I об отдаче «дохтуру Блюментросту для обучения лекарств 30 человек из школ, латинского и немецкого языков умеющих», был дан 16 мая 1719 г. президенту Штатс-контор-коллегии Мусину-Пушкину [25] (рис. 4). За обучение учеников доктору И.Л. Блюментросту было выплачено жалование.

По предложению И.Л. Блюментроста и по мнению генерал-майора и обер-штер-кригс-комиссара Адмиралтейства Г.П. Чернышева (1672–1745), в связи с теснотой, с большим количеством больных и раненых, которых всегда «бывает многое число», к госпиталю необходимо пристроить дополнительные покои, а поблизости построить квартиры лекарям «к пользе болящим».

Архивные документы доказывают и подтверждают, что в 1719 г. в Санкт-Петербурге при Адмиралтейском госпитале уже действовала лекарская (медико-хи-

рургическая) школа. Начало было положено. Крайне необходимая военно-лекарская школа в Северной столице была учреждена. Поскольку архиатрам Р. Эрскину и И.Л. Блюментросту подчинялась вся военно-медицинская служба России, то вполне вероятно, что лекарская школа Генерального Военно-сухопутного госпиталя Санкт-Петербурга была основана в тот же период, что и школа Адмиралтейского. Первым доктором Адмиралтейского госпиталя был М. Минеат, а Военно-сухопутного – А. Севасто.

После рассмотрения программы И.Л. Блюментроста была утверждена и наряду с другими предложениями и расчетами медицинских штатов уважаемого доктора И.Л. Блюментроста фактически явилась основой «Регламента о госпиталях», принятого в 1722 г. По «Регламенту» во всех морских портах надлежало быть госпиталям и для управления их комиссарам, «которым быть под дирекциею генерал-кригс-комиссара» флота. Во всяком госпитале належало быть одному доктору. Старшему лекарю госпиталя подчинялись все госпитальные лекари (1 лекарь на 200 больных), «у которых быть по два человека гезелей лекарских и по четыре человека учеников. Старшему лекарю, двум гезелям и ученикам жить в госпитале». В Адмиралтейский госпиталь принимали только служащих Адмиралтейского ведомства: адмиралтейских служителей военных, мастеровых и работных людей, больных и раненых в бою или на работах (гл. XLVII).

В обязанности госпитального комиссара входила административно-организационная работа, надзор за состоянием и материальным обеспечением госпиталя, за содержанием больных, за строгим соблюдением «Регламента о госпиталях». Нарушители закона, прежде всего ответственные руководители, строго

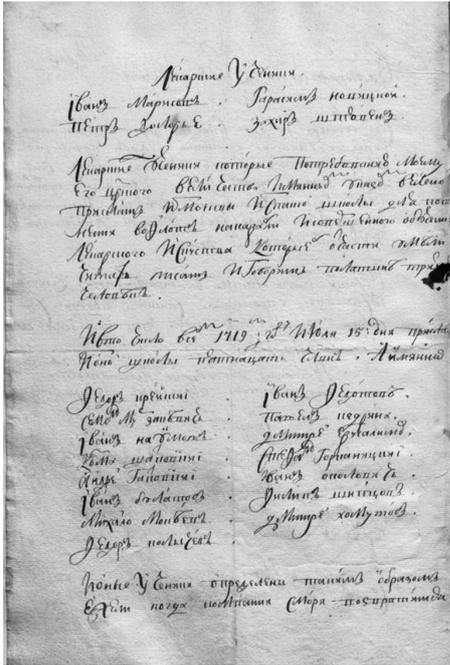


Рис. 3. Ведение И.Л. Блюментроста в Адмиралтейств-коллегию от 16 сентября 1719 г. с поименным списком 19 лекарских учеников при Санкт-Петербургском Адмиралтейском госпитале (РГАВМФ)

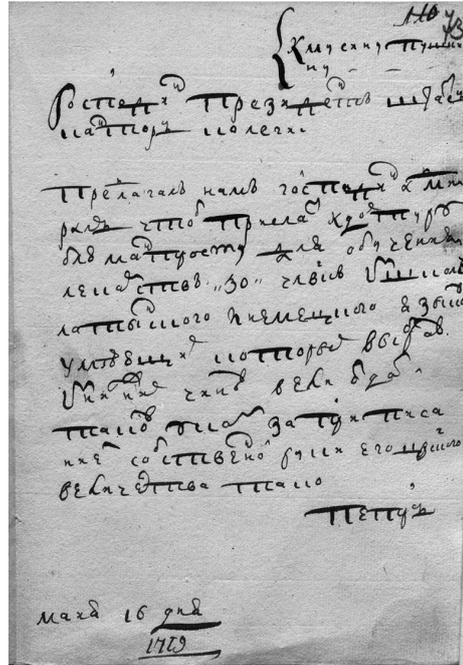


Рис. 4. Указ Петра I от 16 мая 1719 г. об отдаче «дохтуру Блюментросту для обучения лекарств 30 человек» (РГАВМФ)

наказывались, вплоть до увольнения. Больных надлежало принимать в госпиталь только по направлению их руководителей и за свидетельством доктора (лекаря) и незамедлительно начинать лечение. При поступлении и выписке из госпиталя всех больных следовало обязательно регистрировать в журнал, еженедельно подавать ведомости о количестве больных в контору Адмиралтейства, ежемесячно рапортовать в Адмиралтейств-коллегию и архиатру за подписью госпитального доктора (гл. XLVIII).

Госпитальный доктор обязан был посещать пациентов ежедневно утром и вечером. Регламент предписывал ему разделять больных и раненых «по местам каждой болезни особливо по номерам, для лучшей удобства в лечении» (принцип сортировки больных и раненых), для каждого больного писать «цедули» (скорбные листы – медицинские карты) с назначением лекарств и диеты (см. Морской устав). Помимо лечения больных и надзора за подчиненными, госпитальному доктору обязательно надлежало: «Чинить часто разобранье анатомическое телам человеческим, в палате, определенной на то в госпитале, при чем лекари, гезели и ученики должны быть, которым должен он толковать о всех членах, и о болезнях, и о лекарствах, пристойных к тем болезням, а особливо, которыя будут болезни странная, тех отнюдь не пропускать без анатомии и о том рапортовать архиатера» (Гл. L. п. № 10) [5]. «Регламент о госпиталях» 1722 г. законодательно закрепил обязательное проведение занятий для учеников и для повышения квалификации лекарей.

Главный лекарь, будучи заместителем доктора, по Регламенту был обязан установить дежурства «дневанная лекарям, гезелям и ученикам, чтоб безпрестанно некоторая часть в госпитале была, для незапных случаев больным» (Гл. LI) [6]. Это было практическое обучение врача у постели больного – один из главных принципов Г. Бурхааве.

14 августа 1721 г. был принят Именной, объявленный из Сената указ «Об учреждении в городах аптек под смотрением Медицинской коллегии, ... и о бытии под надзором помянутой коллегии гошпиталям». Это был указ Великого государя «по пунктам Доктора Блюментроста... об учреждении Коллегиум Медикум». До 1762 г. этот орган управления фактически назывался Медицинской канцелярией, без свидетельства которой никакой доктор и лекарь в России «не дерзает» нигде медицинскую практику иметь.

Факт преподавания медицины в Санкт-Петербурге в эпоху Петра I подтверждал французский врач, ботаник и путешественник Пьер Дешизо, дважды посетивший Россию в 1724 и 1726 гг. Он встречался с лейб-медиком государя и президентом Российской Академии наук Лаврентием Лаврентьевичем Блюментростом (младшим братом архиатра И.Л. Блюментроста) и другими известными лицами. П. Дешизо оставил описания своих путешествий, которые были опубликованы в 1725 и 1728 гг. (на франц. языке). В своем описании П. Дешизо упоминал докторов А. Ацаретти, Вандерхульта и В. Горна, которые преподавали анатомию и хирургию в Санкт-Петербургских госпиталях. Этим же преподавателям (наставникам

молодежи) в Санкт-Петербурге упоминали в своих сочинениях историки медицины В. Рихтер и Я.А. Чистович. Факт заведения хирургической школы в северной столице подтверждала и Медицинская канцелярия в документах от 20 января 1723 г. (выпускников школы тогда еще не было).

«Регламент о госпиталях» 1722 г., разработанный по программе И.Л. Блюментроста, заложил законодательный фундамент российской медицины и военно-медицинского образования и фактически являлся госпитальным уставом для морских и сухопутных госпиталей до 1735 г.

9 января 1733 г. императрицей Анной Иоанновной был высочайше утвержден доклад «О штатах Медицинской канцелярии с подчиненными ей конторами». Доклад представил архиатр И. Ригер, назначенный на эту должность в 1732 г. Вступив в должность и приняв дела Медицинской канцелярии, Ригер изучил эти документы и «нашел в помянутой канцелярии штаты как медицинского чина, так и... прочих чинов не апробованы и не подписаны». Через год он представил новые штаты на рассмотрение. Из доклада следует, что медицинские штаты уже были расписаны ранее (до 1732 г.), но документ не был «апробован», а Ригер составил новое штатное расписание. По этим штатам при Сухопутном госпитале Санкт-Петербурга следовало иметь 20 лекарских учеников и 5 врачей (4 ученика на 1 врача, 1 врач на 200 больных) [7]. Предыдущие штаты в документе не указаны.

В 1735 г. на основе «Регламента о госпиталях» 1722 г. был детально разработан высочайше утвержденный императрицей Анной Иоанновной другой важнейший исторический документ – «Генеральный Регламент о госпиталях и о должностях определенных при них докторов и прочих медицинского чина служителей», автором которого был директор Медицинской канцелярии и ученик Г. Бурхааве И.Б. Фишер. Новый «Регламент» включал в себя сорок (!) пунктов предыдущего «Регламента» 1722 г., принятого еще при жизни Петра Великого. Детально разработанный «Генеральный регламент о госпиталях» 1735 г., ставший основным государственным законом отечественной медицины, военно-врачебного образования и всего медицинского факультета в России, служил госпитальным уставом русской армии и военно-морского флота до середины XIX в. Согласно уставу, в госпитальных школах при Генеральных госпиталях Санкт-Петербурга надлежало иметь по 20 лекарских учеников.

Датой основания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) – старейшего в России высшего военно-медицинского учебного заведения, которое является учебным, лечебным и научным центром со своей богатейшей историей и традициями, официально принято считать 18 декабря 1798 г. В этот день император Павел I подписал Высочайший именной указ «Об устройении при главных госпиталях особого здания для Врачебного училища и учебных театров», данный Главному директору Медицинской коллегии барону А.И. Васильеву. В 1898 г. Комиссия по подго-

товке к 100-летию юбилею Медико-хирургической академии (МХА) под председательством начальника академии профессора В.В. Пашутина признала указ Павла I от 18 декабря 1798 г. первым официальным распоряжением об устройстве академии и предложила считать датой основания МХА именно 18 декабря 1798 г. Согласно этому документу, столетие академии торжественно отмечали в 1898 г., двухсотлетие – в 1998 г. Предлагались и другие даты основания МХА 1786, 1800, 1808 г.

На научной конференции историков медицины (1983) под руководством профессора А.С. Георгиевского, посвященной становлению и развитию военно-врачебного образования в России XVIII в., в нем было выделено три основных этапа:

I этап (1706–1735) – от начала подготовки лекарских учеников при Московском (1706) и других госпиталях до утверждения «Генерального регламента о госпиталях...» 24 декабря 1735 г. Это было принято за дату законодательной регламентации системы военно-врачебного образования в России, так как этим законом учреждались специальные учебные заведения для подготовки медицинских кадров;

II этап (1736–1786) – развитие системы и методов обучения военно-врачебных кадров до их преобразования;

III этап (1786–1798) – совершенствование системы обучения в штатных медико-хирургических школах (с 1795 г. – Главном врачебном училище), которое завершилось переименованием этого училища в МХА.

В 1983 г. «Генеральный регламент о госпиталях» 1735 г. был признан полноценным юридическим документом. В 2015 г. в стенах ВМА проходила научно-практическая конференция «У истоков медицины столицы Российской империи: к 300-летию закладки Петром Великим здания Санкт-Петербургских Военно-сухопутного и Адмиралтейского госпиталей». На конференции были выдвинуты предложения считать датой основания МХА 1733 или 1735 гг. Окончательное решение тогда принято не было.

Споры ученых мужей о дате учреждения ВМА – колыбели российской военной медицины и военно-медицинского образования – не утихают до сих пор и разгораются вновь и вновь. Где же истоки? Известно, что именно в ходе проведения радикальных государственных реформ Петра Великого в России была усилена роль государства, выстроена новая законодательная база, на основе которой были созданы государственные регулярная армия и военно-морской флот. В ходе Северной войны 1700–1721 гг. в России получила развитие военная медицина. При жизни Петра I был разработан и принят «Регламент о госпиталях» 1722 г. В 1715 г. в Санкт-Петербурге на Выборгской стороне по указу российского государя был заложен архитектурный комплекс Генеральных госпиталей – Военно-сухопутного и Адмиралтейского с учебными театрами при них. Генеральные госпитали на Выборгской стороне вступили в строй в эпоху Петра Великого, тогда же были заложены лечебная и учебная

базы этих госпиталей и научные основы преподавания с привлечением лучших европейских врачей и ученых, служивших России. Документы доказывают, что именно в период правления Петра I и по его указу при Генеральных госпиталях Санкт-Петербурга были учреждены лекарские (медико-хирургические) школы. Это было начало большого пути.

Исторические факты и архивные документы первой четверти XVIII века подтверждают, что фундамент военной медицины и военно-медицинского образования в России и в Санкт-Петербурге был заложен по плану, намеченному великим преобразователем России Петром I, по его указам, под его контролем и при его жизни. Лекарские школы – исторический фундамент МХА (ВМА). Пора вспомнить об этом, сделать выводы и вернуться к истокам.

Литература

- Бобровский, П.О. Петр Великий как военный законодатель. Потешные и начало Преображенского полка (по официальным документам). Происхождение «Артикула воинского» и «Изображения процессов» Петра Великого по Уставу воинскому 1716 г. / П.О. Бобровский. – Изд. 2-е. (Академия фундаментальных исследований. Военное искусство: теория и практика. № 22). – М.: Ленанд, 2017. – 192 с.
- Кушнир. Петр I / Сост. Кушнир // Сын отечества. – 1992. – № 9. – С. 6.
- Мышлаевский, А.З. Петр Великий. Военные законы и инструкции (изданные до 1715 года) / А.З. Мышлаевский. – Изд. 2-е. (Академия фундаментальных исследований. Военное искусство: теория и практика. № 23). – М.: Ленанд, 2017. – 192 с. – С. 47, 48, 49.
- Мышлаевский, А.З. Петр Великий. Военные законы и инструкции (изданные до 1715 года) / А.З. Мышлаевский. – Изд. 2-е. (Академия фундаментальных исследований. Военное искусство: теория и практика. № 23). – М.: Ленанд, 2017. – 192 с.
- Полное собрание законов Российской Империи (ПСЗ РИ) / Первое собрание. – СПб., 1830. – Т. 6. – З. № 3937. – С. 599.
- ПСЗ РИ. – СПб., 1830. – Т. 6. – З. № 3937. – С. 599.
- ПСЗ РИ. – СПб., 1830. – Т. 9 – З. № 6305. – С. 25.
- ПСЗ РИ. – СПб., 1830. – Т. 3–З. № 1540. – С. 233.
- Российский государственный архив Военно-морского флота (РГАВМФ) / Ф. 233. – СПб., 1712. – Оп. 1. – Д. 39. – Л. 128–130.
- РГАВМФ / Ф. 233. – СПб., 1712. – Оп. 1. – Д. 39 – Л. 94.
- РГАВМФ / Ф. 176. – СПб., 1715. – Оп. 1. – Д. 108. – Л. 177.
- РГАВМФ / Ф. 233. – СПб., 1718. – Оп. 1. – Д. 165. – Л. 87 об.
- РГАВМФ / Ф. 233. – СПб., 1718. – Оп. 1. – Д. 165. – Л. 88.
- РГАВМФ / Ф. 233. – СПб., 1718. – Оп. 1. – Д. 165. – Л. 88.
- РГАВМФ / Ф. 233. – СПб., 1718. – Оп. 1. – Д. 165. – Л. 88.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11) – Л. 94–97 об.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 94 об.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 95 об.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 95 об.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 96.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1720. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 178.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 96 об.
- РГАВМФ / Ф. 212. – СПб., 1719. – Оп. 11 (1720). – Д. 45 (11). – Л. 223, 224.
- РГАВМФ / Ф. 212. СПб., 1719. – Оп. 11 (1719). – Д. 33 (19). – Л. 73.
- Российский государственный архив древних актов / Ф. 9. Кабинет Петра I. – 1711. – Оп. 1. – Кн. 5, № 57.
- Российский государственный исторический архив / Ф. 467. – СПб., 1715. – Оп. 4. – Д. 1. – Л. 2 об.

N.V. Milasheva, V.O. Samoilov

Peter the Great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg

Abstract. The study is dedicated to the founding date of medical (medical and surgical) schools at the General hospitals of St. Petersburg, which are the historical foundation of the Medical and Surgical (Military Medical) Academy. Archival documents from the funds of the Russian State Archive of the Navy, as well as published sources prove and confirm that Peter the Great is the founder of medical (medical and surgical) schools at the General hospitals of St. Petersburg. According to the ingenious converter of Russia, the establishment of marine hospitals, calculated the staff of medical personnel in the hospital and navy, reflected the plan for training medical students and preparing doctors, proposed solutions to other issues of organizing a medical service. The «Regulations on hospitals and on the positions of commissioners, doctors, clerks and others identified by them» of 1722, compiled on the basis of the programs of R. Erskine and I. L. Blumentrosta. This Regulation was the Russian hospital charter until the approval of the new law - the «General Regulation on Hospitals» (1735), which included 40 paragraphs of the Regulation 1722.

Key words: reforms of Peter I, the military capital of Russia, military medicine, archival documents, arhiater R. Erskine, programme by arhiater I. L. Blumentrosta, the establishment of medical schools at the General hospitals in Saint Petersburg, «Regulation on hospitals» (1722).

Контактный телефон: 8-921-427-43-20; e-mail: n.mila2010@yandex.ru

Т.Ш. Моргошия^{1,4}, В.Я. Апчел^{2,3}, А.М. Рыжова⁴

У истоков организации травматологической помощи населению Советского Союза

¹Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. *Анализируется травматологическая помощь населению Советского Союза. Показано, что советские врачи, используя опыт военно-полевой хирургии Первой мировой войны, в послевоенный период стремились совершенствовать всю систему организации травматологической помощи населению. Травматологическая помощь в промышленности, сельском хозяйстве становилась общедоступной и постепенно принимала организованный, стройный характер. К борьбе с травматизмом привлекались общественные организации – органы охраны труда, социального страхования, профессиональные союзы и органы милиции. Открывались пункты первой помощи на заводах, фабриках, а при поликлиниках, амбулаториях, больницах были организованы травматологические пункты. Постоянно велась большая санитарно-просветительская работа по профилактике травматизма и оказанию первой помощи. В конце 1939 г. на пленуме ученого медицинского совета Наркомздрава Российской Советской Федеративной Социалистической Республики были отмечены значительные успехи в деле организации травматологической помощи и лечения пострадавших. На первом Всероссийском совещании по борьбе с травматизмом и его последствиями в 1947 г. было установлено, что производственный травматизм имеет тенденцию к снижению, несмотря на сложную послевоенную обстановку. Вопросы организации и лечения травматологических больных разрабатывались не только в специальных учреждениях, но и в отдельных хирургических клиниках, в крупных больницах, где также создавались специальные травматологические отделения. Особое внимание уделялось детскому травматизму. При этом методическое руководство борьбой с травматизмом у детей было возложено на Ленинградский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера с привлечением представителей других городов – Москвы, Свердловска, Львова, Казани, Горького и др. Показано, что преподавание травматологии как неотъемлемой части хирургии должно быть обязательно включено в программы высших медицинских учебных заведений. Отмечена абсолютная необходимость выделения этой дисциплины как самостоятельной в институтах усовершенствования врачей.*

Ключевые слова: *травматология, организация труда, производственный травматизм, профилактика травматизма, травматологическая помощь, термические поражения, травматизм у детей, А.Л. Поленов, Н.Н. Приоров, Ю.Ю. Джанелидзе, А.В. Вишневецкий.*

В историю развития медицинской научной мысли и практической деятельности хирургов и травматологов вписано много славных страниц советской медицины. Проблемы и вопросы организации травматологической помощи населению в первой половине XX в. разрабатывались совместными усилиями хирургов и травматологов-ортопедов, которые выделили свою дисциплину как узкую специальность из клинической медицины. Отечественная медицинская наука, совершенствуясь и развивая узкие специальности в те годы, создавала лучшие условия для повышения квалификации соответствующих специалистов, но вместе с тем считала необходимым исходить из принципа, что резкое разграничение заболеваний и лечения по органам далеко не всегда может служить на пользу науке и пациенту.

К числу самых важных проблем, вставших перед врачами после Октябрьского переворота (1917), принадлежат проблемы охраны труда, профилактики и борьбы с производственным травматизмом. Наряду с профилактическими мероприятиями большое значение имела правильная организация травматологической

помощи, которая возникла и развивалась только при советской власти. Уже в 1924 г. А.Л. Поленов (рис. 1) поднял вопрос о создании специальной организации по оказанию первой помощи травматологическим больным. По его инициативе в Ленинграде был создан Центральный травматологический институт Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (РСФСР), первым директором которого стал А.Л. Поленов [5].

Советские врачи, используя опыт военно-полевой хирургии Первой мировой войны, в послевоенный период стремились совершенствовать всю систему организации травматологической помощи населению. Травматологическая помощь в промышленности, сельском хозяйстве становилась общедоступной и постепенно принимала организованный, стройный характер. К борьбе с травматизмом привлекались общественные организации – органы охраны труда, социального страхования, профессиональные союзы и органы милиции.

Открывались пункты первой помощи на заводах, фабриках, а при поликлиниках, амбулаториях, больницах были организованы травматологические



Рис. 1. А.Л. Поленов



Рис. 2. Н.Н. Приоров

пункты. Постоянно велась большая санитарно-просветительская работа по профилактике травматизма и оказанию первой помощи.

В конце 1939 г. на пленуме ученого медицинского совета Наркомздрава РСФСР были отмечены значительные успехи в деле организации травматологической помощи и лечения пострадавших [2].

На первом Всероссийском совещании по борьбе с травматизмом и его последствиями в 1947 г. было установлено, что производственный травматизм имеет тенденцию к снижению, несмотря на сложную послевоенную обстановку. Имеются неопровержимые данные о неуклонном ежегодном снижении травматизма в промышленности и сельском хозяйстве [15].

В приказе министра здравоохранения Советского Союза (на тот момент – М.Д. Ковригина, 1910–1995 гг.) № 125 от 12 августа 1957 г. [11] «О профилактике травматизма, улучшении травматологической и ортопедической помощи населению» отмечено, что в ряде областей «систематически проводятся мероприятия по профилактике травматизма, расширилась сеть травматологических отделений и кабинетов, выделены палаты в хирургических отделениях больниц для лечения травматологических больных; проведена значительная работа по подготовке и усовершенствованию врачебных и средних медицинских кадров в области травматологии; улучшилось оснащение травматологических отделений и кабинетов специальным оборудованием и аппаратурой». Следует особо отметить, что в результате выхода в свет этого приказа количество травматолого-ортопедических коек в системе здравоохранения Советского Союза за период с 1957 по 1969 г. увеличилось более чем в пять раз. Одновременно с ростом коечной сети более

чем в три раза увеличилось число врачей – травматологов-ортопедов [6].

Далее в приказе даются указания по улучшению постановки всей травматологической помощи населению. В крупных больницах с хирургическими отделениями должны быть выделены травматологические и ортопедические отделения. В менее крупных городах в хирургических отделениях создаются специальные палаты для лечения травматологических и ортопедических больных. В городах с населением не менее 200000 жителей в существующих поликлиниках необходимо организовать круглосуточное дежурство по оказанию травматологической амбулаторной помощи [8].

С.Я. Фрейдлин [15] обследовал ряд областей РСФСР и установил, что в 1956 г. среди общей заболеваемости городского населения травмы составили 10,2%, а среди общей заболеваемости сельского населения – 5,8%.

Наиболее тяжело протекали переломы костей, которые в городских поликлиниках составляли 10,5% общего числа зарегистрированных травм. Среди больных, госпитализированных по поводу травм, в городских больницах РСФСР переломы костей составляли 21,9%, а в сельских – 31,9%. Больничная летальность при травмах снизилась в течение пятой пятилетки на 14,3%; выше всего она была при переломах костей [15].

На периодически созываемых съездах, конференциях широко обсуждался вопрос о лечении травм, организации травматологической помощи и выдвигалась настоятельная необходимость развертывания сети специализированных травматологических учреждений [9]. Такие учреждения открываются в Москве, Ленинграде, Харькове, Киеве, Ташкенте, Горьком, Казани, Свердловске, Риге, Саратове, Иркутске,



Рис. 3. В.А. Оппель



Рис. 4. Ю.Ю. Джанелидзе

Сталино, Ереване, Минске, Новосибирске и др. Во главе этих учреждений стоит Центральный институт травматологии и ортопедии (ЦИТО) в Москве, руководимый Н.Н. Приоровым (рис. 2) [12].

Вопросы организации и лечения травматологических больных разрабатывались не только в специальных учреждениях, они разрабатываются и в отдельных хирургических клиниках, в крупных больницах, где также создавались специальные травматологические отделения.

Особое внимание в те годы уделялось детскому травматизму, причем методическое руководство по борьбе с травматизмом у детей было возложено на Ленинградский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера с привлечением представителей других городов – Москвы, Свердловска, Львова, Казани, Горького и др. [14].

Преподавание травматологии как неотъемлемой части хирургии должно быть обязательно включено в программы высших медицинских учебных заведений. В институтах же усовершенствования врачей выделение этой дисциплины как самостоятельной абсолютно необходимо.

На путях развития травматологии были отдельные ошибки и заблуждения, из которых основным являлось стремление ряда травматологов выделить из курса хирургии в высших медицинских учебных заведениях травматологию в совершенно обособленную научную и практическую область медицины. Здесь уместно привести мнение выдающегося хирурга В.А. Оппеля (рис. 3): «Для хирурга нет и не может быть более основного вопроса, как вопрос о травме... Попытка выделить из хирургии травматологию обречена на неуспех. Хирургия и травматология неразрывны, ибо травматология есть альфа и омега всей хирургии» [9, 10].

Историческое развитие всей хирургии и изучение современного положения оказания помощи травматологическим больным убеждают в том, что дальнейшее плодотворное развитие травматологии возможно только как часть хирургии. Повседневная жизнь и войны подтвердили правильность этого положения.

Решающим фактором повышения качества травматологической помощи является, по справедливому мнению С.Я. Фрейдлина [15], квалификация врачей-хирургов по травматологии. Правда, за последнее время многие хирурги познакомились ближе с травматологией на курсах в институтах усовершенствования врачей, на базах крупных травматологических отделений областных центров и т. п. Но тем не менее хирургов, сведущих в травматологии, еще далеко недостаточно, и основная задача успешного лечения травматологических больных заключается в том, чтобы все без исключения хирурги овладели травматологией.

Особо важной является также часть упомянутого выше приказа министра здравоохранения Советского Союза о повышении квалификации по травматологии доцентов и ассистентов кафедр госпитальной хирургии медицинских институтов. Несомненно, плодотворным окажется уже в ближайшее время выполнение указания министра здравоохранения СССР, чтобы для обслуживания травматологических больных привлекались ординаторы всех хирургических отделений в порядке чередования, с непрерывной работой в травматологических и хирургических отделениях не менее 6 месяцев. Как показал опыт, ординаторам и всем командированным в травматологические отделения следует работать не меньше года [9].

Термические поражения кожи и мягких тканей (ожоги) – один из наиболее тяжелых видов травм [13]. Разра-



Рис. 5. В.А. Неговский

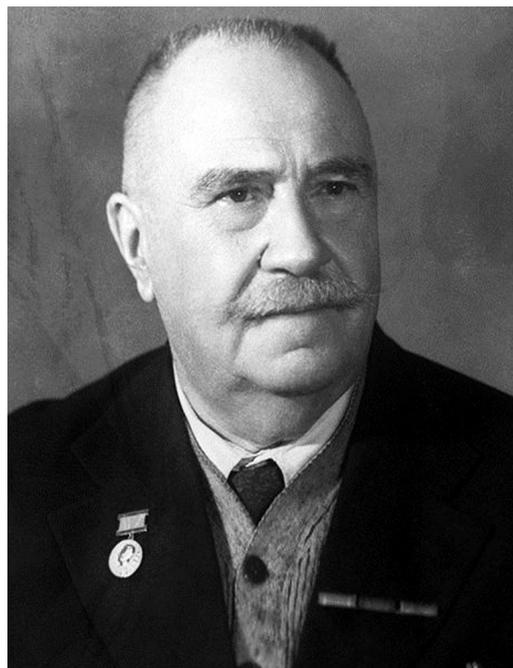


Рис. 6. А.В. Вишневский

батывая этот раздел травматологии, Ю.Ю. Джанелидзе (рис. 4) на травматологической конференции в 1948 г. коснулся вопроса о лечении ожогов и выдвинул вместе со своими сотрудниками ряд актуальных вопросов: 1) определение обожженной поверхности; 2) борьба с ожоговым шоком; 3) патофизиологические процессы в организме при ожогах; 4) лечение ожогов; 5) питание обожженных больных и т. п. [3].

Лечение и ликвидация последствий ожога – сложная и трудная проблема, требующая участия представителей различных специальностей. В ряде клиник и институтов проводились большие экспериментальные исследования: ЦИТО, возглавляемый Н.Н. Приоровым; Институт имени А.В. Вишневского (рис. 6); лаборатория экспериментальной физиологии по оживлению организма (с 1977 г. Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик), руководимая В.А. Неговским (рис. 5); Центральный институт переливания крови в Москве; клиника и кафедра госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, руководимая И.С. Колесниковым, в Ленинграде; Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической хирургии и гематологии Академии наук Грузинской Советской Социалистической Республики (ныне Институт экспериментальной и клинической хирургии им. К.Д. Эристави), возглавляемый К.Д. Эристави (рис. 7), в Тбилиси и др. [1, 4, 7].

В мае 1959 г. по инициативе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова была созвана первая в Советском Союзе научная конференция по проблеме ожогов. На пяти ее заседаниях представлены более 80 докладов хирургов, терапевтов, патологов и врачей

других специальностей. Это была первая в СССР конференция, посвященная целиком проблеме ожогов. На конференции было представлено большинство научных учреждений Советского Союза, занимающихся проблемой ожогов, в том числе научные учреждения Москвы, Ленинграда, Киева, Еревана, Саратова и более 20 других городов СССР. Это позволило получить определенное представление о научном уровне изучения проблемы ожогов в Советском Союзе [12, 13].

Повышенное внимание к проблеме ожогов объясняется, во-первых, тем, что вследствие организации в СССР центров по изучению и лечению ожоговых поражений советские клиницисты и патологи получили возможность вести всесторонние, систематические наблюдения над крупными контингентами людей, пострадавших от ожогов. Во-вторых, в результате широкого использования современных дерматомов необычайно широко развернулось оперативное лечение ожогов, в свою очередь обеспечивающее новые возможности для обобщения во всех аспектах проблемы ожогов. Островские методики кожной пластики таких возможностей не давали. Конференция по проблеме ожогов принципиально по-новому осветила проблему лечения ожогов: основной способ лечения – медикаментозный, местный – замещен оперативным способом.

Таким образом, в результате работы конференции был сделан ряд обобщений, касающихся классификации ожогов, показаний, техник и исходов оперативного лечения обширных и глубоких ожогов различной локализации. Правильное толкование получила на конференции и проблема гомопластики, поскольку к ней были установлены определенные узкие показания. На конференции были доложены материалы, свидетельствующие о необходимости коренного



Рис. 7. К.Д. Эрстави

пересмотра современных представлений о патогенезе всех четырех этапов тяжелой ожоговой болезни (шок, интоксикация, инфекция, истощение).

Таким образом, с 20-х годов прошлого столетия советские хирурги и травматологи вместе со всеми учеными нашей страны добились значительных успехов благодаря повседневному труду выдающихся врачей и целеустремленных профессионалов. Современные травматологические школы преемственно связаны со старыми школами отечественной хирургии и травматологии. В наши дни они бережно чтут и развивают лучшие традиции прошлого, научные мысли своих предшественников, стремясь в свою очередь передать их подрастающему поколению врачей.

Литература

1. Вишневский, А.В. Собрание трудов / А.В. Вишневский. – М., 1950. – Т. 1. – 236 с.
2. Гориневская, В. В. Краткий очерк развития травматологии и военно-полевой хирургии в Советском Союзе / В.В. Гориневская // Основы травматологии. – 1952. – Т. 1. – С. 5–22.
3. Джанелидзе, Ю.Ю. Собрание сочинений / Ю.Ю. Джанелидзе. – М., 1953. – Т. 5. – 364 с.
4. Комахидзе, М.Э. Константин Давидович Эрстави (1889–1975) / М.Э. Комахидзе // Хирургия. – 1975. – № 10. – С. 150–154.
5. Левит, В.С. Советская хирургия к 30-летию Великой Октябрьской социалистической революции / В.С. Левит // Хирургия. – 1947. – № 11. – С. 35–40.
6. Логинова, Е.А. Очерки по истории борьбы с травматизмом в СССР / Е.А. Логинова. – М., 1958. – 180 с.
7. Неговский, В.А. Опыт терапии состояний агонии и клинической смерти в войсковом районе / В.А. Неговский. – М.: Медгиз, 1945. – 95 с.
8. Новаченко, Н.П. 40 лет советской ортопедии и травматологии / Н.П. Новаченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1957. – № 5. – С. 54–60.
9. Оппель, В.А. История русской хирургии / В.А. Оппель. – Вологда, 1923. – 409 с.
10. Оппель, В.А. Организационные вопросы передового хирургического пояса действующей армии / В.А. Оппель. – Петроград, 1917. – 130 с.
11. Приказ Министра здравоохранения СССР № 125-м от 12 августа 1957 г. «О профилактике травматизма, улучшении травматологической и ортопедической помощи населению». – М., 1957. – 12 с.
12. Приоров, Н.Н. О путях развития отечественной травматологии и ортопедии / Н.Н. Приоров // Организация травмат. и ортоп. помощи. – М., 1959. – С. 7–25.
13. Приоров, Н.Н. Ожоги и их лечение / Н.Н. Приоров // Проблема травмы. – М., 1960. – С. 77–84.
14. Турнер, Г.И. Избранные произведения / Г.И. Турнер. – Л., 1958. – С. 203–217.
15. Фрейдлин, С.Я. Профилактика травматизма и организация травматологической помощи / С.Я. Фрейдлин. – Л.: Медгиз, 1956. – 194 с.

T.Sh. Morgoshiia, V.Ya. Apchel, A.M. Ryzhova

At the origins of the organization of trauma care to the population of the Soviet Union

Abstract. Traumatological assistance to the population of the Soviet Union is analyzed. It is shown that Soviet doctors, using the experience of field surgery of the First World War, in the post-war period sought to improve the entire system of organizing trauma care for the population. Traumatological assistance in industry and agriculture became generally accessible and gradually assumed an organized, harmonious character. Non-governmental organizations were involved in the fight against injuries - labor protection, social insurance, trade unions and police. First aid points were opened at factories, and trauma centers were set up at polyclinics and outpatient hospitals. A lot of health education was ongoing to prevent injuries and provide first aid. At the end of 1939, at the plenum of the Scientific Medical Council of the People's Commissariat of Health of the Russian Soviet Federative Socialist Republic, significant successes were noted in organizing trauma care and treating victims. At the first All-Russian meeting on combating injuries and its consequences in 1947, it was established that occupational injuries tend to decrease, despite the difficult post-war situation. The organization and treatment of trauma patients was developed not only in special institutions, but also in individual surgical clinics, in large hospitals, where special trauma departments were also created. Particular attention was paid to childhood injuries. In this case, the methodological guidance of the fight against injuries in children was entrusted to the Leningrad Children's Orthopedic Institute. G.I. Turner with the involvement of representatives from other cities - Moscow, Sverdlovsk, Lviv, Kazan, Gorky, etc. It is shown that the teaching of traumatology as an integral part of surgery must be included in the programs of higher medical schools. The absolute need for institutes for the improvement of doctors is noted, the allocation of this discipline as an independent.

Key words: traumatology, labor organization, industrial injuries, injury prevention, trauma care, thermal injuries, injuries in children, A.L. Polenov, N.N. Priorov, Yu.Yu. Dzhanelidze, A.V. Vishnevsky.

Контактный телефон: 8-905-207-05-38; e-mail: temom1972@mail.ru

А.Г. Климзов¹, Е.Д. Шалкаев¹, Р.Н. Лемешкин²

Столетие на страже здоровья военных связистов

¹Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С.М. Буденного, Санкт-Петербург²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены основные исторические даты становления и формирования системы сохранения и укрепления здоровья военнослужащих из числа обучающихся (курсантов и слушателей) и постоянного состава (профессорско-преподавательского и обеспечивающего) Военной академии связи им. Маршала Советского Союза С.М. Буденного в течение ста лет. Освещены место и роль медицинской службы Военной академии связи при подготовке военных связистов. Представлена историческая справка формирования системы подготовки военных специалистов и их охраны здоровья. Медицинская служба Военной академии связи, как структурное подразделение, начала свое функционирование в 1932 г. За девяностолетний период работы медицинская служба Военной академии связи прошла трудный и длительный путь своего становления и развития. В ней служили и работали различные специалисты, которые внесли значительный вклад в поддержание и сохранение здоровья всех категорий обучающихся и профессорско-преподавательского состава. Сегодняшние будни медицинской службы Военной академии связи заключаются в профилактике наиболее значимых для военнослужащих заболеваний, в частности органов дыхания и системы кровообращения. Руководство академии постоянно взаимодействует с Военно-медицинской академией им. С.М. Кирова, с 442-м Военным клиническим госпиталем Министерства обороны Российской Федерации, а также с его филиалами и структурными подразделениями. Уровень заболеваемости, госпитализации и трудотеря военнослужащих Военной академии связи остается на достаточно низком уровне. Этому способствует хорошая оснащенность функциональных кабинетов медицинского пункта и поликлиники академии, где осуществляется хирургическая (амбулаторная), терапевтическая, гинекологическая и стоматологическая помощь различных контингентов лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи.

Ключевые слова: медицинская служба Военной академии связи, лечебно-профилактические мероприятия, лечебно-диагностические мероприятия, уровень заболеваемости, обращаемость, здоровье военнослужащих, трудотеря военнослужащих, бесплатная медицинская помощь.

В 2019 г. одному из старейших учебных заведений Российской Федерации исполнилось 100 лет. Приказом Российской Социалистической Федеративной Советской Республики № 1872 от 8 ноября 1919 г. была образована Высшая военная электротехническая школа комсостава Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) [1]. С целью повышения качества подготовки военных специалистов и более широкого взаимодействия ученых Высшей военной электротехнической школы комсостава с электро- и радиотехническими предприятиями и организациями, расположенными в Ленинграде, академия была размещена в здании бывшей Академии Генерального штаба русской армии на Суворовском проспекте 32 (рис. 1).

За годы своей работы Высшая военная электротехническая школа претерпела ряд реорганизаций. Все более широкое оснащение современными средствами связи, комплексами потребовало увеличения количества обучаемых специалистов. В связи с этим в 1932 г. руководством страны было принято решение о строительстве нового городка на окраине Ленинграда, в районе дачи Бенуа. В этом же году в связи с пятидесятилетием легендарного героя гражданской войны С.М. Буденного академии было присвоено его имя (рис. 2) [2].

В апреле 1933 г. академия перешла в подчинение начальника связи РККА, который осуществлял руководство военной и военно-технической подготовкой постоянного и слушательского состава. С 1941 г. Военная электротехническая академия получила наименование «Военная академия связи». В первые месяцы войны академия работала в исключительно сложной обстановке. Все было подчинено интересам фронта, выполнению задач, вытекающих из военного положения страны и Ленинграда. В связи с приближением врага было принято решение об эвакуации Военной академии связи им. С.М. Буденного в г. Томск, где она проработала до августа 1944 г. [6].

На протяжении длительного времени научно-педагогической деятельностью в Военной академии связи им. С.М. Буденного занимались ученые с мировыми именами, такие как А.А. Иоффе, А.А. Петровский, А.И. Берг, В.И. Коноваленков, Л.М. Пиотровский, Н.Н. Луценко, Л.М. Финк, Е.Л. Орловский. Их эстафету продолжили видные ученые в области связи: академики и профессора Н.Н. Буренин, В.Ф. Комарович, А.Т. Лебедев, Б.В. Сосунов и др. За время своего существования в стенах академии было подготовлено около 100 докторов наук и 2000 кандидатов наук [3].

Но для решения важных задач, стоящих перед профессорско-преподавательским составом академии,



Рис. 1. Военная академия связи (здание Академии Генерального штаба г. Санкт-Петербург)

необходимы не только активная научная и творческая работа, но и серьезное материально-техническое и медицинское обеспечение. Наряду с успехами академиков и профессоров незаметно и высокопрофессионально выполняют свою работу военные врачи и средний медицинский персонал. Их ежедневная,

кропотливая работа, направленная на сохранение и укрепление здоровья переменного и постоянного состава академии, позволила достигнуть высоких результатов в научном и учебном процессе сотрудниками академии.

История медицинской службы академии берёт своё начало с 1932 г. Медицинская служба академии прошла трудный и длительный путь становления и развития и во все, даже трудные времена коллектив медицинской службы отличался высоким профессионализмом, беззаветной преданностью своему делу, верностью клятве врача России (присяге врача Советского Союза) и медицинской этике.

В годы Великой Отечественной войны сотрудники медицинской службы Военной академии связи им. С.М. Буденного организовывали мероприятия по укреплению здоровья личного состава академии, проводили санитарно-гигиеническую работу, следили за размещением и питанием слушателей академии.

Длительное время (с 1960 по 1986 гг.) начальником медицинской службы был полковник медицинской службы, кандидат медицинских наук, участник Великой Отечественной войны Юлиан Юлианович Лютынский. Настоящий профессионал, очень тактичный, талантливый организатор, подобранный коллектив, безмерно преданный своему делу. В медицинской службе длительное время трудились участники Великой Отечественной войны хирург Ю.Б. Сладков, Н.А. Комаров, отоларинголог А.Н. Цаплин и др.

В конце 80-х гг. огромный вклад в поддержание и сохранение здоровья военнослужащих Военной



Рис. 2. Семён Михайлович Буденный (1883–1973 гг.)

академии связи им. С.М. Буденного внес начальник медицинской службы полковник медицинской службы А.И. Метёлкин. Была проведена огромная работа по совершенствованию организационно-штатной структуры поликлиники, аттестация врачебного и среднего медицинского персонала, организовано повышение квалификации врачей в окружном военном госпитале и клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. С 1996 по 2011 г. медицинскую службу возглавлял полковник медицинской службы Н.С. Гусаров. Он внедрил в лечебный процесс новые лечебные и диагностические методики, были привлечены высококвалифицированные специалисты – врачи высшей квалификации В.М. Лагоша, В.В. Семенов, В.И. Мартынова, В.Н. Лебедев [2].

Врачебно-сестринский состав поликлиники Военной академии связи им. С.М. Буденного в своей работе равняется на ветеранов академии врачей терапевтов полковника медицинской службы в отставке Валерия Николаевича Лебедева (рис. 3) и Валентину Ильиничну Мартынову, работающих в поликлинике академии.

Самоотверженный труд, оказание медицинской помощи, лечение больных, консультирование молодых специалистов, все это огромная многолетняя работа, которую ежедневно выполняют ветераны академии. С 1978 г. в стенах академии работает сестра-хозяйка Людмила Васильевна Измайлова [4].

С 2011 по 2014 гг. медицинскую службу возглавлял полковник медицинской службы, кандидат педагогических наук А.Г. Климзов. Совмещая работу начальника медицинской службы и старшего преподавателя кафедры тактики, он активно применял полученный практический опыт в совершенствовании учебного процесса академии. В эти годы активно происходила реформа Вооруженных сил Российской Федерации (РФ), была полностью отремонтирована и модернизирована инфраструктура Военной академии связи, построены новые комфортные курсантские общежития, столовая, бассейн, усовершенствована учебно-материальная база.

В настоящее время в развитии и совершенствовании лечебного процесса, повышении качества оказания медицинской помощи участвует коллектив медицинской службы академии под руководством начальника медицинской службы подполковника медицинской службы А.Р. Вагапова.

Огромный вклад в совершенствование и развитие академии внес действующий начальник Военной академии связи им. С.М. Буденного генерал-лейтенант Сергей Валерьевич Костарев. Под его руководством и непосредственным участием академия стала одной из современных военных образовательных организаций страны, на базе академии регулярно проводятся сборы руководящего состава Министерства обороны (МО) РФ [3].

С какими же показателями системы охраны здоровья военнослужащих Военная академия связи им. С.М. Буденного встречает вековой юбилей её медицинская



Рис. 3. Врач-терапевт Валерий Николаевич Лебедев

служба? На сегодняшний день в медицинском пункте академии развернут штатный лазарет на 30 коек, который позволяет своевременно и качественно осуществлять весь комплекс лечебно-профилактических и лечебно-диагностических мероприятий. Среднее число всех обращений за календарный год около 3 тыс. случаев, из них более половины – первичных. С учетом хорошо развитой системы военно-медицинских организаций в Санкт-Петербургском территориальном гарнизоне заболевшие военнослужащие имеют возможность получать специализированную, в том числе и высокотехнологичную медицинскую помощь в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и в 442-м военном клиническом госпитале МО РФ, а также в его филиалах и структурных подразделениях. Военнослужащие Военной академии связи им. С.М. Буденного чаще всего обращаются с такими заболеваниями, как микозы, доброкачественные новообразования, болезни нервной и костно-мышечной систем, а также системы кровообращения. Среди военнослужащих женского пола перед медицинской службой остро стоит профилактика воспалительных и невоспалительных болезней женских тазовых органов.

Среди курсантов академии, особенно младших курсов, преобладают острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей. Поэтому медицинская служба особое внимание уделяет профилактике болезней органов дыхания, профилактике и лечению вирусных инфекций. Широко пропагандирует здоровый образ жизни, отказ от курения, своевременную смену обмундирования и его сушку в ходе полевых занятий, осуществляет контроль за размещением военнослужащих, проводит плановую иммунизацию личного состава академии против гриппа и внеболь-

ничных пневмоний. Активно практикует применение противогриппозных препаратов, своевременное выявление больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями и их помещение в изолятор медицинского пункта. Постоянно осуществляет медицинский осмотр прибывающих из отпусков и командировок с целью выявления заболевших и предупреждения заноса инфекции в подразделения академии.

Высокими показателями работы характеризуется стоматологический кабинет. В среднем в течение календарного года фиксируется от 3,5 до 3,8 тыс. посещений пациентов стоматологического профиля. Более чем в 70% случаев – это односеансовые способы лечения осложненного кариеса. В остальных случаях – различные острые оперативные вмешательства в виде удалений полностью разрушенных и ретинированных зубов (их корней), радикулярных кист, помощь при затрудненном прорезывании зубов.

Для медицинского обеспечения в разные годы к поликлинике Военной академии связи им. С.М. Буденного было прикреплено от 1,5 до 1,7 тыс. человек различных контингентов лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи. В среднем, количество прикрепленных на 1 врача-терапевта, ведущего амбулаторный прием, составляет от 500 до 550 человек. При этом в течение календарного года количество посещений врачей-терапевтов, ведущих амбулаторный прием в поликлинике Военной академии связи им. С.М. Буденного составляет от 2,6 до 2,9 тыс. Наиболее частыми причинами обращений среди военнослужащих проходящих

военную службу по контракту всех категорий, являются болезни нервной, костно-мышечной, мочеполовой систем, глаз и их придаточного аппарата, системы кровообращения, органов дыхания, пищеварения и соединительной ткани, а также доброкачественные новообразования.

Сохраняя верность традициям и опираясь на многолетний опыт предшественников, медицинская служба Военной академии связи им. С.М. Буденного уверенно выполняет сложные служебные задачи с перспективой дальнейшего роста и совершенствования. В год 100-летия Военной академии связи им. С.М. Буденного желаем всему врачебно-сестринскому коллективу успехов в работе, здоровья, выполнения поставленных задач.

Литература

1. Военная ордена Ленина Краснознаменная академия связи: краткий исторический очерк. 1919–1969. – Л.: ВАС, 1969. – 288 с.
2. Военная академия связи: Историческая справка. 1989–1994. – СПб.: ВАС, 1994. – 56 с.
3. Ишимов, С.Л. Военная академия связи: 100 лет на службе научно-технического прогресса / С.Л. Ишимов, В.Ф. Самохин // Военная мысль. – 2019. – № 11 – С. 147–156.
4. Кременчуцкий, А.Л. 85 лет военной ордена Ленина Краснознаменной академии связи им. С.М. Буденного / А.Л. Кременчуцкий [и др.]. – СПб.: ВАС, 2004. – 514 с.
5. Ровчак, Ю.М. Военная ордена Ленина Краснознаменная академия связи имени маршала Советского Союза С.М. Буденного / Ю.М. Ровчак [и др.]. – СПб.: ВАС, 2009. – 608 с.
6. 95 лет Военной Академии связи имени маршала Советского Союза С.М. Буденного: военно-исторический очерк. – СПб.: ВАС, 2004. – 196 с.

A.G. Klimzov, E.D. Shalkayev, R.N. Lemeshkin

Centenary on the protection of the health of military communication workers

Abstract. *The main historical dates of formation and formation of the system of preservation and improvement of health of military personnel from among students (cadets and listeners) and permanent staff (faculty and supporting) of the Military Telecommunications Academy named after the Soviet Union Marshal Budienny S. M. for 100 years are presented. The place and role of the medical service of the Military Telecommunications Academy in the training of military liaison officers are covered. A historical report on the formation of a system of training of military specialists and their health protection is presented. The medical service of the Military Telecommunications Academy, as a structural unit, began operations in 1932. During the ninety-year period of work, the medical service of the Military Telecommunications Academy constantly interacts with the S.M. Kirov Military Medical Academy, 442 Military clinical hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, as well as in its branches and structural subdivisions. The level of morbidity, hospitalization and labour loss of military personnel of the Military Telecommunications Academy remains quite low. This is facilitated by the good equipment of the functional offices of the medical clinic and the polyclinic of the Academy, where surgical (outpatient), therapeutic, gynaecological and dental care is provided to various contingents of persons entitled by law to receive free medical care.*

Key words: *medical service of the Military telecommunications academy, medical and preventive measures, medical and diagnostic measures, morbidity rate, reversibility, military health, labor losses of military personnel, unpaid health care.*

Контактный телефон: 8-953-350-75-80; e-mail: klimzovmed@yandex.ru

С.Г. Железняк¹, Н.В. Цыган¹,
О.Н. Браженко², В.И. Шевцов²

Профессор Николай Андреевич Браженко (к 80-летию)

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

9 июня 2019 г. исполнилось 80 лет со дня рождения одного из ведущих отечественных фтизиатров – профессора Первого Санкт-Петербургского университета им. акад. И.П. Павлова, доктора медицинских наук полковника медицинской службы в отставке Николая Андреевича Браженко.

Н.А. Браженко родился в городе Дружковка Донецкой области. После окончания средней школы в 1955 г. он поступил в Киевское военно-медицинское училище. В 1956 г. училище было расформировано, и дальнейшее обучение проходило в медицинском училище Донецкой области (г. Константиновка). Здесь ему пригодились знания, полученные в военном училище от военных педагогов, память о которых сохранилась на всю жизнь. После окончания с отличием училища в 1959 г. он поступил на лечебный факультет Донецкого государственного медицинского института им. А.М. Горького (в настоящее время Национальный медицинский университет Украины). В период учебы принимал активное участие в работе студенческого научного общества, в общественной жизни, был председателем студенческого совета деканата лечебного факультета, ленинским стипендиатом института. Учебу в институте он сочетал с работой в одном из лечебных учреждений города Донецка. После окончания с отличием института в 1965 г. был призван на военную службу, на которой находился до 1992 г. В Вооруженных силах он прошел путь от лейтенанта до полковника медицинской службы, от ординатора фтизиохирургического отделения до профессора Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА). Его служба проходила в различных военно-медицинских учреждениях Киевского, Ленинградского, Прибалтийского, Среднеазиатского военных округов, в Группе советских войск в Германии (ГСВГ) и в ВМА. Военная служба была неразрывно связана с активной организаторской, лечебно-диагностической работой и постоянными научными поисками по их усовершенствованию. В хирургическом отделении он организовал лабораторию по функциональной диагностике



желудочно-кишечного тракта и внедрил в работу фиброгастроскопию с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка. Начатые им исследования при поддержке профессоров Ф.И. Комарова и С.Б. Коростовцева были продолжены в ВМА, куда он в 1969 г. был зачислен на 1-й факультет.

После окончания с отличием 1-го факультета Н.А. Браженко продолжил дальнейшую военную службу в должности начальника фтизиотерапевтического отделения специализированного военного госпиталя ГСВГ.

В военном госпитале он приобрел большой опыт практической работы по борьбе с туберкулезом у военнослужащих и по организационной работе с регулярным участием в тактико-специальных учениях. В 1973 г. в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова он защитил кандидатскую диссертацию по специальности «фтизиатрия». В 1976 г. Н.А. Браженко был назначен начальником ту-

беркулезного диспансера одного из крупных военных госпиталей Прибалтийского военного округа. Работа по профилактике туберкулеза у военнослужащих была продолжена в ВМА, куда он в 1979 г. был переведен на должность преподавателя. Она завершилась в 1986 г. докторской диссертацией на тему: «Туберкулез органов дыхания у военнослужащих (клиническое течение и медицинская реабилитация)». В 1988 г. старшему преподавателю Н.А. Браженко было присвоено звание профессора. В 1991 г. на ученом совете 1-го Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова он был избран заведующим кафедрой фтизиопульмонологии. Главные направления его научных исследований – состояние и динамика гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания на различных этапах лечения; активационная патогенетическая терапия нарушений метаболизма; индивидуальная активационная патогенетическая терапия; состояние и динамика работы регуляторных систем организма при туберкулезе; поиск информативных критериев оценки адаптации, резистентности и реактивности организма и оценка их влияния на эффективность лечения; исследование роли адаптогенов и физических факторов (ультравысокочастотная индуктотермия, ультразвук на проекцию тимуса, переменного магнитного поля на проекцию гипоталамуса) в процессе восстановительной терапии туберкулеза органов дыхания. Реализация всего этого в практической работе привела к раннему прекращению интоксикационного и торакального синдромов, сокращению сроков выделения микобактерий туберкулеза у больных открытыми формами туберкулеза, более быстрому рассасыванию инфильтративных изменений, рубцеванию полостей распада и формированию в органах дыхания минимальных остаточных посттуберкулезных изменений, сокращению

продолжительности лечения и частоты обострений (рецидивов) туберкулеза.

Для улучшения обучения студентов и слушателей под его руководством и с личным участием создано более 30 учебно-методических пособий, изданы учебники и руководства по фтизиопульмонологии для высших учебных заведений Российской Федерации, вышли в свет две монографии – «Саркоидоз в клинике туберкулеза» и «Туберкулез: гомеостаз и эффективность лечения». Николай Андреевич Браженко является автором более 300 работ, опубликованных в периодической медицинской печати. Под его руководством создаются программы по преподаванию фтизиатрии в соответствии новым федеральным государственным образовательным стандартом, учебно-методические комплексы и модули для непрерывного медицинского образования, выполнено 8 диссертаций.

Профессор Н.А. Браженко является высококвалифицированным врачом-фтизиатром, прекрасным педагогом, читающим проблемные лекции, проводящим запоминающиеся практические занятия, семинары и клинические разборы больных. Высокий профессионализм и большая научная эрудиция Николая Андреевича, известного не только в нашей стране, но и в ближнем зарубежье, отмечены 8 правительственными наградами, благодарностями и грамотами, знаком «Отличник здравоохранения», знаком «За заслуги перед ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и благодарственным письмом Законодательного собрания Санкт-Петербурга.

Коллектив кафедры фтизиопульмонологии университета сердечно поздравляет Николая Андреевича со знаменательным юбилеем и желает ему крепкого здоровья, талантливых учеников, благополучия, оптимизма, активного творческого долголетия, новых успехов на благо России в образовании, науке, здравоохранении.

S.G. Zheleznyk, N.V. Tsygan, O.N. Brazhenko, W.I. Shevtsov

Professor Nikolay Andreevich Brazhenko (to the 80th anniversaru)

Контактный телефон: +7-921-346-78-75; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Правила для авторов

В журнал «Вестник Российской военно-медицинской академии» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на CD-диске. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. **В начале первой страницы указываются универсальный десятичный код (УДК), инициалы и фамилия автора и название статьи (на русском и английском языках), наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.**

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

6. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не содержать орфографических, грамматических и стилистических ошибок.

7. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму изготовителя и страну.

8. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование

лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. **Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi, размером не менее 5×5 см и последовательно пронумерованы. Иллюстрации и подписанные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.**

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – иностранные, также в алфавитном порядке.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике: руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Алисиевич, В.Н. Теория зарубежной судебной медицины: учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Автореферат диссертации

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. – СПб.: ВМА, 1997. – 34 с.

Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. – СПб.: ВМА, 1999. – С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». – М.: Наука, 2003. – С. 17–19.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии: учеб. пособие для студентов медвузов. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – Ч. 1., гл. 2. – С. 124–169.

Из журнала

Жукова, М.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с мальформацией Киари I типа / М.В. Жукова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 50–55.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – № 8 (1332). – С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – 5 сент.

Статья из продолжающегося издания

Линденбрaten, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбрaten // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. – 1993. – Вып. 1. – С. 36–45.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / М.А. Карамуллин, А.Н. Шутко, А.Е. Сосюкин и др.; опубл. 20.01.2006, Бюлл. № 02. – С. 22–25.

12. Статья должна сопровождаться:

– направлением руководителя организации в редакцию журнала;

– экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

16. Присланные материалы по усмотрению редакционной коллегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

17. **Принятые статьи публикуются бесплатно.** Рукописи статей авторам не возвращаются.