

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

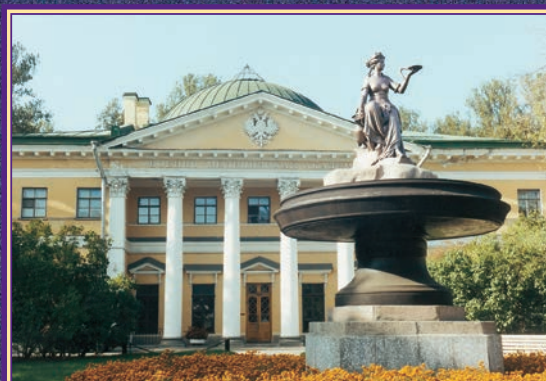
ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ

АКАДЕМИИ

BULLETIN

OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY



<https://journals.eco-vector.com/1682-7392>



Том **Выпуск**
Volume **23** **Issue** **4** **2021**

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-77762 от 10.02.2020

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Рекомендован ВАК

РЕДАКЦИЯ

194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609
E-mail: vmeda-nio@mil.ru

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет: www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 70943; 80345

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Оригинал-макет

изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Научный редактор: *В.Я. Апчел*
Корректор: *И.В. Смирнова*
Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Подписано в печать 30.12.2021
Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 36.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ 2-129-lv.

© Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова, 2021
© ООО «Эко-Вектор», 2021

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 23 | Выпуск 4 | 2021

Сквозной номер 76

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Крюков Евгений Владимирович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8396-1936

Заместитель главного редактора

Котив Богдан Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

Ответственный секретарь

Апчел Василий Яковлевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7658-4856

Редакционная коллегия

Алексанин Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беленький Игорь Григорьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бельских Андрей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беляев Алексей Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-5580-4821

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р психол. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Борисов Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6213-5117

Бржецкий Владимир Всеволодович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7361-0270

Будзинская Мария Викторовна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Будко Анатолий Андреевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бунин Сергей Александрович, д-р фарм. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Волчков Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5664-7386

Гайворонский Иван Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гайдар Борис Всеволодович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гребнев Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Дворянчиков Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Жданов Константин Валерьевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Железняк Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Иванов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



Иллариошкин Сергей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Корнеев Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7347-1901
Кузин Александр Александрович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Куликов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6934-2223
Майстренко Николай Анатольевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Мирошниченко Юрий Владимирович, д-р фарм. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Мосоян Михаил Семенович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8408-5301
Одинак Мирослав Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7314-7711
Парфенов Валерий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Протощак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Родионов Анатолий Антонович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ромашенко Павел Николаевич, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8918-1730
Рыжман Николай Николаевич, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Самойлов Владимир Олегович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Самохвалов Игорь Маркеллович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1398-3467
Силин Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-3533-5615
Софронов Александр Генрихович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Тыренко Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-0470-1109
Ушаков Игорь Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Фисун Александр Яковлевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хритинин Дмитрий Федорович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5324-512X
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID: 0000-0003-4329-147X
Черкашин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шамрей Владислав Казимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7473-7572
Шелепов Анатолий Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6431-439X
Шустов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-9075-8274
Щербук Юрий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ягудина Роза Измаиловна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9080-332X
Янов Юрий Константинович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9195-128X
Яременко Андрей Ильич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

FOUNDERS

- Military medical academy of S.M. Kirov, Russian Federation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

6, Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russian Federation
Phone: +7(812)3297194
E-mail: vestnikrmma@mail.ru
E-mail: vmeda-nio@mail.ru

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ISSN Key-title: Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii

Volume 23 | Issue 4 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Kryukov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8396-1936

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Bogdan N. Kotiv, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vasiliy N. Tsygan, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

EXECUTIVE SECRETARY

Vasiliy Y. Apchel, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7658-4856

EDITORIAL BOARD

Sergey S. Aleksanin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' G. Belen'kiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Bel'skikh, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey M. Belyaev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5580-4821

Andrey A. Blagin, MD, D.Sc. (Psychology), Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-3820-5752

Dmitriy N. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-6213-5117

Vladimir V. Brzheskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Mariya V. Budzinskaya, MD (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Budko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey A. Bunin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir A. Volchkov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Ivan V. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Boris V. Gaydar, Academician of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy A. Grebnev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Denis A. Gusev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' S. Zheleznyak, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

Andrey M. Ivanov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Evgeniy V. Ivchenko, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey N. Illarioshkin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Armais A. Kamalov, MD, Professor (Moscow, Russia)
Igor' A. Korneev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksandr A. Kuzin, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksey N. Kulikov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Igor' V. Litvinenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Yuriy V. Lobzin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-6934-2223
Nikolay A. Maystrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Yuriy V. Miroshnichenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Mikhail S. Mosoyan, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Dmitrii V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
 ORCID: 0000-0001-8408-5301
Miroslav M. Odinak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7314-7711
Valeriy E. Parfenov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Gennadiy N. Ponomarenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir V. Protoshchak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Anatoliy A. Rodionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Pavel N. Romashchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-8918-1730
Nikolay N. Ryzhman, Cand. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir O. Samoylov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Igor' M. Samokhvalov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1398-3467
Aleksey V. Silin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3533-5615
Aleksandr G. Sofronov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Genrikh A. Sofronov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Vadim V. Tyrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0470-1109
Igor' B. Ushakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Moscow, Russia)
Aleksandr Y. Fisun, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Moscow, Russia)
Yuriy S. Khalimov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir V. Khominets, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Dmitriy F. Khritinin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Gennadiy G. Khubulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Sergey V. Chepur, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5324-512X
Valeriy A. Chereshev, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4329-147X
Dmitriy V. Cherkashin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladislav K. Shamrey, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Yuriy L. Shevchenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
 ORCID: 0000-0001-7473-7572
Anatoliy M. Shelepov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey B. Shustov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-9075-8274
Aleksey V. Shchegolev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6431-439X
Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor
 (Saint Petersburg, Russia)
Roza I. Yagudina, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9080-332X
Yuriy K. Yanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg,
 Russia) ORCID: 0000-0001-9195-128X
Andrey I. Yaremenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.С. Парцерняк, Е.В. Крюков, В.Н. Цыган, Е.С. Курасов, Д.В. Овчинников
 Особенности метаболических нарушений и расстройств депрессивного спектра у пациентов, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией. 9
- Е.А. Кан, В.В. Салухов, Ю.В. Рудаков, А.Н. Коваленко, О.Ю. Голубцов
 Особенности клинико-лабораторной диагностики хантавирусной инфекции на догоспитальном этапе. 19
- А.Д. Соболев, Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, П.А. Выприцкий, Г.Г. Кутелев,
 И.Е. Сухорослова, А.Н. Никашин, А.В. Пастухов, В.В. Хомина
 Профессиональный стресс как фактор риска и патогенетическая основа возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у специалистов военно-морского флота 25
- М.В. Александров, И.А. Костенко, В.С. Чёрный, М.М. Тастанбеков
 Интраоперационная электрокортикография: варианты периодических паттернов при структурной эпилепсии. 39
- А.С. Прядко, П.Н. Ромащенко, Р.Р. Седлецкий, А.К. Алиев, В.М. Яралиев
 Стратегия хирургического лечения больных хроническим панкреатитом в условиях многопрофильного стационара 47
- В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, М.А. Григорьев, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, Д.В. Носович, О.А. Рукавицын
 Значение эритропозтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных 55
- Г.Г. Кутелев, А.Б. Криворучко, А.Е. Трандина, Н.Е. Морозова, Д.В. Черкашин,
 А.М. Иванов, Д.В. Овчинников, Р.И. Глушаков
 Разработка методики идентификации полиморфизма RS6265 в гене нейротрофического фактора мозга человека. 63
- Д.С. Фролов, В.В. Салухов, Е.А. Изилева, И.А. Степаненко, Т.С. Свеклина
 Применение дистанционного мобильного мониторинга с помощью электрокардиографа «ECG-DONGLE» у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью 71
- В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, К.Г. Гасанов
 Роль $\beta 2$ -микроглобулина и лактоферрина в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ). 79
- Е.В. Крюков, А.Я. Фисун, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук, П.В. Агафонов
 Факторы риска и патологии системы кровообращения у военнослужащих в условиях Арктического региона 85
- Е.В. Ивченко, Б.Н. Котив, Д.В. Овчинников, С.А. Буценко
 Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции военно-медицинской академии за 2020–2021 годы 93
- М.И. Шперлинг, А.В. Ковалев, В.С. Сукачев, А.А. Власов, А.С. Поляков, Я.А. Носков, А.Д. Морозов,
 В.С. Мерзляков, Д.П. Звягинцев, К.В. Козлов, К.В. Жданов
 Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией, на фоне лечения глюкокортикоидами 105
- Е.А. Григорьева, О.В. Лисаускене, Е.Ю. Абриталин, А.И. Колчев
 Динамика клинических особенностей шизоидного расстройства личности, впервые диагностированного в призывном возрасте 113
- М.А. Харитонов, В.В. Салухов, М.В. Куандыкова, Ю.В. Рудаков
 Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы. 121
- Е.В. Орешников, С.Ф. Орешникова, Э.Н. Васильева, Т.В. Карпова, О.Ю. Хабарова, Т.Г. Денисова
 Сравнительное значение пуриновых метаболитов при преэклампсии и остром церебральном инсульте 129
- И.М. Сливак, А.В. Лемещенко, П.В. Агафонов, Ю.Ш. Халимов, А.Н. Жекалов,
 С.В. Гайдук, Д.Л. Сливак
 Взаимосвязь креативности и генетических факторов у военнослужащих в условиях Арктического региона 139
- С.Д. Жоголев, А.Н. Горенчук, А.А. Кузин, П.В. Куликов, К.Д. Жоголев, В.Я. Апчел,
 Т.С. Сергеев, Е.В. Ланцов, С.В. Артебякин, Д.А. Жарков
 Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины «Спутник V» при ее применении у военнослужащих 147
- П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.М. Иванов, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова
 Молекулярно-генетические исследования в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы 153

<i>В.В. Хоминец, Е.Б. Назорный, К.А. Надулич, А.В. Терешонок, А.Л. Кудяшев, А.А. Стрельба</i> Тактика хирургического лечения пациентов, страдающих посттравматической кокцигидинией	161

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>О.В. Котов, С.Н. Синельников, И.О. Натуральников, А.В. Савин, И.А. Дробот,</i> <i>Е.А. Герасименко, Е.М. Выборов</i> Особенности восприятия пилотажной информации при формировании образа полета	171
<i>М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, Э.И. Абдулкадырова, Л.А. Андреева, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоєдов</i> Изучение влияния глипролинов на поведение лабораторных животных в условиях экспериментального гипертиреоза	179
<i>И.В. Маркин, Е.А. Журбин, П.К. Потапов, Е.С. Щелканова, А.Н. Молодченко, Н.И. Степаненко</i> Исследование стимулирующего эффекта экзометаболитов микроводоросли <i>chlorella vulgaris</i> на примере молочнокислых бактерий <i>bacillus coagulans</i>	187
<i>В.В. Виноградов, Д.Е. Алексеев, Д.В. Свистов</i> Исследование адгезивных свойств гемостатической пластины «Тахокомб» при использовании с протезами твердой оболочки головного мозга	195
<i>Н.В. Зеленина, И.В. Федоткина, В.В. Юсупов</i> Экспериментальное обоснование направлений совершенствования методического обеспечения профессионального психологического отбора кандидатов для обучения в вузах Министерства обороны Российской Федерации	203

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Ю.Ю. Петухова, Е.В. Елисеева, В.И. Апанасевич, А.Г. Петухова, А.В. Оводова</i> Сравнительный фармакоэкономический анализ терапии метастатического колоректального рака	213
<i>А.П. Овчаренко, Р.Н. Лемешкин, И.Т. Русев, В.В. Северин, И.Г. Прокин, В.Н. Толстошеев</i> Эффективность приближения специализированной медицинской помощи к зоне санитарных потерь с применением многопрофильных групп хирургического усиления	221

ОБЗОРЫ

<i>В.В. Салухов, М.А. Харитонов, А.В. Пивович, Н.И. Волошин</i> Действие ингаляционного ингибитора ФДЭ-4 СНФ6001 на некоторые патогенетические звенья развития хронической обструктивной болезни легких	235
<i>И.М. Иванов, Е.В. Ивченко, М.А. Юдин, Н.Г. Венгерович, А.С. Никифоров, И.С. Драчев, А.В. Степанов</i> Аспекты применения лекарственных препаратов для ингаляций на догоспитальном этапе медицинской эвакуации	247
<i>В.И. Легеза, А.Е. Антушевич, А.Г. Климов, Г.Г. Загородников, В.М. Резник, Н.В. Аксенова</i> Радиационно-индуцированные оральные мукозиты — патогенез, факторы риска, клинические проявления, профилактика, лечение	257
<i>Ю.Ш. Халимов, Г.А. Цепкова, А.Н. Власенко</i> Бериллиоз	265

НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ

<i>А.Н. Власенко, С.Ю. Матвеев, Ю.Ш. Халимов</i> Становление и эволюция преподавания радиационной патологии на кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова	273
<i>И.В. Лобачев, И.А. Одинцова, С.Э. Русакова</i> Опыт организации и проведения практических занятий по гистологии и эмбриологии в дистанционном формате с использованием электронной образовательной среды Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова	281

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>Н.В. Милашева, Д.В. Овчинников, В.О. Самойлов</i> Роберт Эрскин — первый архиатр, организатор военной медицины и военно-медицинского образования в России	289
<i>Ю.В. Мирошниченко, С.А. Бунин, В.Н. Кононов, А.Б. Перфильев, Р.А. Голубенко,</i> <i>Р.А. Еникеева, А.В. Меркулов, Н.Л. Костенко, М.П. Щерба</i> Теория и практика фармации в Военно-медицинской академии: история становления и перспективы развития ...	301
<i>Д.П. Зверев, Ю.М. Бобров, А.А. Мясников, А.Н. Андрусенко, А.Ю. Шитов</i> Роль профессора И.А. Сапова в развитии кафедры физиологии подводного плавания и аварийно-спасательного дела Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова	313
<i>Д.В. Овчинников</i> Старейшие хирургические кафедры Военно-медицинской академии: об истории и преемственности	323

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

-  A.S. Parcernyak, E.V. Kryukov, V.N. Tsygan, E.S. Kurasov, D.V. Ovchinnikov
 Metabolic and anxiety-depressive disorders in patients with polymorbid cardiovascular disease 9
- E.A. Kan, V.V. Salukhov, Yu.V. Rudakov, A.N. Kovalenko, O.Y. Golubtsov
 Features of clinical and laboratory diagnostics of hantavirus infection at a prehospital stage 19
-  A.D. Sobolev, E.V. Kryukov, D.V. Cherkashin, P.A. Vyprickij, G.G. Kutelev, I.E. Suhorolova, A.N. Nikashin, A.V. Pastuhov, V.V. Homina
 Occupational stress as a risk factor and pathogenetic basis for the occurrence of cardiovascular diseases in naval specialists 25
- M.V. Alexandrov, I.A. Kostenko, V.S. Cherniy, M.M. Tastanbekov
 Intraoperative electrocorticography: variants of periodic patterns in the structural epilepsy 39
-  A.S. Pryadko, P.N. Romashchenko, R.R. Sedletsky, A.K. Aliev, V.M. Yarialiev
 Unintentional bile duct injuries: prevention and treatment 47
- V.T. Sakhin, E.V. Kryukov, M.A. Grigoriev, S.P. Kazakov, A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko,
 D.V. Nosovich, O.A. Rukavitsyn
 The value of erythropoietin in the pathogenesis of anemia of chronic diseases in the rheumatic patients 55
- G.G. Kutelev, A.B. Krivoruchko, A.E. Trandina, N.E. Morozova, D.V. Cherkashin, A.M. Ivanov, D.V. Ovchinnikov, R.I. Glushakov
 Development of a method for the identification of rs6265 polymorphism in the human brain neurotrophic factor gene 63
- D.S. Frolov, V.V. Saluhov, E.A. Izilyaeva, I.A. Stepanenko, T.S. Sveklina
 Application of remote mobile monitoring using the "ECG-DONGLE" electrocardiograph in patients with chronic heart failure 71
- V.A. Zurnadzh'yantc, E.A. Kchibekov, K.G. Gasanov
 Role of $\beta 2$ -microglobulin and lactoferrin in differential diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis in patients with renal replacement therapy (program hemodialysis) 79
-  E.V. Kryukov, A.Ya. Fisun, Y.Sh. Khalimov, S.V. Gayduk, P.V. Agafonov
 Risk factors and circulatory system pathologies in military personnel in the Arctic region 85
- E.V. Ivchenko, B.N. Kotiv, D.V. Ovchinnikov, S.A. Bucenko
 Results of the work of the military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021 93
- M.I. Shperling, A.V. Kovalev, V.S. Sukachev, A.A. Vlasov, A.S. Polyakov, Ya.A. Noskov,
 A.D. Morozov, V.S. Merzlyakov, D.P. Zvyagintsev, K.V. Kozlov, K.V. Zhdanov
 Monocytosis in patients with coronavirus pneumonia after treatment with glucocorticoids 105
- E.A. Grigorieva, O.V. Lissauskene, E.Yu. Abritalin, A.I. Kolchev
 Dynamics of clinical features of schizoid personality disorder first diagnosed in military age 113
- M.A. Kharitonov, V.V. Salukhov, M.V. Kuandikova, Yu.V. Rudakov
 Pituitary-gonadal system dysfunction in middle-aged men with an uncontrolled asthma 121
- E.V. Oreshnikov, S.F. Oreshnikova, E.N. Vasilieva, T.V. Karpova, O.Yu. Khabarova, T.G. Denisova
 Comparative value of purine metabolites in preeclampsia and acute cerebral stroke 129
- I.M. Spivak, A.V. Lemeschenko, P.V. Agafonov, Yu.S. Khalimov, A.N. Zhekalov, S.V. Gaiduk, D.L. Spivak
 Relationship of creativity and genetic factors in military services in the conditions of the Arctic region 139
- S.D. Zhogolev, A.N. Gorenchuk, A.A. Kuzin, P.V. Kulikov, K.D. Zhogolev, V.Ya. Apchel, T.S. Sergeev,
 E.V. Lantsov, S.V. Artebyakin, D.A. Zharkov
 Evaluation of vaccine "Sputnik V" immunogenicity and reactogenicity when it is used in military personnel 147
-  P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.M. Ivanov, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova
 Molecular-genetic testing in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with thyroid neoplasms 153
- V.V. Khominets, E.B. Nagorny, K.A. Nadulich, A.V. Teremshonok, A.L. Kudyashev, A.A. Strelba
 Surgical treatment strategy in patients suffering from post-traumatic coccygodynia 161

EXPERIMENTAL RESEARCH

O.V. Kotov, S.N. Sinelnikov, I.O. Naturalnikov, A.V. Savin, I.A. Drobot, E.A. Gerasimenko, E.M. Vyborov

Features of flight information perception in shaping the flight concept 171

M.U. Sergaliev, A.A. Tsibizova, E.I. Abdulkadyrova, L.A. Andreeva, M.A. Samotrueva, N.F. Myasoedov

The influence of glyprolins on the behavior of laboratory animals under experimental hyperthyroidism 179

I.V. Markin, E.A. Zhurbin, P.K. Potapov, E.S. Shchelkanova, A.N. Molodchenko, N.I. Stepanenko

The stimulating effects of exometabolites of microalgae *Chlorella vulgaris* on the lactic acid bacteria *Bacillus coagulans* 187

V.V. Vinogradov, D.E. Alekseev, D.V. Svistov

The adhesive properties of the "Tachocomb" hemostatic plate with prostheses of the brain dura mater 195

N.V. Zelenina, I.V. Fedotkina, V.V. Yusupov

Experimental justification of directions for improving the methodological support of professional psychological selection of candidates for training in universities of the Ministry of defense of the Russian Federation 203

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Yu.Yu. Petukhova, E.V. Eliseeva, V.I. Apanasevich, A.G. Petukhova, A.V. Ovodova

Comparative pharmaco-economic analysis of metastatic colorectal cancer treatment 213

A.P. Ovcharenko, R.N. Lemeshkin, I.T. Rusev, V.V. Severin, I.G. Prokin, V.N. Tolstosheev

The effectiveness of the approximation of specialized medical care to the sanitary losses zone using the multidisciplinary surgical reinforcement groups 221

REVIEWS

V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, A.V. Pivovich, N.I. Voloshin

Effect of the inhalation inhibitor PDE-4 CHF6001 on some pathogenetic links in chronic obstructive pulmonary disease development 235

I.M. Ivanov, E.V. Ivchenko, M.A. Yudin, N.G. Vengerovich, A.S. Nikiforov, I.S. Drachev, A.V. Stepanov

Application aspects of medications for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation 247

V.I. Legeza, A.E. Antushevich, A.G. Klimov, G.G. Zagorodnikov, V.M. Reznik, N.V. Aksenova

Radiation-induced oral mucositis — radiation-induced oral mucositis: pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, prevention, and treatment. 257

Yu.Sh. Khalimov, G.A. Tsepkova, A.N. Vlasenko

Berylliosis 265

NEW IN TEACHING

A.N. Vlasenko, S.Yu. Matveev, Yu.Sh. Khalimov

Formation and development of radiation pathology education of the department of military field therapy of Military Medical Academy named after S.M. Kirov 273

I.V. Lobachev, I.A. Odintsova, S.E. Rusakova

Organization and practical seminars on histology and embryology in the remote format using the electronic educational environment of Military Medical Academy named after S.M. Kirov 281

HISTORY OF MEDICINE

N.V. Milasheva, D.V. Ovchinnikov, V.O. Samoilov

Robert Erskine — the first archiater and creator of military medicine and Military medical education in Russia. 289

Yu.V. Miroshnichenko, S.A. Bunin, V.N. Kononov, A.B. Perfilov, R.A. Golubenko,

R.A. Enikeeva, A.V. Merkulov, N.L. Kostenko, M.P. Shcherba

Theory and practice of pharmacy at the Military Medical Academy: formation and development history 301

D.P. Zverev, Yu.M. Bobrov, A.A. Myasnikov, A.N. Andrusenko, A. Yu. Shitov

The role of professor I.A. Sapov in the development of the department of physiology of diving and rescue affairs of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov 313

D.V. Ovchinnikov

The oldest surgical departments of the Military Medical Academy history and continuity 323

УДК: 616-008.61: 616.12-005.4:612.062: 616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63705>

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.С. Парцерняк, Е.В. Крюков, В.Н. Цыган, Е.С. Курасов, Д.В. Овчинников

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследованы особенности влияния метаболических нарушений и расстройств депрессивного спектра при развитии полиморбидной патологии. Обследованы 160 пациентов мужского пола, разделенных на три группы. В 1-ю группу вошли 56 мужчин молодого возраста, 39–40,2 лет, индекс массы тела 34,2–35 кг/м², страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, в рамках которой рассматривалось наличие ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения I–II функционального класса, артериальной гипертензии 2–3 степени, ожирения 1–2 степени, расстройств депрессивного спектра. Во 2-ю группу вошли 56 мужчин среднего возраста, 47,5–48,3 лет, индекс массы тела 36,2–36,9 кг/м² с аналогичным первой группе сочетанием заболеваний. В 3-ю (контрольную) группу вошли 48 мужчин, молодого возраста, 39,6–40,9 лет, индекс массы тела 24,1–24,9 кг/м², страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией без метаболического синдрома и ожирения. Оценивали антропометрический статус, содержание глюкозы, инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности. Проводилась инструментальная диагностика ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, тревожно-депрессивные расстройства диагностировались по результатам анкетирования и консультации психиатра. Установлено, что в группах больных молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией в сочетании с метаболическим синдромом и расстройствами депрессивного спектра, психопатологические нарушения (тревожно-депрессивное состояние пограничного уровня) ассоциированы с метаболическими нарушениями, высокой распространенностью безболевого формы ишемии миокарда и неблагоприятными вариантами двухфазного ритма артериального давления в течение суток, по типу недостаточной степени снижения ночного артериального давления — «non-dippers» и устойчивого повышения ночного артериального давления — «night-peakers», определяющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: полиморбидная сердечно-сосудистая патология; метаболический синдром; ожирение; стресс; тревога; депрессия; безболевого ишемия; суточный ритм артериального давления.

Как цитировать:

Парцерняк А.С., Крюков Е.В., Цыган В.Н., Курасов Е.С., Овчинников Д.В. Особенности метаболических нарушений и расстройств депрессивного спектра у пациентов, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 9–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63705>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63705>

Scientific article

METABOLIC AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH POLYMORBID CARDIOVASCULAR DISEASE

A.S. Parcernyak, E.V. Kryukov, V.N. Tsygan, E.S. Kurasov, D.V. Ovchinnikov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The peculiarities of the influence of the metabolic disorders and depressive spectrum disorders in the development of polymorbid pathology are investigated. 160 male patients were examined, divided into three groups. The first group included 56 young men, 39–40.2 years old, body mass index 34.2–35 kg/m², suffering from the polymorbid cardiovascular pathology, in which the presence of coronary heart disease, angina pectoris of the functional class I–II, arterial hypertension 2–3 degrees, obesity 1–2 degrees, depressive spectrum disorders was considered. The second group included 56 middle-aged men, 47.5–48.3 years old, body mass index 36.2–36.9 kg/m² with a similar combination of diseases of the first group. The third (control group) included 48 young men, 39.6–40.9 years old, body mass index 24.1–24.9 kg/m², suffering from the polymorbid cardiovascular pathology without the metabolic syndrome and obesity. The anthropometric status, glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoproteins were assessed. Instrumental diagnostics of the coronary heart disease and hypertension was carried out, anxiety and depressive disorders were established based on the results of a questionnaire and a consultation with a psychiatrist. It was found that in a group of young and middle-aged patients suffering from the polymorbid cardiovascular pathology, in combination with a metabolic syndrome and depressive spectrum disorders, psychopathological disorders (borderline anxiety-depressive state) are associated with the metabolic disorders, high prevalence of pain-free form of myocardial ischemia and unfavorable variants of two-phase blood pressure rhythm during the day, according to the type of insufficient degree of reduction of nocturnal blood pressure — «non-dippers» and a steady increase in the night blood pressure — «night-peakers», which determines a high risk of cardiovascular complications.

Keywords: polymorbid cardiovascular pathology; metabolic syndrome; obesity; stress; anxiety; depression; pain-free ischemia; circadian rhythm of blood pressure.

To cite this article:

Parcernyak AS, Kryukov EV, Tsygan VN, Kurasov ES, Ovchinnikov DV. Metabolic and anxiety-depressive disorders in patients with polymorbid cardiovascular disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):9–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63705>

Received: 19.03.2021

Accepted: 11.11.2021

Published: 25.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми факторами риска инсулинорезистентности (ИР), метаболических нарушений, сахарного диабета (СД) 2-го типа, определяющих ранний дебют сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [1, 2]. Независимыми факторами риска ИБС выступают артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и ожирение, объединенные общим термином — метаболический синдром (МС) [3, 4].

Установлено, что расстройства депрессивного спектра (РДС) являются самостоятельными факторами риска атеросклеротических ССЗ [5, 6]. Кроме того, депрессия выступает в качестве неблагоприятного прогностического фактора поражения «органов-мишеней» и смерти при АГ, остром коронарном синдроме и нарушениях сердечного ритма [7]. В основе взаимосвязи между депрессией и ССЗ могут лежать одновременно несколько возможных механизмов, включая системное воспаление [8], дисрегуляцию вегетативной нервной системы (ВНС) в ответ на хроническое стрессовое состояние [9, 10], дисфункцию эндотелия [11], гиподинамию [12] и нарушения циркадных ритмов сна [13]. Сочетание различных заболеваний приводит к их взаимному отягощению, формированию полиморбидности и нетипичной клинической картины [14]. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, в среднем человек старше 60 лет имеет не менее 3–4 заболеваний, однако дебют заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, как правило, приходится на средний возраст [15].

Ожирение, являясь хроническим мультифакториальным заболеванием, выступает независимым фактором риска ССЗ и одной из основных причин повышенного риска развития дислипидемии, гипергликемии, ИР, АГ, а также раннего атеросклероза [16, 17].

Цель исследования — изучение особенностей психического состояния и его ассоциации с метаболическими нарушениями у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период 2018–2021 гг. В исследовании участвовали 160 пациентов — мужчин молодого (35–44 года) и среднего возраста (44–55 лет), страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) и расстройствами депрессивного спектра. Помимо указанных заболеваний у 112 пациентов имелся МС, включая 56 мужчин старше 45 лет и 56 пациентов 35–44 лет. У 48 пациентов молодого возраста в структуре ПССП отсутствовал МС.

Все пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 56 пациентов мужского пола, страдающих ПССП, в структуре которой рассматривалось сочетание ИБС, гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии, МС и РДС, в возрасте 39–40,2 лет с индексом массы тела (ИМТ) 34,2–35 кг/м². Во 2-ю группу вошли 56 пациентов мужского пола, страдающих ПССП (сочетание ИБС, ГБ I–II стадии, МС и РДС), в возрасте 47,5–48,3 лет с ИМТ 36,2–36,9 кг/м². Третью, контрольную, группу (КГ) составили 48 пациентов мужского пола, страдающих ПССП (сочетание ИБС, ГБ I–II стадии и РДС, без МС), в возрасте 39,6–40,9 лет с ИМТ 24,1–24,9 кг/м².

Все пациенты проходили анкетирование, где им предлагалось ответить на несколько вопросов относительно кратности приема пищи, пищевых предпочтений, а также оценки их физической активности. При постановке диагноза МС применялись следующие критерии: окружность талии (ОТ) более 94 см, АД более 140 и 90 мм рт. ст. и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — повышение уровня глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) в интервале $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л [18].

У всех участников исследования в биохимическом анализе крови оценивался уровень глюкозы, общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), также проводилось определение титра инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1C) иммунотурбидиметрическим методом. Для определения инсулинорезистентности (ИР) по формуле рассчитывался гомеостатический индекс ИР (Homeostasis Model Assessment — HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times 22,5$. Значение индекса HOMA-IR более 2,77 усл. ед. указывало на ИР [19]. В рамках инструментального обследования проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) [20] и тредмил-тест по стандартным методикам [21].

По результатам СМАД определяли среднесуточные показатели систолического артериального давления (САД), диастолического АД (ДАД), анализировали показатель суточного ритма — степень ночного снижения (СНС) АД — снижение САД и ДАД в ночное время по отношению к их дневному уровню. Тип суточного профиля АД рассчитывался по суточному индексу. Выделяли основные типы суточного ритма АД по значениям суточного индекса: нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД — 10%, суточный индекс АД $< 20\%$ — «dippers», недостаточная степень ночного снижения АД 0, суточный индекс АД $< 10\%$ — «non-dippers», устойчивое повышение ночного АД (гипертензия в ночное время) суточный индекс АД < 0 — «night-peaker», чрезмерное снижение АД ночью более 20% — «over-dipper».

Все пациенты с их согласия осматривались врачом-психиатром клиники психиатрии. Основным

способом диагностики РДС был клинико-психопатологический. Оценка психоэмоционального состояния проводилась с использованием теста Люшера [22], стандартизированной многопрофильной методики исследования личности (СМИЛ) [23], опросника депрессии анкеты состояния здоровья — PHQ-9 [24] и опросника тяжести тревоги — GAD-7 [25]. Психические расстройства были представлены смешанным тревожным и депрессивным расстройством (F41.2) — 57 (35,7%), нозогенными невротическими реакциями (F43.8) — 38 (23,8%), расстройствами адаптации (F43.2) — 27 (16,9%), тревожно-фобическими (F40.8) — 24 (15,0%) и дистимическим расстройством (F34.1) — 14 (8,6%) наблюдений.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 25 и старше 55 лет, хронические заболевания в стадии обострения, инфекционные, аутоиммунные, онкологические, гематологические заболевания, СД 1-го и 2-го типов, заболевания щитовидной железы, выраженные расстройства психической сферы.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программных пакетов Statistica 11. Достаточный объем каждой экспериментальной выборки ($n > 30$) и близость их распределения к нормальному закону обусловили представление данных в виде среднего значения и стандартного отклонения. Парное сравнение выборок осуществляли по t -критерию Стьюдента. Уровень значимости различия приняли равным $p < 0,05$. Поправка Бонферрони использовалась в случаях множественных сравнений выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что для пациентов молодого и среднего возраста, страдающих МС, характерны ежедневные погрешности в питании в виде нерегулярного приема пищи, преимущественно в вечернее время в интервале с 19:00 до 24:00 ч, часто включающего гиперкалорийные продукты (сладкие напитки, жирная, жареная пища). Кроме того, более 90% в исследуемых группах вели малоактивный образ жизни с аэробной физической активностью менее 150 мин в неделю.

В 1-й и 2-й группах выявлены более высокие значения ОТ и ИМТ, показателей углеводного и липидного обмена по сравнению с КГ (табл. 1).

Показано, что у всех обследованных пациентов молодого и среднего возраста, страдающих ПССП и МС, определялся более высокий ИМТ и ОТ по сравнению с КГ (24,5 (1,3) кг/м² и 95 (2,4) см; $p < 0,05$) соответствующий ожирению I–II степени. Помимо нарушений трофологического статуса, в данных группах обнаружено НТГ — глюкоза плазмы венозной крови натощак (6,5 (0,2) и 6,6 (0,2) ммоль/л соответственно) и ИР НОМА-IR (5,2 (0,7) и 7,3 (0,5) усл. ед. соответственно). У всех обследуемых было отмечено увеличение уровня атерогенных ЛПНП и ТГ.

По данным СМАД у всех пациентов, страдающих ПССП, наблюдалась систолическая и диастолическая АГ в дневные и ночные часы. При сравнении СНС САД отмечено снижение разницы АД менее 10% у пациентов, страдающих ПССП и МС. Кроме того, у пациентов всех групп имело место превышение нормальных

Таблица 1. Лабораторно-антропометрические показатели пациентов обследуемых групп, $\bar{X}(S)$

Table 1. Laboratory and anthropometric indicators of patients of the examined groups, $\bar{X}(S)$

Показатель	Группа $\bar{X}(S)$		
	1-я	2-я	КГ
ИМТ, кг/м ²	34,6 (1,5)*#	36,5 (1,4)**	24,5 (1,3)
ОТ, см	105,6 (4,9)*#	108,8 (5,2)**	95 (2,4)
Глюкоза, ммоль/л	6,5 (0,2)#	6,6 (0,2)**	5,2 (0,3)
НbA1c, %	6,1 (0,2)#	6,2 (0,2)**	5,3 (0,2)
Инсулин, мкЕД/мл	17,9 (2,2)*#	24,9 (1,2)**	2,3 (1)
НОМА-IR, усл. ед.	5,2 (0,7)*#	7,3 (0,5)**	1,5 (0,3)
ХС, ммоль/л	6,2 (0,3)*#	7 (0,4)**	5,8 (0,3)
ТГ, ммоль/л	2,8 (0,2)*#	4,1 (0,2)**	2,2 (0,2)
ЛПНП, ммоль/л	4,2 (0,3)*#	4,6 (0,4)**	3,9 (0,3)

Примечание: * — различия между 1-й и 2-й группами; # — между 1-й и КГ группами; ** — между 2-й и КГ группами, $p < 0,05$.

значений вариабельности (STD) САД днем (Д) более 15 мм рт. ст. и STD ДАД ночью (Н) более 12 мм рт. ст. Учитывая, что в норме средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) днем составляет 51–85 уд/мин, а ночью 41–65 уд/мин у пациентов, страдающих ПССП, было диагностировано преобладание тахикардии, как в дневные, так и в ночные часы (табл. 2).

Наиболее выраженные изменения суточного профиля АД были зарегистрированы у пациентов среднего возраста, страдающих ПССП и МС. Суточный профиль САД во 2-й группе был представлен в основном «non-dippers» — 55%, а также «dippers» — 18% и «night-peakers» — 15%, степень снижения ДАД была достаточной в 9% случаев («dippers»), «non-dippers» в 59%, «night-peakers» у 25% пациентов. У 1-й группы суточный профиль САД был представлен «dippers» — 25%, «non-dippers» — 75%, СНС ДАД «dippers» — 18%, «non-dippers» в 79%, «night-peakers» — 3%. В КГ суточный профиль СНС АД отличался в лучшую сторону, так, показатель СНС САД был представлен преимущественно «dippers» — 73%

и «non-dippers» — 25% и у 2% пациентов «night-peakers», уровень СНС ДАД был оптимальный у 31% пациентов («dippers»), «non-dippers» у 69%.

Результаты тредмил-теста позволили установить в группе пациентов, страдающих МС, высокую распространенность безболевого формы ишемии (табл. 3).

У пациентов КГ по сравнению с 1-й и 2-й группами статистически значимо реже наблюдалась ишемия (8% случаев против 26 и 30 соответственно; $p < 0,05$), кроме того, в данной группе эпизодов безболевого ишемии не зарегистрировано.

Выраженность депрессивных нарушений (по шкале PHQ-9) в 1-й и 2-й группах была выше по сравнению с КГ. При этом изменения в 1-й и 2-й группах были примерно одинаковые и значимых различий не имели. Аналогичные соотношения были выявлены и при исследовании тревоги по шкале GAD-7, которая была наименьшей в КГ (табл. 4).

У пациентов молодого и среднего возраста, страдающих ПССП и МС, по данным теста СМЛЛ наблюдалось

Таблица 2. Показатели суточного профиля АД и ЧСС в исследуемых группах, $\bar{X}(S)$

Table 2. Indicators of the daily profile of blood pressure and heart rate in the study groups, $\bar{X}(S)$

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	КГ
САД Д, мм рт. ст.	160,4 (3,3)*#	169,2 (6,1)#	151,4 (3,8)
ДАД Д, мм рт. ст.	92,6 (1,8)*#	100,8 (4,7)#	94 (3,5)
САД Н, мм рт. ст.	152,3 (10,5)*#	157,1 (6,5)#	130,6 (6,6)
ДАД Н, мм рт. ст.	88,5 (6,7)*	95,3 (6,1)#	86,8 (4,3)
STD САД Д, мм рт. ст.	22 (3,9)*#	27,2 (2,1)#	18 (1,2)
STD ДАД Д, мм рт. ст.	17,4 (1,7)*#	17,8 (1,2)#	16,6 (0,9)
STD САД Н, мм рт. ст.	19 (2,6)#	19,5 (1,5)#	15,7 (0,9)
STD ДАД Н, мм рт. ст.	15,6 (1,7)#	16,3 (1,2)#	13,7 (1,3)
Ср ЧСС Д, уд/мин	95,6 (7,2)#	97,1 (7,3)#	85,4 (5,9)
Ср ЧСС Н, уд/мин	77,4 (4,7)*#	81,1 (6)#	67,7 (4,4)

Примечание: * — различия между 1-й и 2-й группами; # — между 1-й и КГ группами; ** — между 2-й и КГ группами, $p < 0,05$.

Таблица 3. Частота встречаемости ишемии в исследуемых группах, абс. (%)

Table 3. Frequency of occurrence of ischemia in the study groups, abs. (%)

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	КГ
Безболевая ишемия	11 (7)	11 (7)	0 (0)
Ишемия с болевым синдромом	26 (14)#	30 (17)**	8 (4)

Примечание: # — различия между 1-й и КГ группами; ** — между 2-й и КГ группами, $p < 0,05$. Критерий Хи-квадрат.

повышение значений шкал оценки невротической триады — D (депрессия) (67,3 (1,4) и 71,5 (1,8) балла соответственно), Hs (ипохондрия) (63,3 (2,2) и 68,3 (2,5) балла соответственно) и Hy (лабильность, демонстративность, истерия) (63,3 (3,2) и 69,2 (2,8) балла соответственно). Помимо указанных изменений в данных группах были отмечены высокие значения шкалы Pt (тревожность, психостения), ранжирующей выраженность личностной или ситуативной тревоги (68,1 (3,2) и 71,8 (3,3) балла соответственно), табл. 5.

Исследование особенностей тревожно-депрессивной симптоматики дополнялось данными теста Люшера, имеющего специфическую направленность в отношении изучения отдельных проявлений эмоционального состояния, в том числе оценки баланса ВНС (табл. 6).

Несмотря на различие групп пациентов по возрасту и характеру соматической патологии, у всех обследуемых наблюдалось преобладание «эксцентричности» (Лр 85), характеризующей направленность вектора реагирования пациента вне себя: на окружающих людей; на предметы, являющиеся для данной группы постоянным источником раздражения и воздействия; проявление постоянного поиска, неудовлетворенности своим настоящим. Немаловажной особенностью для всех пациентов, страдающих ПССП, являлось преобладание симпатического тонуса над парасимпатическим (Лр ВНС), что свидетельствовало о гиперактивации ВНС («стресс-реакции») в ответ на хроническую ситуацию психоэмоционального напряжения, в которой они длительно прибывали, что в дальнейшем сопровождалось увеличением тревоги, причем в 1-й

Таблица 4. Значения шкал оценки тревоги (GAD-7) и депрессии (PHQ-9) в исследуемых группах, балл, $\bar{X}(S)$

Table 4. Values of anxiety (GAD-7) and depression (PHQ-9) scoring scales in study groups, score, $\bar{X}(S)$

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	КГ
PHQ-9	9,4 (3,7)	9,5 (3,6)	7,1 (2,5)***
GAD-7	5,6 (3,8)	5,4 (3,8)	3,9 (2,5)***

Примечание: # — различия между 1-й и КГ группами; ** — между 2-й и КГ группами, $p < 0,05$. t -критерий Стьюдента.

Таблица 5. Данные опросника СМИЛ, обследованных пациентов, балл, $\bar{X}(S)$

Table 5. SMIL questionnaire data, patients examined, score, $\bar{X}(S)$

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	КГ
Hs	63,3 (2,2)*#	68,3 (2,5)**	57,7 (2,1)
D	67,3 (1,4)*#	71,5 (1,8)**	63,4 (2,1)
Hy	63,3 (3,2)*#	69,2 (2,8)**	56,7 (1,7)
Pt	68,1 (3,2)*#	71,8 (3,3)**	61,4 (2,1)

Примечание: * — различия между 1-й и 2-й группами; # — между 1-й и КГ группами; ** — между 2-й и КГ группами, $p < 0,05$. t -критерий Стьюдента.

Таблица 6. Результаты теста Люшера, обследованных пациентов, балл, $\bar{X}(S)$

Table 6. Results of the Luchter test, patients examined, score, $\bar{X}(S)$

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	КГ
Лр 85	-3,5 (0,9)*#	-5,1 (1,2)**	-1,9 (0,5)
Лр ВНС	7,2 (0,7)*#	4,1 (0,3)**	5,1 (0,4)
Лр Раб	12,4 (2,3)*#	10,7 (1,2)**	13,6 (0,9)
Лр Тр	10,5 (1,2)*#	13,6 (1,8)**	7,4 (0,7)
ЛР Стр	25,4 (2,2)*#	27,8 (1,9)**	22,3 (1,3)
Лр No	24,7 (1,5)*#	27,6 (1,8)**	23,3 (1,7)

Примечание: * — различия между 1-й и 2-й группами; # — между 1-й и КГ группами; ** — между 2-й и КГ группами, $p < 0,05$. t -критерий Стьюдента.

и 2-й группах интенсивность данных изменений была больше, чем в КГ. Помимо высоких значений по шкалам «стрессового состояния» (Лр Стр) и «тревоги» (Лр Тр) у пациентов, страдающих ПССП, отмечалось значительное отклонение от аутогенной нормы (ЛрNo), связанное напрямую с увеличением внутреннего напряжения и тревоги вследствие неудовлетворенности базовых потребностей, появления повышенной склонности к сомнениям, неуверенности и чувству немотивированного страха (фобическим нарушениям).

В целом наиболее выраженные изменения трофологического статуса, углеводного и липидного обмена выявлены у мужчин среднего возраста, страдающих ПССП, МС и РДС. По данным СМАД у пациентов, страдающих МС, была зарегистрирована АГ в течение суток, повышенная вариабельность АД и снижение разницы АД менее 10% в сторону «non-dippers» и «night-peakers». Полученные результаты, а также данные ряда исследований свидетельствуют о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений на фоне систолической и диастолической ночной гипертензии, а также при высоких колебаниях дневной или ночной STD САД и ДАД [26, 27].

Отличительной особенностью пациентов, страдающих ПССП и МС, оказалась высокая распространенность безболевой ишемии в отличие от пациентов без МС, где указанные нарушения не наблюдались. Так, в ряде исследований у пациентов, страдающих ИБС без МС и ИР при проведении нагрузочных тестов диагностировалась ишемия с классическим болевым синдромом, в то же время у пациентов, страдающих МС, по мере прогрессирования ИР чаще наблюдалась безболевая форма. Патогенез возникновения безболевой ишемии миокарда обусловлен комплексом факторов, в том числе нарушениями микроциркуляции, кардиальной нейропатией, возникающими на фоне нарушений липидного обмена, гиперинсулинемии и ИР при МС [28, 29].

Оценка психологического статуса показала значимую выраженность тревоги и депрессии у пациентов, страдающих ПССП и МС. Однако для пациентов средней возрастной группы были характерны более выраженные нарушения, обусловленные сильными самозащитными механизмами, тревогой, страхами и опасениями,

склонностью к беспричинному возникновению ощущения «внутреннего напряжения», раздражительностью, напряженностью в общении, нерешительностью, неустойчивостью настроения, возможностью ухода в себя и замкнутости. В целом же в группах пациентов, страдающих ПССП и МС, наблюдался отчетливый отрицательный «невротический» профиль, что указывало на тревожно-депрессивное состояние пограничного уровня. Результаты теста Люшера позволили диагностировать различия по показателям концентричности/эксцентричности, тону ВНС, тревожности и стрессовому состоянию у всех обследованных. Данные нарушения баланса ВНС, по-видимому, можно рассматривать у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ПССП и МС, в рамках феномена «симпатикотонии» (характерной для депрессивной симптоматики) при формировании депрессивного состояния [30].

ВЫВОДЫ

1. При полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у пациентов как молодого, так и среднего возраста отмечается соразмерное ухудшение метаболических нарушений на фоне повышения уровня тревоги и депрессии. Профиль опросника СМЛ таких больных имеет характерный отрицательный «невротический» вид.

2. У пациентов молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, отягощенных метаболическим синдромом и расстройствами депрессивного спектра, значительно чаще встречается безболевая форма ишемии миокарда и нарушения суточного профиля артериального давления типа «non-dippers» и «night-peakers».

3. Начальный этап развития полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у мужчин молодого и среднего возраста, вероятно, обусловлен гиперактивацией ВНС («стресс-реакции») в ответ на хроническое психоэмоциональное напряжение. Кроме того, данные нарушения у пациентов кардиологического профиля, по-видимому, можно рассматривать как ранний этап формирования «симпатикотонии» в структуре расстройств депрессивного спектра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kenchaiah S. Obesity and the risk of heart failure // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347, № 5. P. 305–313. DOI: 10.1056/NEJMoa020245
2. Крюков Е.В., Орлов Ф.А., Алаторцева И.А. Клиническая оценка факторов риска сердечно-сосудистых осложнений методом математического моделирования у пациентов с разными геометрическими моделями сердца // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019. Т. 3. С. 1–15. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10051
3. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский медицинский журнал*. 2001. Т. 9, № 2. С. 56–60.
5. Gan Y., Gong Y., Tong X., et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Psychiatry*. 2014. Vol. 14. P. 371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z

6. Wu Q., Kling J.M. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 6. P. 2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815.
7. Никитин А.Э., Шамрей В.К., Курасов Е.С. Психические нарушения у военнослужащих молодого возраста с неотложными кардиологическими состояниями // *Военно-медицинский журнал*. 2011. Т. 332, № 3. С. 35–41.
8. Halaris A., Kemp A.H., Dantas E.M., Goulart A.C., et al. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease // *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2017. Vol. 31. P. 45–70. DOI: 10.1007/7854_2016_28
9. Brunoni A.R. Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline versus electric current therapy to treat depression clinical study // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013. Vol. 16, No. 9. P. 1937–1949. DOI: 10.1017/S1461145713000497
10. Kop W.J., Phyllis K.S., Russell P. T., et al. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression // *Psychosom Med*. 2010. Vol. 72, № 7. P. 626–635. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181eadd2b
11. Cooper D.C., Tomfohr L.M., Milic M.S., et al. Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis // *Psychosom Med*. 2011. Vol. 73, No. 5. P. 360–369. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31821db79a.
12. Berntson J., Stewart K.R., Vraney E., et al. Depressive symptoms and self-reported adherence to medical recommendations to prevent cardiovascular disease // *Soc. Sci. Med*. 2015. Vol. 138. P. 74–81. DOI: 10.1016/j.socscimed.2015.05.041
13. Sin N.L., Kumar A.D., Gehi A.K., Whooley M.A., et al. Direction of association between depressive symptoms and lifestyle behaviors in patients with coronary heart disease: the heart and soul study // *Ann Behav Med*. 2016. Vol. 50, № 4. P. 523–532. DOI: 10.1007/s12160-016-9777-9
14. Парцерняк С.А. Преждевременное старение, полиморбидность и интегративная медицина: направление решений и действий // Санкт Петербург: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 332 с.
15. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // *Сердце*. 2007. № 7. С. 25–27.
16. Barroso T.A., Braga L., Alves M.R., et al. Association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors // *Int J Cardiovasc. Sci*. 2017. Vol. 30. P. 5. DOI: 10.5935/2359-4802.20170073.
17. Akil L., Ahmad H.A. Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four southern states and Colorado // *J Health Care Poor Underserved*. 2011. Vol. 22, No. 4. P. 61–72. DOI: 10.1353/hpu.2011.0166
18. Эндокринология: национальное руководство: краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 832 с.
19. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
20. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом // *Военно-медицинский журнал*. 2020. Т. 341, № 4. С. 66–67.
21. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, № 38. P. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
22. Тимофеев В.И., Филимоненко Ю.И. Краткое руководство практическому психологу по исследованию цветового теста М. Люшера. Издание 3-е, испр. Москва: Иматон, 1995. 223 с.
23. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМЛ. Санкт-Петербург: Речь. 2000. 219 с.
24. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. Patient health questionnaire study group. Validity and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study // *JAMA*. 1999. Vol. 282. P. 1737–1744. DOI: 10.1001/jama.282.18.1737
25. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B.W. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection // *Ann. Intern. Med*. 2007. Vol. 146. P. 317–325. DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004.
26. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // *Lancet*. 2010. Vol. 375, № 9718. P. 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
27. Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B., et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA) // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 907–913. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67186-3
28. Кошля В.И., Мартыненко А.В. Безболевого ишемия при сахарном диабете 2 типа // *Запорожский медицинский журнал*. 2015. Т. 93, № 6. С. 88–92.
29. Elham M., Yousief M.D., Kandeel A.A., et al. Association of silent myocardial ischemia in obese patients with metabolic syndrome // *A Med J Cairo Univ*. 2020. Vol. 88, № 2. P. 661–666. DOI: 10.21608/MJCU.2020.104620
30. Протопопов В.П. Соматический синдром, наблюдаемый в течение маниакально-депрессивного психоза // *Научная медицина*. 1920. Т. 7. С. 721–749.

REFERENCE

1. Kenchaiah S. Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305–313. DOI: 10.1056/NEJMoa020245
2. Kryukov EV, Orlov FA, Alatortseva IA. Klinicheskaya otsenka faktorov riska serdechno-sosudistikh oslozheniy metodom matematicheskogo modelirovaniya u patsiyentov s raznymi geometricheskimi modelyami serdtsa. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2019;3:1–15. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10051 (In Russ.).
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–1607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
4. Butrova SA. Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podkhody k lecheniyu. *Russkij medecinskij zurnal*. 2001;9(2):56–60. (In Russ.).

5. Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z
6. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815
7. Nikitin AE, Shamrey VK, Kurasov ES. Mental disorders in young servicemen with cardiologic emergencies. *Russian Military Medical Journal*. 2011;332(3):35–41. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ75186
8. Halaris A, Kemp AH, Dantas EM, Goulart AC, et al. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2017;31:45–70. DOI: 10.1007/7854_2016_28
9. Brunoni AR. Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline versus electric current therapy to treat depression clinical study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(9):1937–1949. DOI: 10.1017/S1461145713000497
10. Kop WJ, Phyllis KS, Russell PT, et al. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med*. 2010;72(7):626–635. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181eadd2b
11. Cooper DC, Tomfohr LM, Milic MS, et al. Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2011;73(5):360–369. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31821db79a
12. Berntson J, Stewart KR, Vraney E, et al. Depressive symptoms and self-reported adherence to medical recommendations to prevent cardiovascular disease. *Soc Sci Med*. 2015;138:74–81. DOI: 10.1016/j.socscimed.2015.05.041
13. Sin NL, Kumar AD, Gehi AK, Whooley MA, et al. Direction of association between depressive symptoms and lifestyle behaviors in patients with coronary heart disease: the heart and soul study. *Ann Behav Med*. 2016;50(4):523–532. DOI: 10.1007/s12160-016-9777-9
14. Partsernyak SA. Prezhdevremennoye starenie, polimorbidnost' i integrativnaya meditsina: napravleniye resheniy i deystviy. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU im. II. Mechnikova; 2018. 330 p. (In Russ.).
15. Lazebnik LB. Polimorbidnost' u pozhilykh. *Serdtshe*. 2007;7:25–27. (In Russ.).
16. Barroso TA, Braga L, Alves MR, et al. Association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(5):416–424. DOI: 10.5935/2359-4802.20170073
17. Akil L, Ahmad HA. Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four southern states and Colorado. *J Health Care Poor Underserved*. 2011;22(4):61–72. DOI: 10.1353/hpu.2011.0166
18. Endokrinologiya: natsional'noye rukovodstvo: kratkoye izdaniye. Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. 2-ye izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 832 p. (In Russ.).
19. Dolgov VV. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsional'noye rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 928 p. (In Russ.).
20. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Military Medical Journal*. 2020;341(4):66–67. (In Russ.).
21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
22. Timofeyev VI, Filimonenko YI. Kratkoye rukovodstvo prakticheskomyu psikhologu po issledovaniyu tsvetovogo testa M. Lyushera. Izdaniye 3-ye, ispr. Moscow: Imaton; 1995. 29 p. (In Russ.).
23. Sobchik LN. Standartizirovanny mnogofaktorny metod issledovaniya lichnosti SMIL. Saint Petersburg: Rech'; 2000. 219 p. (In Russ.).
24. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 1999;282:1737–1744. DOI: 10.1001/jama.282.18.1737
25. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146:317–325. DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004
26. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
27. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366:907–913. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67186-3
28. Koshlya VI, Martynenko AV. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus type 2. *Zaporozhye Medical Journal*. 2015;(6):88–92. DOI:10.14739/2310-1210.2015.6.56304
29. Elham M, Yousief MD, Kandeel AA, et al. Association of silent myocardial ischemia in obese patients with metabolic syndrome. *A Med J Cairo Univ*. 2020;88(2):661–666. DOI: 10.21608/MJCU.2020.104620
30. Protopopov VP. Somaticheskii sindrom, nablyudayemyy v techeniye maniakal'no-depressivnogo psikhioza. *Nauchnaya meditsina*. 1920;7:721–749. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Александр Сергеевич Парцерняк**, кандидат медицинских наук; e-mail: partsernyak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9721-1319; SPIN-код: 5829-1481

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0002-8996-1936; SPIN-код: 3900-3441

AUTHORS INFO

***Alexander S. Partsernyak**, candidate of medical science; e-mail: partsernyak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9721-1319; SPIN code: 5829-1481

Evgeny V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0002-8996-1936; SPIN code: 3900-3441

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 7215-6206

Евгений Сергеевич Курасов, доктор медицинских наук; SPIN-код: 4961-0342

Дмитрий Валерьевич Овчинников, кандидат медицинских наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN-код: 5437-3457

Vasily N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 7215-6206

Evgeny S. Kurasov, doctor of medical sciences; SPIN code: 4961-0342

Dmitrii V. Ovchinnikov, candidate of medical science, associate professor; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN code: 5437-3457

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.91

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63707>

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Е.А. Кан, В.В. Салухов, Ю.В. Рудаков, А.Н. Коваленко, О.Ю. Голубцов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются особенности клинико-лабораторной диагностики хантавирусной инфекции на догоспитальном этапе в регионах Северо-Западного федерального округа. Проведен анализ сроков обращения пациентов от момента появления первых симптомов заболевания. Установлено, что более половины заболевших обратились за медицинской помощью в период разгара заболевания. Изучена структура госпитализаций заболевших геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, поступивших на стационарное лечение; преобладающее количество пациентов госпитализировано бригадой скорой медицинской помощи. Приведены данные собственных исследований, свидетельствующие о преобладании в дебюте заболевания неспецифических симптомов. У подавляющего большинства больных в начальном периоде заболевания отмечались лихорадка, выраженная головная боль, миалгия. Геморрагический синдром выявлен у минимального количества пациентов. Проанализирована динамика клинической картины геморрагической лихорадки с почечным синдромом у больных, поступивших в стационары г. Санкт-Петербурга. Отмечено многообразие, а также быстрая смена симптомов и синдромов в динамике. В структуре диагнозов направления преобладали болезни органов дыхания. Меньшую долю предварительных диагнозов составили болезни органов желудочно-кишечного тракта, патологии почек и мочевыводящих путей, болезней центральной нервной системы, и лишь у одного пациента диагнозом направления явилась геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Оценены лабораторные показатели раннего периода заболевания у больных. Выявлены наиболее частые и характерные изменения показателей крови и мочи. Отмечено наличие признаков гемоконцентрации и тромбоцитопении почти у половины больных в начальном периоде заболевания. У небольшой части амбулаторных пациентов выявлено нарушение экскреторной функции почек; интенсивность азотемии в начальном периоде заболевания была невысокой. Изменения мочи в начальном периоде характеризовались умеренной протеинурией, лейкоцитурией, эритроцитурией, цилиндрурией. Отмечена необходимость тщательного сопоставления клинических, лабораторных, эпидемиологических данных для своевременного и правильного установления диагноза.

Ключевые слова: хантавирусная инфекция; начальный период геморрагической лихорадки с почечным синдромом; догоспитальный этап; клиническая картина; лабораторная диагностика; Северо-Западный Федеральный округ.

Как цитировать:

Кан Е.А., Салухов В.В., Рудаков Ю.В., Коваленко А.Н., Голубцов О.Ю. Особенности клинико-лабораторной диагностики хантавирусной инфекции на догоспитальном этапе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 19–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63707>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63707>

Scientific article

FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF HANTAVIRUS INFECTION AT A PREHOSPITAL STAGE

E.A. Kan, V.V. Salukhov, Yu.V. Rudakov, A.N. Kovalenko, O.Y. Golubtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The features of clinical and laboratory diagnostics of *hantavirus* infection at the prehospital stage in the regions of the Northwestern Federal District is considered. The analysis of the terms of patients' treatment from the moment of the appearance of the first symptoms of the disease was carried out. It was found that more than half of the patients sought a medical help during the height of the disease. The structure of hospitalizations of the patients with a hemorrhagic fever with renal syndrome who were admitted to inpatient treatment was studied; most patients were hospitalized by the ambulance team. The data of our own research are presented, indicating the predominance of the nonspecific symptoms in the onset of the disease. The overwhelming majority of the patients in the initial period of the disease had fever, severe headache, myalgia. Hemorrhagic syndrome was detected in a minimal number of the patients. The dynamics of the clinical picture of a hemorrhagic fever with the renal syndrome in patients admitted to hospitals in St. Petersburg was analyzed. Diversity and a rapid change of the symptoms and syndromes in dynamics were noted. In the structure of diagnoses of the direction, diseases of the respiratory system prevailed. A smaller proportion of a preliminary diagnoses were diseases of the gastrointestinal tract, pathology of the kidneys and urinary tract, diseases of the central nervous system, and only one patient was diagnosed with the hemorrhagic fever with renal syndrome. The laboratory parameters of the early period of the disease in patients were assessed. The most frequent and characteristic changes in the blood and urine parameters were revealed. Signs of hemoconcentration and thrombocytopenia were noted in almost half of the patients in the initial period of the disease. In a small part of outpatients, impaired renal nitrogen excretory function was found; the intensity of azotemia in the initial period of the diseases was low. Urine changes in the initial period were characterized by the moderate proteinuria, leukocyturia, erythrocyturia, cylindruria. The need for a thorough comparison of a clinical, laboratory, epidemiological data for a timely and correct diagnosis is noted.

Keywords: hantavirus infection; initial period of hemorrhagic fever with renal syndrome; prehospital stage; clinical presentation; laboratory diagnostics; North-Western Federal District.

To cite this article:

Kan EA, Salukhov VV, Rudakov YuV, Kovalenko AN, Golubtsov OY. Features of clinical and laboratory diagnostics of hantavirus infection at a prehospital stage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):19–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63707>

Received: 19.03.2021

Accepted: 19.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хантавирусные инфекции (ХВИ) распространены по всему миру, за исключением Антарктического континента [1, 2]. Из двух клинических форм, вызываемых ХВИ, на территории Российской Федерации (РФ) регистрируется геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) [3, 4]. Клинические проявления ХВИ варьируют от бессимптомной инфекции до тяжелой болезни с летальным исходом в зависимости от возбудителя вируса [5]. Степень тяжести и особенности клинической картины зависят от характеристик возбудителя, его патогенности, вирулентности, контагиозности, степени вирусной нагрузки а также от индивидуальной восприимчивости макроорганизма (пол, возраст, соматический фон, полиморфизма определенных генов, курения, приема нефротоксичных препаратов и др.) [6, 7]. Немаловажным оказывается влияние окружающей среды (климат, время года, место проживания, профессия и т. д.), географической зоны обитания переносчика инфекции и характеристика популяции людей [5, 8]. Важную роль в диагностике ГЛПС играет знание врачами характерных симптомов и синдромов в дебюте заболевания.

В 2018 г. в РФ было зарегистрировано 5855 случаев ГЛПС [9]. Несмотря на снижение заболеваемости по сравнению с прошлым годом почти на 40% в целом по стране, по Северо-Западному региону России отмечено увеличение количества заболевших ГЛПС на 8,3%, и по г. Санкт-Петербургу установлен рост заболеваемости почти в 2 раза [10]. Стабильность природного очага в регионе поддерживается наличием больших территорий с лесными массивами, которые являются естественной средой обитания резервуарного хозяина ГЛПС — рыжей полевки [1, 11]. Эпидемиологическая обстановка в регионе расценивается как неблагополучная [6]. Симптоматика ГЛПС в первые 4–5 суток заболевания не является специфической [12, 13]. Любая острая лихорадка у пациентов, посещавших очаги ХВИ в течение 2–4 недель до первых проявлений болезни, является потенциально возможным проявлением ГЛПС [11, 14]. В начале заболевания пациенты обычно проявляют симптомы, напоминающие грипп (лихорадка, головная боль, тошнота, рвота, нарушения зрения). Кроме того, высокая доля пациентов страдающих вирусной инфекцией Пуумала, имеет тяжелые желудочно-кишечные симптомы, например, боль в животе, тошнота, рвота [15]. Хотя повреждение почек является отличительной особенностью ГЛПС, клиническая картина может включать различные проявления внепочечной патологии — тромбоэмболию, геморрагический синдром, болезни панкреатобилиарной зоны, центральной нервной системы, эндокринные и сердечно-сосудистые осложнения [16]. Лабораторные исследования в ранних стадиях заболевания показывают, что у большей части пациентов наблюдаются признаки системного

воспаления с лейкоцитозом и повышенными уровнями С-реактивного белка и прокальцитонина [13]. Из-за широкого спектра клинических признаков и симптомов пациенты госпитализируются в самые различные отделения как хирургического, так и терапевтического профиля. Так, пациенты с лихорадкой, нарушением зрения, головной болью, головокружением госпитализируются в неврологический стационар, в котором для исключения поражения мозговых оболочек им проводят люмбальную пункцию. Пациенты с желудочно-кишечными симптомами (тошнота, рвота, диарея, боль в животе) могут оказаться в гастроэнтерологическом отделении, где подвергаются эндоскопическим исследованиям. В исследовании, проведенном D. Kitterer [8], установлено, что при первом контакте с пациентами были задействованы 12 различных медицинских дисциплин. Объем и характер диагностических процедур, выполняемых при поступлении в больницу, зависели от медицинской дисциплины, с которой пациенты впервые контактировали. При этом только в 29% всех проанализированных госпитализаций пациенты направлялись в отделение нефрологии. Инвазивные диагностические процедуры на фоне коагулопатии, острого повреждения почек могут привести к осложнениям и утяжелить течение ГЛПС, поэтому знание врачами характерных симптомов и синдромов в дебюте заболевания играет очень важную роль в диагностике ГЛПС.

Цель исследования — установить частоту встречаемости симптомов ГЛПС в СЗФО в период обращения заболевших за медицинской помощью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинической картины, лабораторных данных, выявленных на догоспитальном этапе у 48 пациентов, из них у 33 мужчин и 15 женщин (средний возраст $41 \pm 2,7$ лет), поступивших в стационары г. Санкт-Петербурга в 2018 г. по поводу ГЛПС. Диагноз был подтвержден выявлением в крови специфических антител (IgM или IgM + IgG) путем твердофазного иммуноферментного анализа. Учитывая малое количество выборки, количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижний квартиль; верхний квартиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний срок обращения за медицинской помощью заболевших ГЛПС составил 4 (2; 6) суток от дебюта первых симптомов. Большинство (40 (83%)) госпитализированных больных доставлено в стационары бригадой скорой медицинской помощи (СМП), 8 (17%) человек обратились за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. В первые 2–5 дней болезни (начальный период) за медицинской помощью обратилось

22 (45%) пациента, на 5–8 сутки в период разгара (олигурический период) — 26 (54%) человек. Синдром общинфекционной интоксикации в виде лихорадки, выраженной головной боли, миалгии в начальный период заболевания отмечен практически у всех пациентов — 47 (97,9%) человек. Наряду с высокой лихорадкой, имевшейся в дебюте заболевания, отмечались следующие симптомы: гиперемия лица — 32 (67,5%) человек, инъецированность сосудов склер — 21 (44%) человек, боль в пояснице — 12 (26%) человек. Нередко боль в поясничной области характеризовалась высокой интенсивностью и неэффективностью приема анальгетических препаратов. Еще 12 (26%) пациентов отмечали боли в области живота, которые сопровождались рвотой, жидким стулом у 5 (12%) заболевших. У небольшой части (2 из 5 человек) рвота и диарея носили многократный характер. Важно отметить, что характерный для ГЛПС геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи в области лица, шеи, боковых поверхностей туловища, на слизистой оболочке мягкого неба, выявлялся всего у 3 (7%) пациентов. Жалобы на снижение остроты зрения («мушки», «туман» и/или двоение перед глазами), боли в глазных яблоках определялись у 5 (10%) человек.

Анализ динамики появления симптомов ГЛПС (день болезни, длительность) показал, что самыми ранними и наиболее постоянными симптомами являлись лихорадка, головная боль и миалгии. Затем, на 3–5 день болезни, появлялись боли в животе, рвота, диспепсия и респираторные симптомы. Практически одновременно с симптомами поражения органов пищеварения развивались симптомы почечной дисфункции (боль в пояснице, олигурия). Признаки поражения системы кровообращения (брадикардия, тахикардия, гипотония), нарушения зрения встречались на догоспитальном этапе у небольшого количества заболевших ГЛПС. Достаточно часто, более чем у 80% больных, в среднем на 9-й день болезни выявлялась полиурия, причем ее появлению не всегда предшествовали олигурия/анурия. Быстрая динамика симптомов и множество синдромов, появляющихся и сменяющих друг друга, отчасти объясняют трудности диагностики ГЛПС и многообразие предварительных диагнозов. Так, в структуре диагнозов направления в сопроводительном талоне скорой медицинской помощи преобладали болезни органов дыхания (62%), в частности грипп или другие острые респираторные заболевания (ОРЗ), пневмонии, бронхиты. Диагнозы, связанные с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (острые кишечные инфекции, вирусный гепатит) установлены у 12% пациентов. Патология почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, гломерулонефрит, почечная колика и др.) подозревалась у 13% пациентов,

болезни центральной нервной системы (менингиты, клещевой энцефалит), системные васкулиты, лихорадка неясного генеза — у 11% заболевших, и только 1 (2%) человек был направлен на госпитализацию с диагнозом ГЛПС. В приемном отделении инфекционных стационаров доля предполагаемого диагноза ГЛПС увеличилась до 10%, однако в большинстве случаев устанавливались диагнозы ОРЗ, пневмонии, острого пиелонефрита, менингита, лихорадки неясного генеза и т. д. Разнообразие неверных диагнозов обусловлено преобладанием на ранних сроках болезни множества симптомов и синдромов, сходных с другими заболеваниями.

Дополнительные лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) выполнены 23 пациентам на догоспитальном этапе. Признаки гемоконцентрации крови (эритроциты $5,6 (5,1; 5,8) \times 10^{12}/л$, гемоглобин 156 (142; 171) г/л, тромбоцитопения $149 (130; 156) \times 10^9/л$ выявлены в 46% случаев. У 27% пациентов протеинурия составляла 1 (0,66; 1,5) г/л, цилиндрурия 2 (1; 3) в поле зрения, лейкоцитурия 9 (5; 15) в поле зрения, эритроцитурия 5 (2; 8) в поле зрения. У небольшой части (8%) амбулаторных пациентов отмечена незначительная азотемия (креатинин 116 (107; 121) мкмоль/л, мочевины 9,6 (8,9; 11,2) ммоль/л). У 16% пациентов, страдающих ГЛПС, которым на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи выполнялись анализы крови и мочи, отклонений от референтных значений не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранними клинико-лабораторными проявлениями ГЛПС у заболевших в регионах Северо-Западного федерального округа, являются: преобладание в дебюте заболевания неспецифичных симптомов общей инфекционной интоксикации (лихорадка, головная боль, миалгия), с последующим возникновением признаков поражения желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, почечной дисфункции и расстройств гемодинамики; развитие геморрагического синдрома и поражения органов зрения в небольшом количестве случаев; частое наличие гемоконцентрации и тромбоцитопении, протеинурии, цилиндрурии, лейкоцитурии и эритроцитурии, редкое азотемии. У заболевших ГЛПС на момент обращения за медицинской помощью редко выявляются патогномоничные симптомы заболевания, поэтому только тщательное сопоставление клинико-лабораторных и эпидемиологических данных позволит заподозрить ГЛПС с последующим обязательным подтверждением диагноза серологическими или другими методами исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., Шишкин М.К., и др. Клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Северо-Западном регионе России // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 4. С. 37–43. DOI: 10.17816/RMMJ73305
2. Reusken C., Heyman P. Factors driving hantavirus emergence in Europe // *Curr Opin Virol*. 2013. Vol. 3, No. 1. P. 92–99. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.01.002
3. Дзагурова Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (этиология, специфическая лабораторная диагностика, разработка диагностических и вакцинных препаратов): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Российская академия медицинских наук. Москва: Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. Чумакова М.П., 2014. 235 с.
4. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 3, № 15. С. 23–34. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34
5. Krautkrämer E., Grouls S., Stein N., et al. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts // *J Virol*. 2011. Vol. 85, No. 19. P. 9811–9823. DOI: 10.1128/JVI.00568-11
6. Салухов В.В., Кан Е.А., Коваленко А.Н., Шелухин В.А., и др. К проблеме ортохантавирусной зоонозной инфекции в мире и Северо-Западном регионе России // Лечение и профилактика. 2020. Т. 10, № 1. С. 48–55.
7. Manigold T., Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology // *Swiss Medical Weekly*. 2014. Vol. 144. P. w13937. DOI: 10.4414/smw.2014.13937
8. Kitterer D., Segerer S., Alscher M., et al. Puumala Hantavirus-Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Must Be Considered across the Borders of Nephrology to Avoid Unnecessary Diagnostic Procedures // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 12. P. e0144622. DOI: 10.1371/journal.pone.0144622
9. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Исаева Г.Ш., и др. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 2. С. 30–36. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36
10. Иванова А.В., Попов Н.В., Кулев И.В., и др. Обзор эпидемиологической обстановки по геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) на территории Российской Федерации за 1990–2015 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 2. С. 16–21. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-16-21
11. Clement J., Maes M., Van Ranst. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the New, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the old world: Paradi(se)gm lost or regained? // *Virus Research*. 2014. Vol. 187. P. 55–58. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.12.036
12. Котова М.Е., Салухов В.В., Добровольская Л.М. Клинический случай пациента с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, осложненной кровоизлиянием в гипофиз // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 4. С. 86–90.
13. Попов С.И., Шелухин В.А., Захаров М.В. Алгоритмы диагностики и лечения в нефрологии. Изд. 2-е, доп. Санкт Петербург, 2017. С. 192.
14. Руководство по инфекционным болезням / ред. Ю.В. Лобзин. Санкт-Петербург, 2013. С. 502.
15. Latus J., Schwab M., Tacconelli E., et al. Acute kidney injury and tools for risk-stratification in 456 patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica // *Nephrol Dial Transplant*. 2015. Vol. 30, No. 2. P. 245–251. DOI: 10.1093/ndt/gfu319
16. Avšič-Županc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections // *Clinical Microbiology and Infection*. 2019. Vol. 21S. P. e6–e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291

REFERENCES

1. Rudakov YuV, Shelukhin VA, Shishkin MK, et al. Clinical and epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in the North-West region of Russia. *Military Medical Journal*. 2017;338(4):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ73305
2. Reusken C, Heyman P. Factors driving hantavirus emergence in Europe. *Curr Opin Virol*. 2013;3(1):92–99. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.01.002
3. Dzagurova TK. Hemorrhagic fever with renal syndrome (etiology, specific laboratory diagnostics, development of diagnostic and vaccine preparations) [Dissertation] Russian Academy of Medical Sciences. Moscow: Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis named after Chumakov MP.; 2014. 235 p. (In Russ.).
4. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Bernstein AD, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome (history, problems and prospects of study). *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2016;3(15):23–34. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34
5. Krautkrämer E, Grouls S, Stein N, et al. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts. *J Virol*. 2011;85(19):9811–9823. DOI: 10.1128/JVI.00568-11
6. Salukhov VV, Kan EA, Kovalenko AN, Shelukhin VA, et al. To the problem of orthohantavirus zoonotic infection in the world and the North-West region of Russia. *Treatment and Prevention*. 2020;10(1):48–55. (In Russ.).
7. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Medical Weekly*. 2014;144:w13937. DOI: 10.4414/smw.2014.13937
8. Kitterer D, Segerer S, Alscher M, et al. Puumala Hantavirus-Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Must Be Considered across the Borders of Nephrology to Avoid Unnecessary Diagnostic Procedures. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144622. DOI: 10.1371/journal.pone.0144622
9. Savitskaya TA, Trifonov VA, Isaeva GSh, et al. Review of the current epidemiological situation in the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world and the prognosis of the incidence in the Russian Federation in 2019. *Problems of Especially Dangerous Infections*. 2019;(2):30–36. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36

10. Ivanova AV, Popov NV, Kuklev IV, et al. Review of the epidemiological situation in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Russian Federation for 1990–2015. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;(2):16–21. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-16-21
11. Clement J, Maes M, Van Ranst. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the New, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the old world: Paradi(se)gm lost or regained? *Virus Research*. 2014;187:55–58. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.12.036
12. Kotova ME, Salukhov VV, Dobrovolskaya LM. A clinical case of a patient with hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by hemorrhage in the pituitary gland. *Consilium Medicum*. 2017;5(19):82–86. (In Russ.).
13. Popov SI, Sheluhin VA, Zaharov MV. Algoritmy diagnostiki i lechenija v nefrologii. Izd. 2-e, dop. Saint Petersburg; 2017. S. 192. (In Russ.).
14. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. editor Lobzin JuV. Saint Petersburg; 2013. P. 502. (In Russ.).
15. Latus J, Schwab M, Tacconelli E, et al. Acute kidney injury and tools for risk-stratification in 456 patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2): 245–251. DOI: 10.1093/ndt/gfu319
16. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;21S:e6–e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291

ОБ АВТОРАХ

***Елена Альбертовна Кан**, начальник отделения;
e-mail: hegay76@mail.ru; SPIN-код: 3348-6669;
ORCID: 0000-0002-8459-6758

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; SPIN-код: 4531-6011;
ORCID: 0000-0003-1851-0941

Александр Николаевич Коваленко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: ank561@mail.ru; SPIN-код: 9131-6360;
ORCID: 0000-0002-7553-0634

Юрий Викторович Рудаков, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: rudakov_yura@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7914-6173

Олег Юрьевич Голубцов, старший помощник начальника отдела; e-mail: doctorwox@yandex.ru; SPIN-код: 9954-1960;
ORCID: 0000-0001-6933-9457

AUTHORS INFO

***Elena A. Kan**, head of department; e-mail: hegay76@mail.ru;
SPIN code: 3348-6669;
ORCID: 0000-0002-8459-6758

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; SPIN code: 4531-6011;
ORCID: 0000-0003-1851-0941

Alexander N. Kovalenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: ank561@mail.ru; SPIN code: 9131-6360;
ORCID: 0000-0002-7553-0634

Yury V. Rudakov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: rudakov_yura@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7914-6173

Oleg Y. Golubtsov, senior assistant head of department; e-mail: doctorwox@yandex.ru; SPIN code: 9954-1960;
ORCID: 0000-0001-6933-9457

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-092.11

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61737>

Научная статья

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СПЕЦИАЛИСТОВ ВОЕННО-МОРСКОГО ФЛОТА

А.Д. Соболев¹, Е.В. Крюков¹, Д.В. Черкашин¹, П.А. Выприцкий², Г.Г. Кутелев¹,
И.Е. Сухорослова¹, А.Н. Никашин¹, А.В. Пастухов¹, В.В. Хомина³

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Филиал № 4 1469-й Военно-морской клинический госпиталь МО РФ, Заозерск, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Отражена актуальность сердечно-сосудистых заболеваний среди военнослужащих Военно-морского флота России, а также роль профессиональной стрессогенной нагрузки в формировании сердечно-сосудистой патологии. Проведено одномоментное исследование, в которое были включены 86 мужчин в возрасте 23–40 лет, в ходе исследования разделенные на две группы, соответствующие различной профессиональной нагрузке. У военнослужащих, подверженных и не подверженных воздействию факторов, обусловленных пребыванием в глубоководных технических средствах, был исследован профиль поведенческих факторов, ассоциированных с сердечно-сосудистым риском (антропометрические показатели, приверженность к курению, количество потребляемого алкоголя, пищевые предпочтения), а также морфофункциональные показатели системы кровообращения. Оценена эффективность стресс-тестирования, включающего шкалу самооценки психосоциального стресса Ридера, госпитальную шкалу тревоги и депрессии, опросник трудового стресса, дифференциальную оценку состояния сниженной работоспособности. Выявлено, что профиль сердечно-сосудистого риска у военнослужащих обеих групп является низким, однако имеется значимое различие по ряду показателей (количество жировой ткани, выявленной при биоимпедансометрии, уровень общего холестерина, прирост частоты сердечных сокращений при проведении психоментального теста, значения сосудистого возраста и шкалы относительного сердечно-сосудистого риска. Наиболее информативной методикой, позволившей выявить значимые различия между исследуемыми группами, является опросник трудового стресса Ч. Спилберга (1989) в адаптации А.Б. Леоновой и С.Б. Величковой (2000). Определено, что у военнослужащих, подверженных воздействию факторов, которые обусловлены пребыванием в глубоководных технических средствах, выраженность воздействия профессиональных стресс-факторов ниже, чем у военнослужащих контрольной группы, тогда как ассоциации показателей, характеризующих систему кровообращения с профессиональными стресс-факторами, выше в контрольной группе, что свидетельствует о важности формирования стрессоустойчивости, достигаемой высокими требованиями профессионального отбора, регулярными тренировками профессиональных навыков, а также созданием благоприятного профессионального климата.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; стрессовая нагрузка; поведенческие факторы, ассоциированные с сердечно-сосудистым риском; стресс-факторы; профессиональная нагрузка; шкалы оценки профессиональной нагрузки; глубоководные технические средства; система кровообращения.

Как цитировать:

Соболев А.Д., Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Выприцкий П.А., Кутелев Г.Г., Сухорослова И.Е., Никашин А.Н., Пастухов А.В., Хомина В.В. Профессиональный стресс как фактор риска и патогенетическая основа возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у специалистов Военно-морского флота // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 25–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61737>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61737>

Scientific article

OCCUPATIONAL STRESS AS A RISK FACTOR AND PATHOGENETIC BASIS FOR THE OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN NAVAL SPECIALISTS

A.D. Sobolev¹, E.V. Kryukov¹, D.V. Cherkashin¹, P.A. Vyprickij², G.G. Kutelev¹, I.E. Suhorolova¹, A.N. Nikashin¹, A.V. Pastuhov¹, V.V. Homina³

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Branch № 4 1469th Naval Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Zaozersk, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The relevance of cardiovascular diseases among the military personnel of the Russian Navy is reflected, as well as the role of occupational stressful load in the formation of a cardiovascular pathology. A single-stage study was carried out, which included 86 men aged 23–40 years, during the study were divided into two groups corresponding to the different occupational load. The profile of behavioral factors associated with the cardiovascular risk (anthropometric indicators, adherence to smoking, amount of alcohol consumed, food preference), as well as morphological and functional indicators of the system, was studied in servicemen exposed to and not exposed to factors caused by staying in the deep-sea technical means. blood circulation. The effectiveness of stress testing was assessed, which included the Reeder self-assessment scale for psychosocial stress, the hospital scale for anxiety and depression, a work stress questionnaire, and a differential assessment of the state of a reduced performance. It was revealed that the profile of cardiovascular risk in servicemen of both groups is low, however, there is a significant difference in the number of indicators (the amount of adipose tissue detected by bioimpedansometry, total cholesterol level, an increase in heart rate during the psychomental test, values of vascular age and scale of relative cardiovascular risk. The most informative method, which made it possible to identify significant differences between the studied groups, is the questionnaire of the work stress by C. Spielberg 1989, adapted by A.B. Leonova and S.B. Velichkovskaya, 2000. It was determined that the severity of the impact of occupational stress factors in the servicemen exposed to factors caused by their stay in the deep-sea technical means is lower than in servicemen in the control group, while the associations of indicators characterizing the circulatory system with the occupational stress factors are higher in the control group, which indicates the importance of the formation of stress resistance, achieved by a high requirements of the professional selection, regular training of professional skills, as well as the creation of a favorable professional climates.

Keywords: cardiovascular diseases; stress load; behavioral factors associated with cardiovascular risk; stress factors; occupational load; occupational load rating scales; deep-sea apparatus; circulatory system.

To cite this article:

Sobolev AD, Kryukov EV, Cherkashin DV, Vyprickij PA, Kutelev GG, Suhorolova IE, Nikashin AN, Pastuhov AV, Homina VV. Occupational stress as a risk factor and pathogenetic basis for the occurrence of cardiovascular diseases in naval specialists. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):25–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61737>

Received: 24.02.2021

Accepted: 23.10.2021

Published: 22.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях развития техногенной и социогенной направленности профессиональной деятельности, а также сохранения влияния «человеческого фактора», специалисты, работающие в сфере повышенной ответственности, в условиях вредного производства, в профессиональных сферах, связанных с опасностью для жизни и здоровья, подвержены воздействию множества неблагоприятных факторов внешней среды, вызывающих значительное напряжение адаптационных ресурсов, с итоговой реализацией в стрессовое состояние [1–4]. Это приводит к увеличению риска появления профессионального выгорания, снижению эффективности и безопасности труда, развитию психосоматических заболеваний [5–9]. Военнослужащие Военно-морского флота (ВМФ) России в полной мере подвержены влиянию неблагоприятных условий, связанных с их профессиональной деятельностью [10]. Наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) подобное напряжение создает предпосылки как для увеличения индивидуального ССР, так и показателей сердечно-сосудистой заболеваемости в ВМФ в целом.

Так, в период с 1999 по 2015 г. прирост заболеваемости у военнослужащих ВМФ таких групп заболеваний, как гипертоническая болезнь и нейроциркуляторная астенция, составил 44,5%, а отдельной нозологической формы — гипертонической болезни — 68% [11]. Также при анализе медико-статистических показателей заболеваемости военнослужащих ВМФ в период 2003–2018 гг. выявлено, что заболевания системы кровообращения находятся на втором месте ранговой значимости классов заболеваемости для всех военнослужащих по контракту, но уровень заболеваемости офицеров ВМФ по болезням IX класса находился на первом месте [12]. Помимо этого, по данным Д.В. Черкашина и др. [13] у трети военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, уволенных с военной службы по состоянию здоровья, основной причиной увольнения из рядов Вооруженных сил были ССЗ, а более чем 70% военнослужащих, уволенных с военной службы по той же причине, имели ССЗ в качестве сопутствующих, отягчающих основное заболевание. При этом следует учитывать, что большинство сердечно-сосудистых осложнений развиваются у людей с низким и умеренным риском.

Таким образом, интерес к изучению процессов, приводящих к сохранению уровня сердечно-сосудистой заболеваемости в ВМФ, для военно-медицинской науки имеет более чем веские причины.

Влияющий на человека комплекс факторов, связанный с профессиональной деятельностью и воздействующий на работоспособность, производительность, качество труда, а также, в случае развития деструктивного варианта стрессовой реакции, на состояние здоровья, целесообразно определить как профессиональную

стрессогенную нагрузку (ПСН), и растущий интерес к изучению возникающего на ее фоне стресса обусловлен его последующими проявлениями [14]. Несмотря на имеющиеся данные о значимости психосоциального стресса в формировании ССЗ [13], в настоящее время стрессовая нагрузка не рассматривается как независимый фактор в оценке индивидуального ССР [15]. В связи с этим разработка методологии и критериев оценки уровня индивидуального ССР в зависимости от степени интенсивности ПСН у военнослужащих ВМФ целесообразна и актуальна.

Цель исследования — определить роль ПСН в формировании профиля ССР у военнослужащих ВМФ, подвергающихся и не подвергающихся воздействию факторов, обусловленных пребыванием в глубоководных технических средствах (ГТС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование, в которое были включены 86 военнослужащих-контрактников мужского пола в возрасте 23–40 лет, ежегодно проходящих углубленное медицинское обследование и военно-врачебную экспертизу в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Все исследуемые имели, согласно приказа Министра обороны Российской Федерации (РФ) от 18 июня 2011 г. № 800, первую и вторую группы здоровья. В рамках исследования, с целью оценки степени влияния стрессового воздействия на ССР, отобранная категория военнослужащих была разделена на 2 группы исследования в зависимости от профессиональной специализации, функционального предназначения, а также степени выраженности факторов военного труда.

Первая группа сформирована 38 военнослужащими в возрасте 31,5 (28; 34) лет, с преобладанием ПСН высокой степени интенсивности — операторы ГТС ВМФ.

Вторую группу составили 48 исследуемых в возрасте 27 (24; 28,5) лет — военнослужащие частей и соединений ВМФ, не подвергающихся воздействию факторов, обусловленных пребыванием в ГТС.

С целью выявления факторов кардиоваскулярного риска всем исследуемым поводилось анкетирование по валидированному для РФ опроснику. Для определения стажа курения и степени никотиновой зависимости использовался тест К. Фагерстрёма [16]. Степень выраженности приема алкоголя с подсчетом количества потребляемых стандартных доз регистрировалась с использованием теста для выявления возможного злоупотребления алкоголем (Alcohol Use Disorders Identification Test — AUDIT) [17]. Выраженность «пищевых рисков» дислипидемий устанавливалась при помощи опросника, адаптированного для врачебной практики, который позволял оценить приверженность к жирной пище или же к продуктам растительного происхождения [18].

Вышеперечисленные анкеты исследуемым предлагалось выполнить в двух вариантах — для оценки степени выраженности данных факторов в рабочие и в выходные дни.

Оценка выраженности гиподинамии и степени двигательной активности проводилась с помощью разработанного на базе Главного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, опросника двигательной активности (ОДА 23+), а также короткого международного опросника для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ) [19, 20].

Влияние психосоциальных факторов оценивалось по результатам проведения теста Ридера [21] и анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [16].

Для определения и дальнейшей детализации стресс-факторов профессиональной деятельности обследуемых применялся опросник трудового стресса (ОТРС) Ч. Спилберга (1989) в адаптации А.Б. Леоновой и С.Б. Величковой (2000) [22].

Дифференциальная оценка состояния сниженной работоспособности (ДОРС) проводилась с использованием методики А. Леоновой и С. Величковой — модифицированной версии BMSII (H.E., Plath, P. Richter, 1984), используемого для оценки степени тяжести труда в различных видах профессиональной деятельности [23, 24].

Для имитации острого ментального стресса использовали психоментальную пробу (ПМП), основанную на моделировании отрицательных эмоций при вычислении двузначного числа от четырехзначного при создающем шум метрономе, работающем с частотой 2 Гц [25].

Всем военнослужащим наряду с определением выраженности поведенческих факторов, ассоциированных с ССР и стресс-факторов, проводилось определение лабораторных и инструментальных показателей.

Лабораторное исследование включало определение показателей липидограммы на анализаторе Hitachi-917 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария), определение уровня глюкозы крови ферментативным ультрафиолетовым гексокиназным методом, аполипопротеина А1 и аполипопротеина В путем иммунотурбидиметрии и щелочной фосфатазы — колориметрической методикой при помощи автоматического анализатора Cobas 6000 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария).

Эхокардиография выполнялась с помощью системы ультразвуковой диагностической медицинской Vivid 7 (GE Medical System), по стандартной методике [26]. Для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы и исследования физической работоспособности использовалась велоэргометрия на стресстест системе X-SCRIBE фирмы Mortara Instrument, Inc. (Соединенные штаты Америки — США). Объемная сфигмография выполнялась на аппарате Vassera 1500N фирмы «Fucuda Denshi» (Япония), включая определение

сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index — CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ankle-brachial index — ABI), с последующим расчетом сосудистого возраста. Биоимпедансометрия проводилась при помощи диагностического анализатора жировой массы Tanita BC-545N фирмы Tanita Corporation (Япония), с определением количества жировой ткани обследуемого.

Для проведения статистического анализа была сформирована база данных в формате Microsoft Excel, пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 в операционной системе Windows 10. Дальнейший анализ проведен с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США) [27] в соответствии с рекомендациями, изложенными в практическом руководстве [28]. Для сравнения групп по отдельным показателям использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Характеристики групп описывались с помощью медианы и квартилей, с использованием принципа Бонферрони. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Между качественными, дискретными показателями ассоциации определялись с помощью метода хи-квадрат и точного критерия Фишера. Множественные связи между показателями и различия между группами анализировались с использованием методов многомерной статистики, в том числе линейного дискриминантного анализа с пошаговым исключением наименее информативных показателей [29]. Для выявления внутренней многомерной структуры стрессовой реакции на различные стресс-факторы применялся факторный анализ методом анализа главных компонент. Внутренняя структура групп демонстрировалась с использованием построенных корреляционных плеяд [30].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наиболее значимыми показателями, определяющими различие между группами обследуемых военнослужащих по профилю ССР, были количество жировой ткани, определяемое при помощи биоимпедансометрии, прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) после ПМП, уровень общего холестерина (ОХС), значения шкалы относительного риска (ШОР) и сосудистого возраста (СВ) (табл. 1).

Таким образом, многократное пребывание в особых условиях ГТС приводит к комплексу значимых изменений морфофункциональных показателей системы кровообращения и жировой ткани, которые не выходят за границы нормальных значений, но отличаются от показателей группы специалистов ВМФ, не подвергающихся воздействию особых условий ГТС, и способствует формированию различного профиля ССР.

У военнослужащих обеих групп оценка степени выраженности и направленности ПСН проводилась

с использованием как рекомендованных шкал оценки проявлений стресса, так и дополнительных методик (табл. 2).

Установлено, что максимальным различием между группами обладали результаты, полученные при работе с ОТРС, что было расценено как признак наибольшей информативности в данной группе обследуемых. Данный опросник состоит из 30 вопросов, характеризующих профессиональные стресс-факторы, постоянно окружающие специалиста (рис. 1).

С целью определения возможной взаимосвязи между источниками стресса в группах специалистов ВМФ,

подвергающихся и не подвергающихся воздействию особых условий ГТС, проведен корреляционный анализ. Полученные результаты были оформлены с использованием метода корреляционных плеяд и демонстрируют различную структуру взаимосвязей стресс-факторов специалистов ВМФ различных профессиональных групп, а также свидетельствуют о сбалансированности опросника и важности каждого стрессогенного источника в детализированной оценке стрессогенной нагрузки (рис. 2).

Кроме того, был проведен факторный анализ (ФА) результатов ОТРС лиц 1-й группы, по результатам которого

Таблица 1. Значимые показатели, характеризующие ССР у военнослужащих обеих групп

Table 1. Significant indicators characterizing KVR in servicemen of both groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	$p <$
Количество жировой ткани, %	26,4 (22,9; 29,5)	17,2 (12,5; 19,3)	0,0001
Прирост ЧСС по ПМП, %	5,99 (4,41; 10)	16,2 (8,94; 22,23)	0,0001
ОХС, ммоль/л	4,83 (4,25; 5,26)	3,72 (3,42; 4,12)	0,0001
ШОР, %	0,15 (0,08; 0,26)	0,01 (0,01; 0,01)	0,0001
СВ, лет	34 (32; 37)	24 (24; 27)	0,0001



1. Наличие неприятных обязанностей и противоречивых поручений	11. Повышенная ответственность за выполняемую работу	21. Отсутствие полноценного руководства
2. Сверхурочная работа	12. Наличие в работе периодов вынужденного бездействия	22. Наличие шума и постоянных помех в производственных помещениях
3. Ограниченные возможности профессионального роста	13. Трудности в отношениях с начальством	23. Постоянные прерывания и отвлечения от работы
4. Необходимость выполнять новые или совершенно незнакомые задания	14. Негативное отношение к организации в целом	24. Необходимость незамедлительно принимать ответственные решения
5. Невыполнение сотрудниками и/или подчиненными своих обязанностей	15. Плохая подготовка персонала для качественного выполнения трудовых задач	25. Чрезмерная нагрузка по работе с документацией и справочной информацией
6. Недостаточная поддержка со стороны руководства	16. Необходимость незамедлительно принимать ответственные решения	26. Жесткие сроки выполнения работы
7. Необходимость преодолевать кризисные ситуации	17. Обиды и оскорбления со стороны заказчика/ потребителя/ клиента/ партнера	27. Отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха (для обеденного перерыва и пр.)
8. Отсутствие одобрения за хорошо выполненную работу	18. Недостаточное участие в планировании и принятии организационных решений	28. Необходимость выполнять работу за других – коллег, начальства, подчиненных
9. Несоответствие поручаемых задач профессиональным обязанностям	19. Несправедливость в оплате труда или распределении материальных поощрений	29. Низкая трудовая мотивация сослуживцев (как сотрудников, так и подчиненных)
10. Необходимость пользоваться плохим или неподходящим для работы оборудованием	20. Борьба за продвижение по службе	30. Конфликты с другими подразделениями организации

Рис. 1. Стресс-факторы, выраженность которых оценивается с помощью ОТРС, примененного в оценке ПСН у военнослужащих обеих групп

Fig. 1. Stress factors, the severity of which is assessed with the help of JSS, used in the assessment of PSL in military personnel of both groups

были выявлены стресс-факторы, которые формируют наиболее информативную главную компоненту, определяющую 40,17% дисперсии (рис. 3).

Выявленные стресс-факторы представляли стрессовые причины из различных групп, среди которых были выделены максимально-значимые (стресс-фактор № 13 «Трудности в отношениях с начальством») (табл. 3).

Далее был проведен ФА ОТС в контрольной группе специалистов ВМФ, результаты которого выявили

стресс-факторы, которые формируют наиболее информативную главную компоненту, определяющую 51,15% информативности (табл. 4).

Таким образом, применение опросников для выявления признаков тревоги и депрессии, степени снижения работоспособности, а также определения наиболее значимых стресс-факторов профессиональной деятельности позволило установить влияние ПСН на формирование тревожных и депрессивных

Таблица 2. Возможности методик оценки степени выраженности ПСН, балл

Table 2. Possibilities of methods for assessing the severity of PSL, score

Опросник	1-я группа	2-я группа	$p <$
PHQ-9	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0,05
Ридера	3,86 (3,71; 4)	3,71 (3,28; 4)	0,01
HADS1	0 (0; 1)	1 (0; 2,5)	0,009
HADS2	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,02
ОТС, выраженность стресс-факторов	49 (39; 71)	129 (87; 147)	0,0001
ОТС, длительность стресс-факторов	44 (34; 65)	133 (87; 152)	0,0001
ОТС, вес стресс-факторов	115 (53; 160)	537 (274; 691)	0,0001
ДОРС, утомление	13 (11; 15)	17 (12; 20)	0,009
ДОРС, монотония	15 (14; 16)	15 (13; 16)	0,59
ДОРС, пресыщение	13 (10; 17)	15 (13; 18)	0,10
ДОРС, стресс	15 (13; 16)	1; (14; 18)	0,04

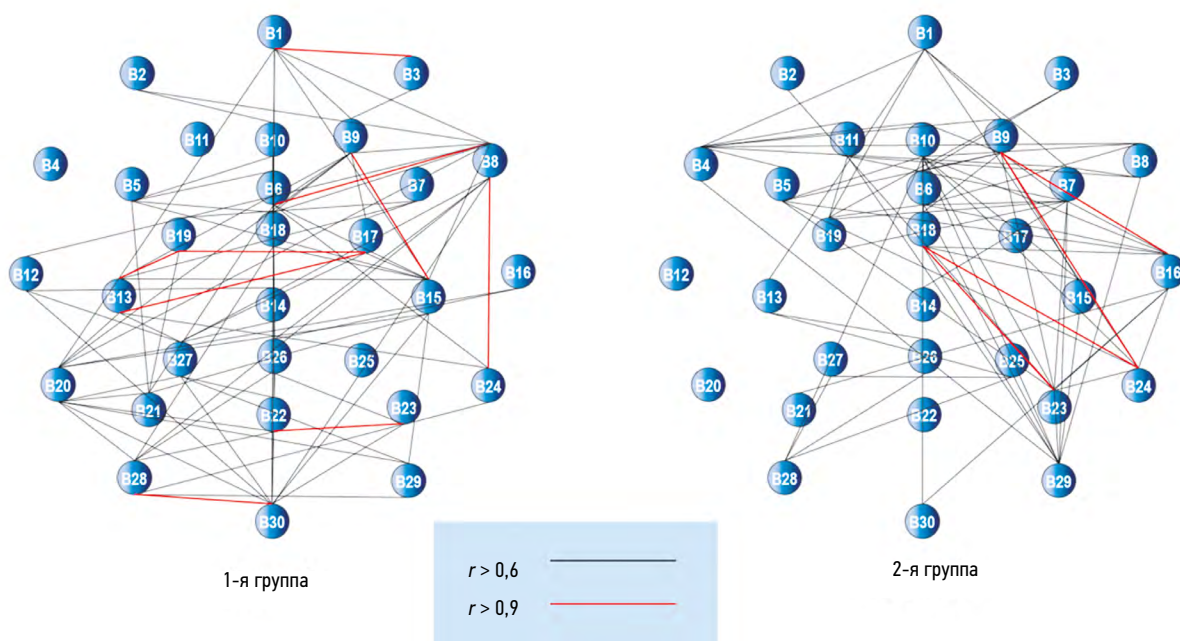


Рис. 2. Анализ структуры ПСН, оцененной при помощи ОТС. Цифрами обозначены номера стресс-факторов

Fig. 2. Analysis of the PSL structure estimated by using JSS. The numbers indicate the numbers of the stress factors

Таблица 3. Результаты ФА первой главной компоненты результатов работы по ОТрС военнослужащих, подвергающихся воздействию факторов, которые обусловлены особыми условиями ГТС

Table 3. The results of the FA of the first main component of the results of work on the JSS of military personnel exposed to factors caused by the special conditions of the DSE

Интерпретация стресс-фактора (№ вопроса)	<i>r</i>
Переходы от вынужденных периодов пассивности и безделья к интенсивным перегрузкам (B24)	0,76
Недостаточное участие в планировании и принятии организационных решений (B18)	0,77
Плохая подготовка персонала для качественного выполнения трудовых задач (B15)	0,79
Наличие в работе периодов вынужденного бездействия (B12)	0,8
Жесткие сроки выполнения работы (B26)	0,84
Обиды и оскорбления со стороны заказчика/потребителя/клиента/партнера (B17)	0,86
Отсутствие или недостаток времени для удовлетворения личных нужд и отдыха (для обеденного перерыва, чашки кофе и пр.) (B27)	0,86
Конфликты с другими подразделениями организации (B30)	0,86
Трудности в отношениях с начальством (B13)	0,87

Таблица 4. Результаты ФА первой главной компоненты работы по ОТрС военнослужащих, не подвергающихся воздействию факторов, которые обусловлены особыми условиями ГТС

Table 4. The results of the FA of the first main component of the work on JSS of military personnel who are not exposed to factors due to special conditions of the DSE

Интерпретация стресс-фактора (№ вопроса)	<i>r</i>
Отсутствие одобрения за хорошо выполненную работу (B8)	0,70
Постоянные прерывания и отвлечения от работы (B23)	0,70
Недостаточная поддержка со стороны руководства (B6)	0,71
Наличие неприятных обязанностей и противоречивых поручений (B1)	0,72
Переходы от вынужденных периодов пассивности и безделья к интенсивным перегрузкам (B24)	0,74
Несправедливость в оплате труда или распределении материальных поощрений (B19)	0,75
Чрезмерная нагрузка по работе с документацией и справочной информацией (B25)	0,75
Необходимость выполнять работу за других — коллег, начальство, подчиненных (B28)	0,75
Наличие неприятных обязанностей и противоречивых поручений (B1)	0,76
Трудности в отношениях с начальством (B13)	0,77
Несоответствие поручаемых задач профессиональным обязанностям (B9)	0,79
Необходимость пользоваться плохим или неподходящим для работы оборудованием (B10)	0,80
Недостаточное участие в планировании и принятии организационных решений (B18)	0,82

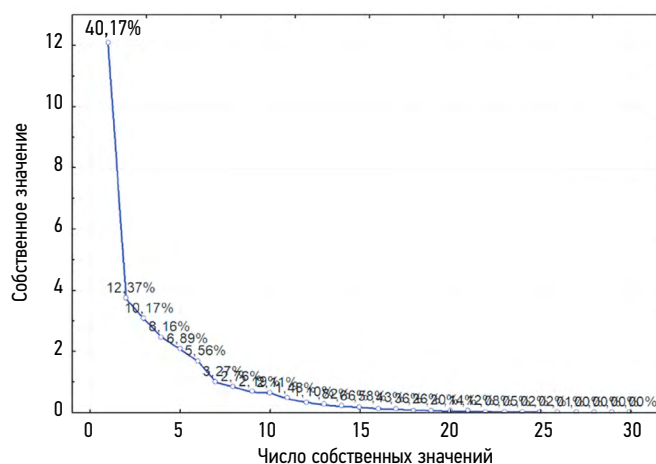


Рис. 3. Распределение информативности главных компонент в 1-й группе обследованных специалистов ВМФ

Fig. 3. Distribution of the information content of the main components in the 1st group of the surveyed specialists of the Navy

состояний, в большей степени выраженных в контрольной группе.

Детализированный анализ структуры стрессовых факторов профессиональной среды позволяет выделить наиболее значимые стрессогенные причины, влияющие на работоспособность той или иной профессиональной группы. При помощи ФА были установлены главные компоненты, наиболее значимо отражающие корреляционную связь между стресс-факторами и общим интегральным показателем стрессовой нагрузки, позволив перейти к пространству факторов существенно меньшей размерности. Помимо этого, диаграмма рассеивания результатов ФА обследуемых лиц в объединенной группе наглядно демонстрирует различную степень влияния стресс-факторов, предложенных в ОТРС,

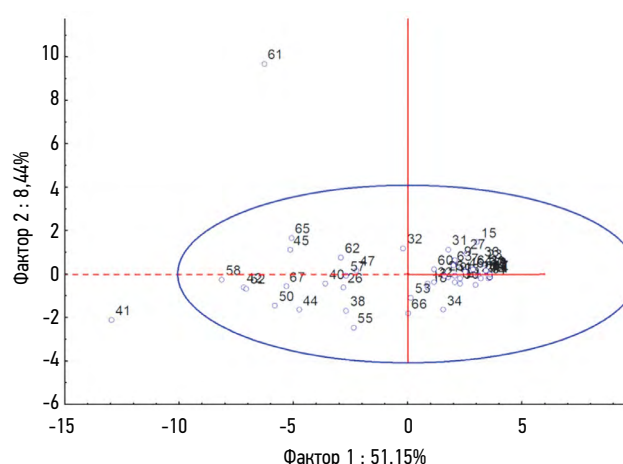


Рис. 4. Диаграмма рассеивания обследуемых военнослужащих по показателям выявленных стресс-факторов по ОТРС, построенная в координатах двух значимых главных компонент

Fig. 4. Diagram of the dispersion of the surveyed military personnel according to the indicators of the identified stress factors according to the JSS, built in the coordinates of two significant main components

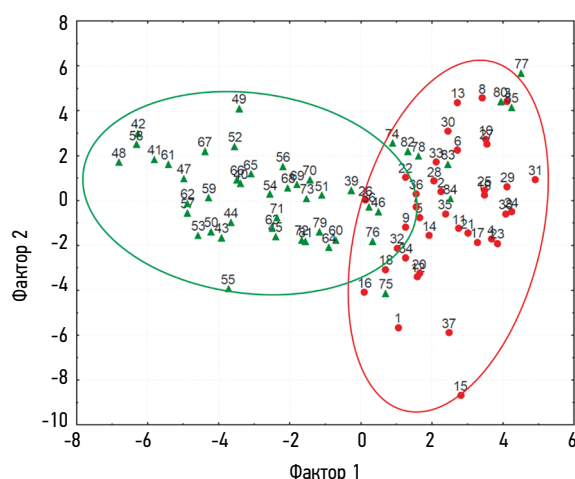


Рис. 5. Наиболее информативные показатели обеих групп в координатах главных компонент

Fig. 5. The most informative indicators of both groups in the coordinates of the main components

на формирование, отдельной по структуре, ПСН в каждой из профессиональных групп (рис. 4).

По совокупности данных, полученных в ходе исследования, с целью определения показателей, наиболее значимо демонстрирующих различие влияния стрессовой нагрузки на величину ССР, в сравниваемых группах проведен дискриминантный анализ. Для определения внутренней структуры всей информации о специалистах ВМФ проведен анализ главных компонент. Установлено, что основное различие между группами определяется в первую очередь значениями шкалы относительного риска, а также показателями, характеризующими количество жировой ткани, ЧСС в покое и после смоделированной стрессовой нагрузки, длительностью воздействия профессиональных стресс-факторов. По результатам анализа главных компонент были выявлены две наиболее значимые главные компоненты, определяющие 11,7 и 7,3% дисперсии соответственно. Диаграмма рассеивания обследуемых специалистов ВМФ демонстрирует, что показатели лиц 1-й группы соответствуют значениям лиц 2-й группы по второй главной компоненте, однако формируют больший разброс. Вместе с тем показатели военнослужащих контрольной группы соответствуют значениям военнослужащих 1-й группы по первой главной компоненте и также демонстрируют больший разброс (рис. 5). Это свидетельствует о различных условиях профессиональной деятельности, что способствует формированию как различного профиля ССР, так и степени выраженности ПСН.

С целью определения ассоциаций между показателями, характеризующими систему кровообращения, и показателями, характеризующими ПСН, проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в виде корреляционных плеяд. В результате анализа не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между показателями системы кровообращения и ПСН. Вместе с тем выявлена связь средней силы между утомлением, выявленным по шкале ДОРС, с показателями сосудистой жесткости, однако данная связь в большей степени объясняется воздействием военно-профессиональных факторов (рис. 6).

У военнослужащих контрольной группы выявлены статистически значимые корреляционные связи средней силы результатов опросника трудового стресса с уровнем глюкозы и триглицеридов, а также с результатами опроса потребления пищи, богатой жирами. Кроме того, выявлены корреляционные связи средней силы значений стресса по методике ДОРС со структурными показателями сердца и биологическим возрастом.

Корреляционный анализ между показателями, характеризующими систему кровообращения, и значениями выраженности стресс-факторов опросника трудового стресса ОТРС лиц 1-й группы не выявил значимых корреляционных связей с показателями, определяющими различия между группами и профиль ССР. Выявлены ассоциации между стресс-факторами опросника

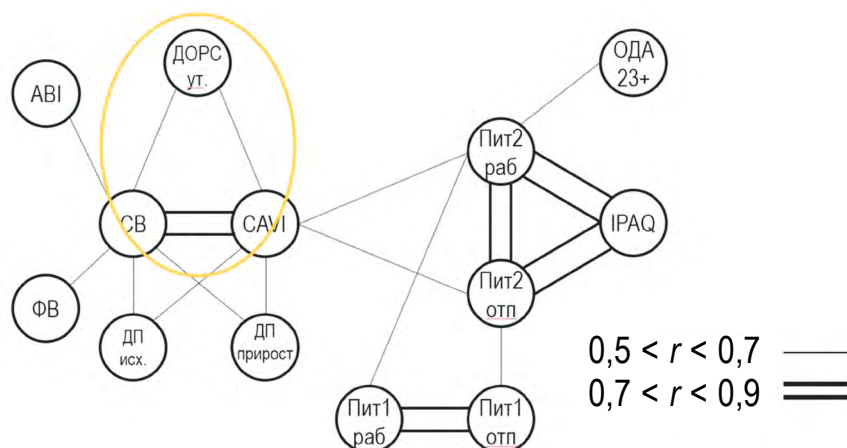


Рис. 6. Структура корреляционной плеяды обследованных военнослужащих, подвергающихся воздействию факторов, обусловленных особыми условиями ГТС: ДОРС утомление — показатель утомления выявленный по методике ДОРС; ФВ — фракция выброса; ДП — двойное произведение; Пит1 раб. — результаты опросника на потребление продуктов, богатых жирами в рабочие дни; Пит1 отп. — результаты опросника на потребление продуктов, богатых жирами в дни отпуска; Пит2 раб. — результаты опросника на потребление фруктов, овощей и зерновых продуктов в рабочие дни; Пит2 отп. — результаты опросника на потребление фруктов, овощей и зерновых продуктов в дни отпуска; ОДА23+ — результаты опросника ОДА23+; IPAQ — результаты опросника IPAQ

Fig. 6. The structure of the correlation constellation of the surveyed servicemen of the group exposed to factors caused by the special conditions of the DSE: ДОРС ут.—is an indicator of fatigue identified by the DORS method; ФВ—is the ejection fraction; ДП — is a double product; Пит1 раб.—are the results of a questionnaire on the consumption of foods rich in fats in workers days; Пит1 отп.—results of the questionnaire on the consumption of foods rich in fat on vacation days; Пит2 раб.—results of the questionnaire on the consumption of fruits, vegetables, and grain products on working days; Пит2 отп.—results of the questionnaire on the consumption of fruits, vegetables, and grain products on vacation days; ОДА23+ —results of the ODA23 + questionnaire; IPAQ—results of the IPAQ questionnaire

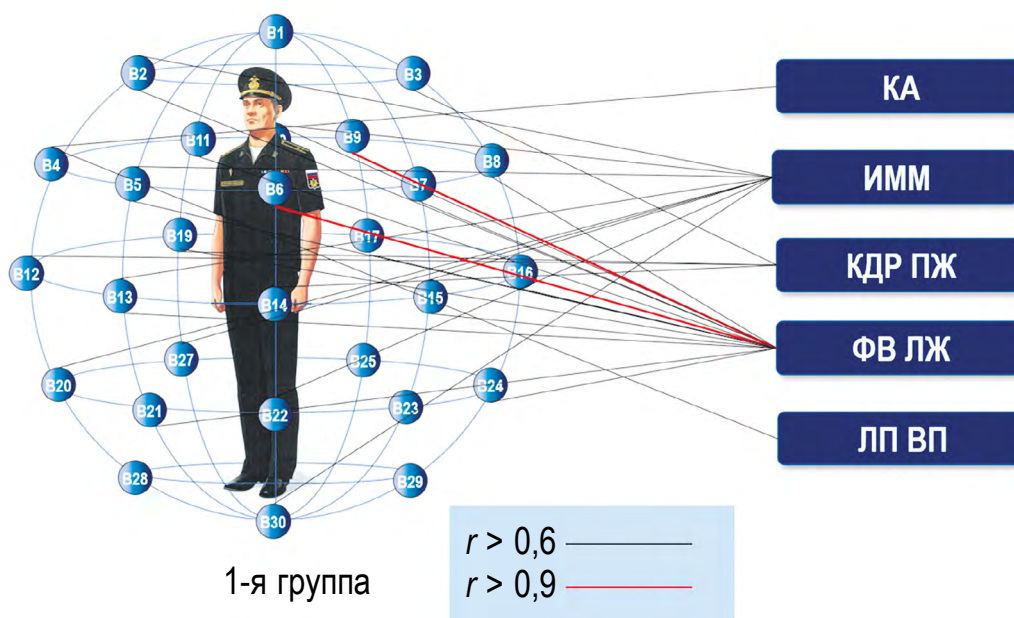


Рис. 7. Структура корреляционного анализа между показателями ОТС и системы кровообращения: КА — коэффициент атерогенности, ИММ — индекс массы миокарда, КДР ПЖ — конечный диастолический размер правого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

Fig. 7. Structure of correlation analysis between JSS and circulatory system scores: КА—atherogenic coefficient, ИММ—myocardial mass index, КДР ПЖ—end diastolic size of the right ventricle, ФВ ЛЖ—left ventricular ejection fraction, ЛПВП—high density lipoproteins

и морфофункциональными показателями миокарда, которые не превышали референтных значений (рис. 7), тогда как корреляционный анализ показателей системы кровообращения и значений выраженности стресс-факторов опросника трудового стресса военнослужащих контрольной группы выявил значимые корреляционные

связи с показателями липидного профиля, морфофункциональными показателями системы кровообращения, а также с результатами оценки поведенческих факторов, ассоциированных с ССР (рис. 8).

Таким образом, у военнослужащих контрольной группы, стресс-факторы, влияние которых оценивается

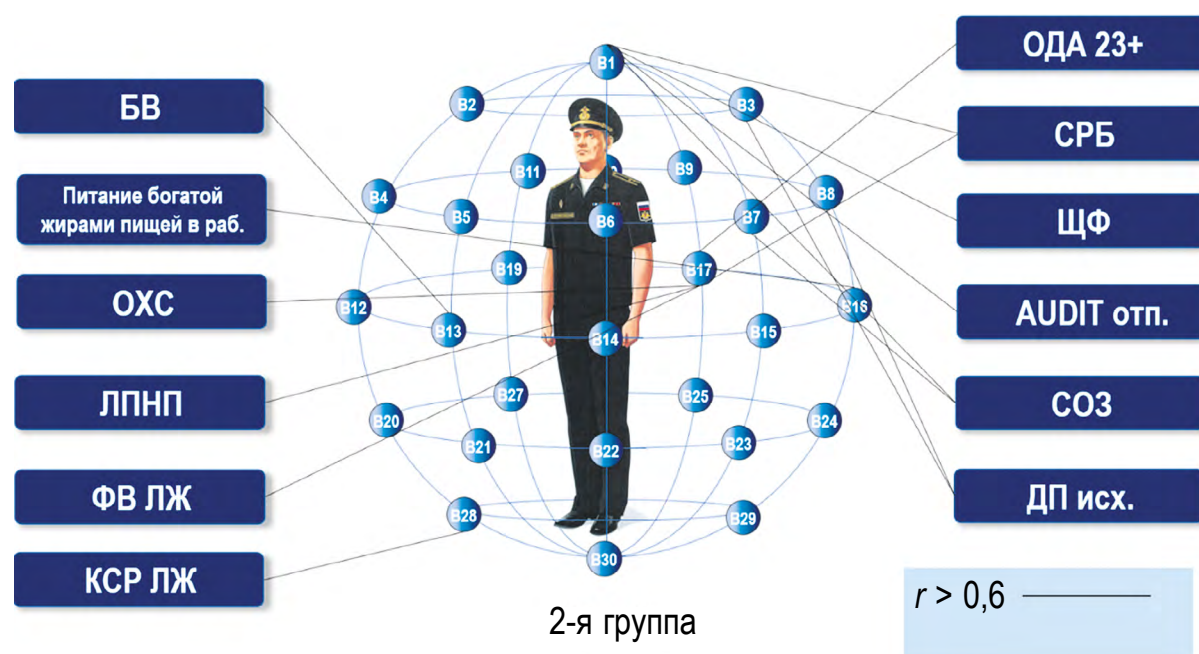


Рис. 8. Структура корреляционного анализа между показателями ОТС и системы кровообращения: БВ — биологический возраст; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; СРБ — С-реактивный белок; ЩФ — щелочная фосфатаза; AUDIT отп. — результаты теста AUDIT в отпускные дни; СОЗ — результаты опросника «Субъективная оценка здоровья», ДП исх. — двойное произведение исходное

Fig. 8. Structure of correlation analysis between JSS and circulatory system scores: БВ—biological age; ЛПНП—low density lipoproteins; ФВ ЛЖ—left ventricular ejection fraction; КСР ЛЖ—end systolic size of the left ventricle; СРБ—C-reactive protein; ЩФ—alkaline phosphatase; AUDIT ot.—the results of the AUDIT test on vacation days; СОЗ—the results of the questionnaire “Subjective assessment of health”; ДП исх.— double product of the original

с помощью ОТС, в большей степени ассоциированы как с лабораторными показателями, так и с поведенческими факторами, характеризующими ССР, чего не было выявлено у военнослужащих 1-й группы.

Подобное распределение показателей, характеризующих поведенческие факторы, которые ассоциированы с ССР, а также морфофункциональных показателей, связано с наличием той или иной ПСН. Полагаем, что меньшая чувствительность и восприятие стресс-факторов позволяют не только уменьшить вероятность появления стресс-ассоциированных состояний, но и сформировать поведенческие предпочтения в сторону рекомендованных профилактических мероприятий. Четкий регламент служебной деятельности, реальные и понятные функциональные обязанности, отсутствие организационной неопределенности, высокий уровень профессионализма, относительная отлаженность информационных потоков, достаточная социальная поддержка, а также наличие возможности реализации профессиональной успешности способствуют снижению восприятия факторов рабочего стресса и препятствуют развитию симптомов сниженной работоспособности.

Не исключено, что наличие информационного шума, психосоциальных факторов во внеслужебное время, в том числе дополнительно определяет способность к восприятию стресс-факторов, однако данное предположение требует дополнительных наблюдений.

Возможность потребления рекомендованных продуктов обеспечивается наличием материального достатка, а факт отсутствия эмоциогенного переживания свидетельствует об отсутствии значимых стресс-факторов, способствующих развитию изменения пищевого поведения, что подтверждается результатами опросника трудового стресса. Рассматриваемые параметры укладываются в понятие психосоциальных факторов риска. Низкая физическая активность, связанная с спецификой профессиональной деятельности, также не оказывает существенного значения на формирование избыточной массы тела и ожирения у данной категории военнослужащих. Последующий детальный многофакторный статистический анализ лабораторных и инструментальных показателей позволит более подробно оценить роль ПСН в формировании ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный статистический анализ результатов обследования военнослужащих обеих групп позволил выделить ряд особенностей.

Во-первых, оценка ССР специалистов ВМФ, подвергающихся и не подвергающихся воздействию факторов, обусловленных особыми условиями ГТС, выявила его низкое значение. При этом военнослужащие, проходящие службу в условиях ГТС, отличаются от лиц,

неподвергающихся воздействию факторов, обусловленных особыми условиями ГТС, более высокими показателями ОХС и количества жировой ткани и значимо менее выраженными показателями стресс-реактивности.

Во-вторых, для полноценной оценки профессионального стрессового воздействия, помимо рекомендованных методик, использование методики с детализированной оценкой влияния наиболее значимых профессиональных стресс-факторов позволяет получить более ясную картину причинности стресс-напряженности в данной профессиональной группе.

В-третьих, профессиональная стрессовая нагрузка безусловно играет роль в формировании ССР, однако важным фактом является не столько наличие стрессовой нагрузки, сколько ее интенсивность и имеющиеся стресс-протективные технологии, как индивидуальные, так и групповые. Так, военнослужащие, работа которых связана с большей опасностью для жизни и здоровья, демонстрируют меньшую ассоциацию стресс-влияния на ССР, чем военнослужащие контрольной группы.

Тактика в изучении степени влияния профессиональной стрессовой нагрузки на организм специалистов ВМФ, включающая детализированный анализ влияния отдельных стресс-факторов, позволяет выявлять наиболее значимые предикторы возникновения стрессовой реакции в их повседневной деятельности в зависимости от профессиональной занятости. Данный подход поможет сделать объективное заключение о влиянии профессиональных стресс-факторов как на индивидуальном, так и на групповом уровнях. При сопоставлении данного заключения с имеющимися

факторами кардиоваскулярного риска становится возможным определить точки приложения профилактических мероприятий. Также междисциплинарный подход в изучении профессиональных стресс-факторов поможет сформулировать понимание причин вариативности ССР у представителей различных профессиональных групп. Прикладной характер данного подхода заключается в том, что в результате определения основных стресс-факторов профессиональной среды будет возможно создание максимально эффективных, персонализированных стратегий профилактики как стресса, так и развивающихся на его фоне заболеваний. Данные стратегии профилактики сделают возможным увеличение эффективности и работоспособности здоровых сотрудников, а также позволят специалистам с большим опытом оставаться трудоспособными более длительное время, улучшив кадровую безопасность. Подобное отношение к системе «человек — профессиональная среда» приведет к сохранению высококвалифицированных специалистов на местах более длительное время, что будет способствовать улучшению качества результата трудовой деятельности. Кроме того, это приведет к популяционному снижению ССР за счет уменьшения влияния психосоциальных факторов и связанных с ними ассоциативных состояний.

Таким образом, изучение профессиональной стрессовой нагрузки как с позиций оценки особенностей профессиональных стрессовых ситуаций, так и с позиций анализа патофизиологических изменений системы гомеостаза, безусловно, имеет не только клинический и организационный, но и экономический интерес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крюков Е.В. Изменения неспецифической защиты и иммунитета у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 12. С. 60–61.
2. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 11. С. 72–73.
3. Апчел В.Я., Загородников Г.Г., Загородников Г.Н., Горичный В.А. Влияние первичной заболеваемости на психофизиологическую адаптацию летного состава в условиях Крайнего Севера // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 1. С. 38–43.
4. Апчел В.Я., Лымаренко В.М., Павлова Н.В., Леонтьев О.В. Исторические аспекты изучения проблемы стресса // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 4. С. 255–260.
5. Герман М.В., Помулева Н.С. Человеческий капитал как основной фактор инновационного развития // Вестник Томского государственного университета. Экономика. 2012. Т. 1, № 17. С. 149–153.
6. Попов Г.Г., Абезин Д.А. Оценка влияния человеческого фактора на безопасность труда в АПК // Известия Нижегородского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. 2018. Т. 1, № 49. С. 291–297. DOI: 10.32786/2071-9485-2018-01-291-297
7. Зеленова М.Е., Лекалов А.А., Лим В.С., Костенко Е.В. Уровень профессионализма, копинг-стратегии и профессиональное здоровье летчиков // Институт психологии Российской академии наук. Организационная психология и психология труда. 2019. Т. 4, № 2. С. 92–116.
8. Якимович Н. В. Неблагоприятные психические состояния у пилотов в полете как причина авиационных катастроф // Институт психологии Российской академии наук. Организационная психология и психология труда. 2019. Т. 4, № 1. С. 131–153.
9. Крюков Е.В., Чернецов В.А., Казаков С.П., и др. Опыт коррекции астенических состояний у военнослужащих во внегоспитальных

условиях // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 1. С. 63–64.

10. Чумаков А.В., Черкашин Д.В. Влияние военно-профессиональных факторов на здоровье специалистов Военно-морского флота с учетом современного состояния и перспектив развития военно-морской терапии // Известия Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 36, № 3. С. 15–23.

11. Макиев Р.Г., Черкашин Д.В., Чумаков А.В., и др. Неинфекционная патология у военнослужащих Военно-морского флота // Морская медицина. 2015. Т. 1, № 2. С. 32–35.

12. Евдокимов В.И., Сивашенко П.П. Сравнительный анализ медико-статистических показателей заболеваемости военнослужащих по контракту Военно-морского флота и Сухопутных войск России (2003–2018 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 1. С. 35–62. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-1-35-62

13. Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Кириченко П.Ю., и др. Новая стратегия повышения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Вооруженных силах Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 19, № 3. С. 34–39. DOI: 10.17816/brmma12178

14. Фонталова Н.С. Стресс в профессиональной деятельности и его психолого-экономические последствия // Известия Байкальского государственного университета. 2011. № 3. С. 179–182.

15. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., и др. Экономический ущерб факторов риска в Российской Федерации в 2016 году // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 1. С. 48–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396

16. Бойцов С.А., Погосов Н.В., Бубнов М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. № 23. С. 7–112. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

17. Babor T.F., Higgins-Biddle J., Saunders D.B. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary care. WHO, 2001. P. 2–43.

18. Оганов Р.Г., Киселева Н.Г., Перова Н.В., и др. Оценка «пищевых рисков» дислипидемий с помощью опросника, адаптированного для врачебной практики // Кардиология. 1998. Т. 10. С. 91–94.

19. Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности ОДА-23+ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 8. С. 90–97.

20. Zabina H.Y., Schmid T.L., Potemkina R., et al. Evaluation of physical activity levels in Russia based on the international physical activity questionnaire (IPAQ) // Medicine & Science in Sports & Exercise. 2002. Vol. 34, № 5. P. S264. DOI: 10.1097/00005768-200205001-01477

21. Белоносова С.В. Разработка, реализация и оценка программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях организованного коллектива: Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2009. 23 с.

22. Величковская С.Б. Зависимость возникновения и развития стресса от факторов профессиональной деятельности педагогов: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Москва, 2005. 30 с.

23. Величковский, Б.Б. Многомерная оценка индивидуальной устойчивости к стрессу: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Москва, 2007. 28 с.

24. Леонова, А.Б., Величковская С.Б. Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности // Психология психических состояний. 2002. № 4. С. 326–344.

25. Flaa A., Rostrup M., Kjeldsen S., et al. Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a Predictor of Cardiovascular Risk Factors. Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome. Springer, Cham, 2019. P. 493–525.

26. Ланг Р.М., Биериг М., Деверё Р.Б. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 17, № 3. С. 1–28.

REFERENCES

1. Kryukov E.V. Izmeneniya nespecificheskoj zashchity i immuniteta u voennosluzhashchih v processe adaptacii k voennoj sluzhbe. *Military Medical Journal*. 2003;324(12):60–61. (In Russ.).

2. Kryukov E.V. Izmeneniya perekisnogo okisleniya lipidov i gemostaza u voennosluzhashchih v processe adaptacii k voennoj sluzhbe. *Military Medical Journal*. 2003;324(11):72–73. (In Russ.).

3. Apchel V.Ya., Zagorodnikov G.G., Zagorodnikov G.N., Gorichnii V.A. Influence of primary disease incidence on the psycho-physiological adaptation of pilots in the far north. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(1):38–43. (In Russ.).

4. Apchel V.Ya., Limarenko V.M., Pavlova N.V., Leontev O.V. Historical aspects of the study of the problem of stress. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;4:255–260. (In Russ.).

5. German M.V., Pomuleva N.S. Human capital as the main factor innovative development. *Tomsk State University Journal of Economics*. 2012;1(17):149–153. (In Russ.).

6. Popov G.G., Abezin D.A. Evaluation of the influence of the human factor on the safety of labor in the aik. *Proceedings Of Lower Volga Agro-*

University Complex: Science and Higher Education. 2018;1(49):291–297. (In Russ.). DOI: 10.32786/2071-9485-2018-01-291-297

7. Zelenova M.E., Lekalov A.A., Lim V.S., Kostenko E.V. Level of professionalism, coping strategies and occupational health of pilots. *Institute Of Psychology of The Russian Academy of Sciences. Organizational Psychology and Labor Psychology*. 2019;4(2):92–116. (In Russ.).

8. Jakimovich N.V. Adverse mental state of the pilots in flight as a cause of aviation accidents. *Institute Of Psychology of the Russian Academy of Sciences. Organizational Psychology and Labor Psychology*. 2019;4(1):131–153. (In Russ.).

9. Kryukov E.V., Chernecov V.A., Kazakov S.P., et al. Experience of correction of asthenic states in military personnel under out-of-hospital conditions. *Military Medical Journal*. 2017;338(1):63–64. (In Russ.).

10. Chumakov A.V., Cherkashin D.V. The influence of military-professional factors on health of specialists of the navy taking into account the current state and the prospects of development of naval therapy. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2017;36(3):15–23. (In Russ.).

11. Makiev RG, Cherkashin DV, Chumakov AV, et al. Non-infectious pathological conditions in navy personnel. *Marine Medicine*. 2008;1(2):32–35. (In Russ.).
12. Evdokimov VI, Sivashhenko PP. Comparative analysis of medical and statistical indicators of morbidity in the military serving under contract in the navy and land forces of Russia (2003–2018). *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah*. 2019;(1):35–62. (In Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-1-35-62
13. Cherkashin DV, Makiev RG, Kirichenko PYu, et al. Novaja strategija povyshenija jeffektivnosti profilaktiki serdechno-sosudistyh zabolevanij v Vooruzhennyh silah Rossijskoj Federacii. *Izvestija Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2017;36(3):34–39. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12178
14. Fontalova NS. Stress in professional activity and its psychological and economic consequences. *Bulletin of Baikal State University*. 2011;3:179–182. (In Russ.).
15. Koncevaya AV, Mukaneeva DK, Mirzamatova AO, et al. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):48–55. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396
16. Boicov SA, Pogosov NV, Bubnov MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–112. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
17. Babor TF, Higgins-Biddle J, Saunders DB. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary care. WHO; 2001. C. 2–43.
18. Oganov RG, Kiseleva NG, Perova NV, et al. Ocenka "pishhevogo riska" dislipidemij s pomoshh'ju oprosnika, adaptirovannogo dlja vrachebnoj praktiki. *Kardiologija*. 1998;10:91–94. (In Russ.).
19. Krasnickij VB, Aronov DM, Dzhahotov SO. Physical activity assessment in coronary heart disease patients: questionnaire ODA-23+. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(8):90–97. (In Russ.).
20. Zabina HY, Schmid TL, Potemkina R, et al. Evaluation of physical activity levels in Russia based on the international physical activity questionnaire (IPAQ). *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2002;34(5):S264. DOI: 10.1097/00005768-200205001-01477
21. Belonosova SV. Razrabotka, realizacija i ocenka programmy mnogofaktornoj profilaktiki serdechno-sosudistyh zabolevanij v uslovijah organizovannogo kollektiva. In: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2009. 23 p. (In Russ.).
22. Velichkovskaja SB. Zavisimost' vznikovenija i razvitija stressa ot faktorov professional'noj dejatel'nosti pedagogov. In: Avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. Moscow; 2005. 30 c. (In Russ.).
23. Velichkovskij BB. Mnogomernaja ocenka individual'noj ustojchivosti k stress. In: Avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. Moscow; 2007. 28 p. (In Russ.).
24. Leonova AB, Velichkovskaja SB. Differencial'naja diagnostika sostojanij snizhennoj rabotosposobnosti. *Psihologija psihicheskikh sostojanij*. 2002;(4):326–344. (In Russ.).
25. Flaa A, Rostrup M, Kjeldsen S, et al. Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a Predictor of Cardiovascular Risk Factors. Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome. Springer; Cham. 2019. P. 493–525.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Rekomendacii po kolichestvennoj ocenke struktury i funkcii kamer serdca. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2012;17(3):1–28. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Дмитриевич Соболев**, преподаватель;
e-mail: sobolevvmeda@rambler.ru;
ORCID: 0000-0003-1908-7954; SPIN-код: 3831-6584

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; RESEARCHER AAO-9491-2020; SPIN-код: 3900-3441

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; SPIN-код: 2781-9507

Павел Анатольевич Выприцкий, начальник филиала;
e-mail: PAV-SF-2021@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0360-6716

Геннадий Геннадьевич Кутелев, кандидат медицинских наук; e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1908-7954; SPIN-код: 5139-8511

Ирина Евгеньевна Сухорослова, заведующая рентгенологического кабинета; e-mail: suhoroslova.irina.2016@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8800-7017

Алексей Николаевич Никашин, ординатор;
e-mail: a_nikashin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0834-6319; SPIN-код: 8970-9137

AUTHORS INFO

***Alexey D. Sobolev**, lecturer; e-mail: sobolevvmeda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1908-7954; SPIN code: 3831-6584

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; RESEARCHER AAO-9491-2020; SPIN code: 3900-3441

Dmitry V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; SPIN code: 2781-9507

Pavel A. Vypritsky, head of branch; e-mail: PAV-SF-2021@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0360-6716

Gennady G. Kutelev, candidate of medical sciences; e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1908-7954; SPIN code: 5139-8511

Irina E. Sukhoroslova, head of the X-ray room; e-mail: suhoroslova.irina.2016@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8800-7017

Aleksey N. Nikashin, intern; e-mail: a_nikashin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0834-6319; SPIN code: 8970-9137

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алексей Викторович Пастухов, начальник кардиологического отделения; e-mail: a.v.pastukhov80@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4083-5905

Виктория Вадимовна Хомина, студент; e-mail: viktorian4@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8507-2649

Aleksey V. Pastukhov, head of cardiology department; e-mail: a.v.pastukhov80@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4083-5905

Viktoria V. Khomina, student; e-mail: viktorian4@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8507-2649

УДК 616.853–072.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71349>

Научная статья

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАФИЯ: ВАРИАНТЫ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ ПРИ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

М.В. Александров^{1,2}, И.А. Костенко¹, В.С. Чёрный³, М.М. Тастанбеков¹¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. На результаты интраоперационной электрокортикографии у больных со структурной эпилепсией оказывают влияние два основных фактора: действие общего анестетика и механизмы эпилептогенеза. При общей анестезии происходит дозозависимое угнетение биоэлектрической активности головного мозга вплоть до регистрации периодических паттернов по типу «вспышка-ослабление», «вспышка-подавление». Исследование выполнено с целью систематизации вариантов периодической активности, регистрируемой на интраоперационной электрокортикограмме у больных со структурной эпилепсией. Работа выполнена в ходе обследования и хирургического лечения двух групп больных: 1) 19 пациентов (10 мужчин, 9 женщин, возраст 19–45 лет) с фокальной фармакорезистентной эпилепсией; 2) 19 пациентов (8 мужчин, 11 женщин, возраст 28–68 лет) со структурной эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми опухолями. Всем больным было выполнено хирургическое удаление эпилептического очага под нейрофизиологическим контролем. Оперативные вмешательства проводились при ингаляционной анестезии севофлураном в дозах от 1 до 1,5 долей минимальной альвеолярной концентрации. Периодическая активность на интраоперационной электрокортикографии была представлена паттернами по типу «вспышка-подавление» и паттернами, содержащими эпилептиформные разрядные графоэлементы: «разряд-постразрядная депрессия», «вспышка-подавление» с разрядом на фоне депрессии, «малая электрическая продукция» с эпилептиформными разрядами. Наличие разрядных графоэлементов в периодических паттернах является нейрофизиологическим коррелятом фармакорезистентности при структурной эпилепсии.

Ключевые слова: биоэлектрическая активность головного мозга; электрокортикография; периодические паттерны; интраоперационный нейрофизиологический мониторинг; структурная эпилепсия; общая анестезия.

Как цитировать:

Александров М.В., Костенко И.А., Чёрный В.С., Тастанбеков М.М. Интраоперационная электрокортикография: варианты периодических паттернов при структурной эпилепсии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 39–46.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71349>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71349>

Scientific article

INTRAOPERATIVE ELECTROCORTICOGRAPHY: VARIANTS OF PERIODIC PATTERNS IN THE STRUCTURAL EPILEPSY

M.V. Alexandrov^{1,2}, I.A. Kostenko¹, V.S. Cherniy³, M.M. Tastanbekov¹¹Polenov Neurosurgical Research Institute, Saint Petersburg, Russia²Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia³All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov Emercom of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The results of intraoperative electrocorticography for patients with the structural epilepsy are influenced by two main factors: the action of general anesthetic and the mechanisms of epileptogenesis. Under the general anesthesia, there is a dose-dependent suppression of the bioelectrical activity of the brain; you could even register the “outburst-diminution” and “outburst-suppression” types of the periodic patterns. The study was carried out to classify the variants of periodic activity registered on the intraoperative electrocorticogram for patients with a structural epilepsy. The work was carried out during the examination and surgical treatment of the two groups of patients: 1) 19 patients (men/women — 10/9, 19–45 years old) with focal drug-resistant epilepsy; 2) 19 patients (men/women — 8/11, 28–68 years old) with structural epilepsy associated with the intracerebral tumors. All patients underwent surgical removal of the epileptic focus under a neurophysiological control. Surgical interventions were performed under the sevoflurane-based inhalation anesthesia in doses from 1.0–1.5 MAC (minimum alveolar concentration). Periodic activity on intraoperative electrocorticography was represented with the “outburst-suppression” type of patterns and patterns containing epileptiform discharge graph elements: “discharge-postdischarge depression,” “outburst-suppression” with discharges against the background of depression, “small electrical elements” with epileptiform discharges. The presence of discharge graph elements in the periodic patterns has a neurophysiological correlation with a drug-resistance in the structural epilepsy.

Keywords: bioelectrical activity of the brain; electrocorticography; periodic patterns; intraoperative neurophysiological monitoring; structural epilepsy; general anesthesia.

To cite this article:

Alexandrov MV, Kostenko IA, Cherniy VS, Tastanbekov MM. Intraoperative electrocorticography: variants of periodic patterns in the structural epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):39–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71349>

Received: 19.09.2021

Accepted: 23.11.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Изменения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга при общей анестезии отражают дозозависимое подавление механизмов биоэлектrogenеза: наблюдается снижение частоты («замедление») доминирующей активности с увеличением дозы анестетика [1, 2]. При относительно больших дозах анестетика регистрируются периодические паттерны по типу «вспышка-ослабление», «вспышка-подавление» или периодические разряды. Описанная динамика носит сходный характер как при регистрации суммарной электроэнцефалограммы (ЭЭГ), так и при выполнении интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ). Основным показателем к выполнению ЭКоГ в нейрохирургии является верификация эпилептического очага. Считается, что анализ ЭКоГ следует проводить при регистрации непрерывных паттернов активности. Однако при определенных условиях нейроанестезиологического обеспечения возникает необходимость использовать общие анестетики в дозах, вызывающих генерацию периодических паттернов. В таких условиях на генерацию БЭА оказывают влияние два фактора: действие общего анестетика и механизмы эпилептогенеза.

Цель исследования — систематизировать варианты периодической активности, регистрируемой на интраоперационной электрокортикограмме у больных со структурной эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ходе обследования и хирургического лечения 38 больных (17 мужчин, 21 женщина, возраст 19–62 лет, индекс массы тела $< 35 \text{ кг/м}^2$) со структурной эпилепсией, проходивших нейрохирургическое лечение в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова в 2015–2020 гг.

В зависимости от вида хирургической патологии больные были разделены на две группы. В первую группу включены 19 больных (10 мужчин, 9 женщин, возраст 19–45 лет) с фокальной фармакорезистентной эпилепсией. Во вторую группу вошли 19 пациентов (мужчины/женщины 8/11, возраст 28–68 лет) со структурной эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми опухолями. Всем больным была выполнена костно-пластическая трепанация, хирургическое удаление эпилептического очага под нейрофизиологическим контролем. Оперативные вмешательства проводились при ингаляционной анестезии севофлураном в дозах от 1 до 1,5 долей минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Высокотехнологичная операция выполнялась с проведением нейрофизиологического полимодального мониторинга, который включал регистрацию ЭКоГ для верификации эпилептического очага. Основным критерием включения наблюдений в исследование была

регистрация на ЭКоГ периодических паттернов активности: наличие эпизодов резкого ослабления сигнала (амплитуда менее 25 мкВ) длительностью более 0,5 с [3]. Паттерны по типу «выпадения» БЭА при близком расположении опухоли к коре в исследование не включались, поскольку отражали грубую деструкцию механизмов биоэлектrogenеза, а не действие общих анестетиков.

Таким образом, пациенты включались в исследование на основании следующих критериев: 1) структурная эпилепсия, 2) хирургическая резекция эпилептического очага, 3) ингаляционная анестезия севофлураном, 4) регистрация паттернов периодической активности на интраоперационной ЭКоГ.

При гистологическом исследовании операционного материала была использована классификация фокально-кортикальных дисплазий (ФКД): I тип — изолированные кортикальные нарушения, II тип — изолированные нарушения с наличием дисморфических нейронов, III тип — фокальная кортикальная дисплазия, ассоциированная с другим основным поражением — склерозом гиппокампа, опухолью, сосудистой мальформацией и др.

В зависимости от структурно-функциональной организации эпилептической системы больные первой группы были разделены на три подгруппы. В подгруппу 1.1 были включены 7 пациентов, у которых в эпилептическую систему были включены глубокие структуры головного мозга. В 5 случаях ФКД сочеталась с выраженными склеротическими изменениями в гиппокампальном комплексе (ФКД III типа), в одном наблюдении — с кавернозной мальформацией в области амигдаларного комплекса. В подгруппу 1.1 была включена больная с инсулярной эпилепсией. В подгруппу 1.2 вошли 6 человек, у которых эпилептогенное поражение не включало глубокие структуры головного мозга и ограничивалось преимущественно корой височной доли: ФКД I типа (два человека) и II типа (одно наблюдение), посттравматическая эпилепсия (одно наблюдение), кавернозная мальформация (одно наблюдение). В 6 наблюдениях, объединенных в подгруппу 1.3, выполнение предоперационных нейровизуализационных исследований (магнитно-резонансная томография с разрешением 3 Тл, позитронно-эмиссионная томография) не позволило установить эпилептогенное повреждение. На основе клинической картины и данных нейрофизиологических исследований больным была диагностирована фокальная идиопатическая фармакорезистентная эпилепсия.

Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» общества с ограниченной ответственностью «Мицар» (Россия). ЭКоГ регистрировалась биполярно электродными сетками 2×4 фирмы AdTech (Соединенные Штаты Америки) над доступными из операционного доступа областями коры мозга. Полоса пропускания от 0,5 до 45 Гц. Паттерн оценивался в биполярных отведениях.

Для оценки достоверности различий был использован критерий согласия χ^2 Пирсона. Статистическая обработка выполнялась в программной среде SPSS 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным критерием включения наблюдений в исследование была регистрация на интраоперационной ЭКоГ периодических паттернов БЗА, что отражало глубокое угнетение центральной нервной системы (ЦНС) при общей ингаляционной анестезии. Доза севофлюрана варьировала от 1 до 1,5 МАК. В данном диапазоне доз формирование паттерна периодической активности носит во многом вероятностный характер, что обусловлено индивидуальной чувствительностью к действию нейротропных веществ. В этой связи дозы общего анестетика (в долях МАК), при которых регистрировалась периодическая активность, в обследуемых группах не различались.

В группе больных со структурной эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, у всех больных регистрировался периодический паттерн по типу «вспышка-подавление»: чередование эпох непрерывной активности с эпизодами резкого подавления сигнала до 20 мкВ и ниже. Длительность эпох подавления варьировала от 0,5 до 2–3 с (табл.).

При фармакорезистентной эпилепсии на интраоперационной ЭКоГ (рис. 1) наблюдалась вариабельность форм периодической активности. Регистрируемые варианты периодической активности в зависимости от сочетания графоэлементов могут быть описаны как следующие паттерны: 1) «вспышка-подавление»; 2) «разряд — постразрядная депрессия» — периодические эпизоды резкого подавления сигнала до 20 мкВ или меньше длительностью более 0,5 с, возникающие после эпилептиформного компонента по типу «высокоамплитудный пик» или «пик — медленная волна», завершающего непрерывный паттерн; 3) «вспышка-подавление» с высокоамплитудными эпилептиформными разрядами на фоне эпохи подавления; 4) периодические эпилептиформные

разряды на фоне паттерна «малой электрической продукции» (ослабление сигнала до 20 мкВ и ниже).

Регистрируемые при фармакорезистентной эпилепсии варианты периодического паттерна в основном определялись зоной коры, над которой выполнялась ЭКоГ. Паттерн по типу «вспышка-подавление», как правило, локализовался над отделами коры, не вовлеченными в эпилептическую систему. Периодические паттерны, содержащие разрядные графоэлементы, регистрировались в пределах эпилептического очага или вблизи скомпрометированных отделов коры. Так, например, при височной фармакорезистентной эпилепсии над полюсом височной доли могли регистрироваться чередующиеся паттерны по типу «разряд — постразрядная депрессия, «вспышка-подавление» с разрядами на фоне эпохи подавления, а над нижними отделами лобной доли, доступными из трепанационного дефекта, ЭКоГ могла быть представлена паттерном по типу «вспышка-подавление». В результате такого сочетания ЭКоГ больных, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, была сформирована более чем одним паттерном.

При структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, периодические паттерны с разрядными графоэлементами регистрировались только в 2 наблюдениях. Статистический анализ эмпирического распределения частот, с которыми регистрировались различные паттерны в обследованных группах, показал, что паттерны, содержащие разрядные формы активности специфичны для фармакорезистентной эпилепсии ($p < 0,01$).

В группу больных, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, были включены наблюдения, различавшиеся по структурно-функциональной организации эпилептической системы: изолированный конвекситальный корковый очаг, сочетание коркового поражения с очагом в глубоких структурах головного мозга (гиппокампадно-энториальный комплекс, островковая доля). Анализ частоты регистрации периодических паттернов показал, что при изолированных корковых поражениях регистрировались только 2 варианта паттернов:

Таблица. Варианты периодических паттернов, регистрируемые при разных формах структурной эпилепсии

Table. Variants of the periodic patterns recorded in different forms of structural epilepsy

Периодические паттерны	Структурная эпилепсия				
	ассоциированная с внутримозговой опухолью	фокальная фармакорезистентная			
		всего	вид эпилептической системы		
			кора + глубокие структуры	кора	идиопатическая
«Вспышка-подавление»	19	8	1	4	3
«Разряд — постразрядная депрессия»	0	11	4	5	2
«Вспышка-подавление» с разрядами на фоне депрессии	2	8	5	0	3
«Малая электрическая продукция» с разрядами	0	4	2	0	2
Критерий χ^2 Пирсона	21, 971 ($p < 0,01$)		8,659 ($p = 0,035$)		–

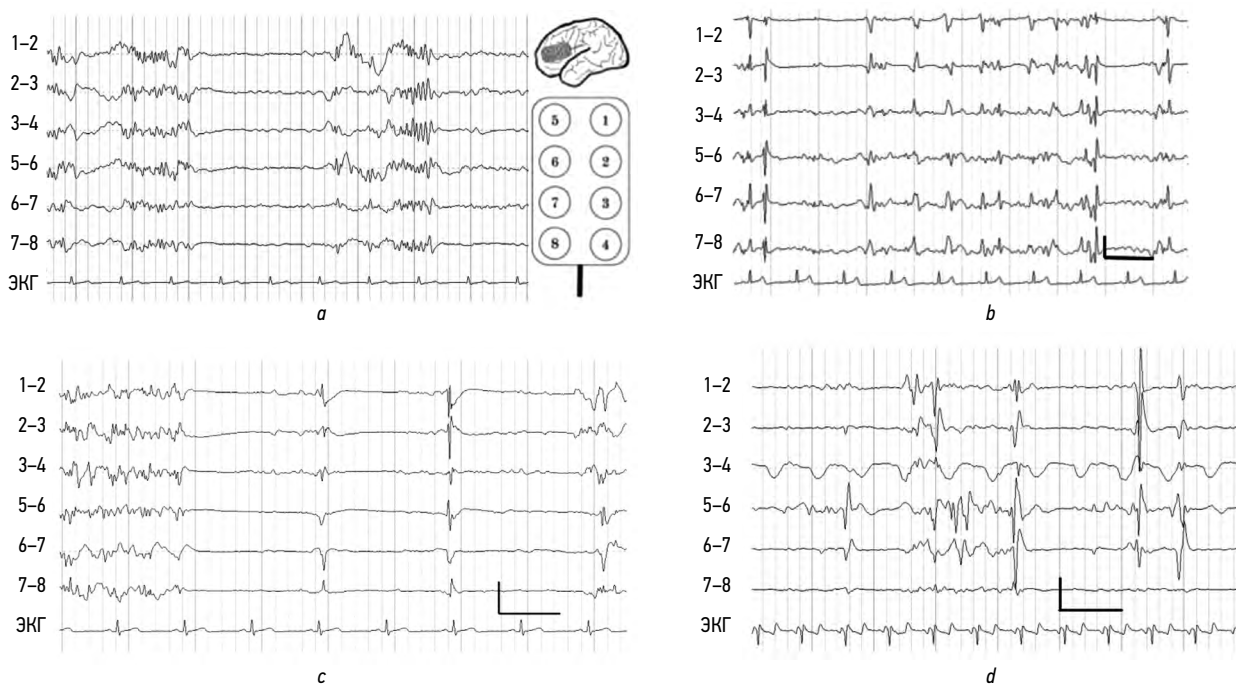


Рис. 1. Периодические паттерны, регистрируемые на интраоперационной ЭКоГ: *a* — паттерн по типу «вспышка-подавление»; *b* — паттерн по типу «разряд — постразрядная депрессия»; *c* — паттерн «вспышка-подавление» с высокоамплитудными разрядами на фоне эпох подавления; *d* — периодические эпилептиформные разряды на фоне паттерна «малой электрической продукции». Схема расположения электродов на корковой грид-системе 2×4 представлена в правой части первого рисунка. Схема коммутации электродов на всех рисунках одинакова. Калибровочный сигнал: амплитуда 500 мкВ, длительность 1 с

Fig. 1. Periodic patterns recorded on the intraoperative ECoG: *a* — “flash-suppression” pattern; *b* — pattern of the “discharge-postdischarge depression” type; *c* — “flash-suppression” pattern with high-amplitude discharges against the background of suppression epochs; *d* — periodic epileptiform discharges against the background of the “small electrical production” pattern. The layout of the electrodes on the 2×4 cortical grid system is shown on the right side of the first figure. The electrode switching circuit is the same in all the figures. Calibration signal: amplitude 500 μ V, duration 1 s

«вспышка-подавление» и «разряд — постразрядная депрессия». Периодические паттерны, содержащие разрядные формы на фоне эпох депрессии корковой активности, регистрировались только при включении в эпилептическую систему глубоких структур. Такой характер распределения частот регистрации паттернов в разных подгруппах больных, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, достоверно ($p < 0,05$) отличался от случайного распределения частот.

Таким образом, при глубоком наркозе на интраоперационной ЭКоГ регистрируются различные паттерны периодической активности. При структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, типичным является паттерн по типу «вспышка-подавление». Для фармакорезистентной эпилепсии характерен полиморфизм периодических паттернов: кроме паттерна «вспышка-подавление» могут регистрироваться другие варианты периодической активности, содержащие разрядные графоэлементы. Вид периодической активности во многом зависит от структурно-функциональной организации эпилептической системы. Вовлечение в эпилептический очаг глубоких структур мозга отражается на ЭКоГ разрядными формами активности на фоне эпизодов депрессии сигнала.

Изменения БЭА коры головного мозга при действии ингаляционных анестетиков характеризуются дозозависимым

стадийным угнетением (рис. 2). Условно весь континуум регистрируемых вариантов может быть разделен на три регистра: паттерны непрерывной активности, периодические паттерны и депрессия активности до «малой электрической продукции» или до полного изоэлектрического молчания.

Периодическими считают паттерны, сформированные чередованием эпох активности и пароксизмальных периодов глубокой депрессии сигнала: паттерны по типу «вспышка-ослабление», «вспышка-подавление» и периодические разряды [8, 10]. Существующие на данное время классификации периодических паттернов разработаны для описания ЭЭГ при острой церебральной недостаточности. При паттерне «вспышка-ослабление» регистрируются периоды резкого снижения амплитуды сигнала более чем в 2 раза. Тем не менее в такие периоды ослабления продолжает регистрироваться активность амплитудой выше 10–20 мкВ. При более грубой депрессии амплитуда сигнала не превышает 10 мкВ, что соответствует паттерну «вспышка-подавление». При сокращении длительности вспышки до 0,5 с и менее или при редукции вспышки до двух-трехфазной осцилляции паттерн описывается как «периодический разряд» [4].

Общепризнанных критериев для формализованного описания периодических паттернов, регистрируемых на интраоперационной ЭКоГ, не разработано. В наших

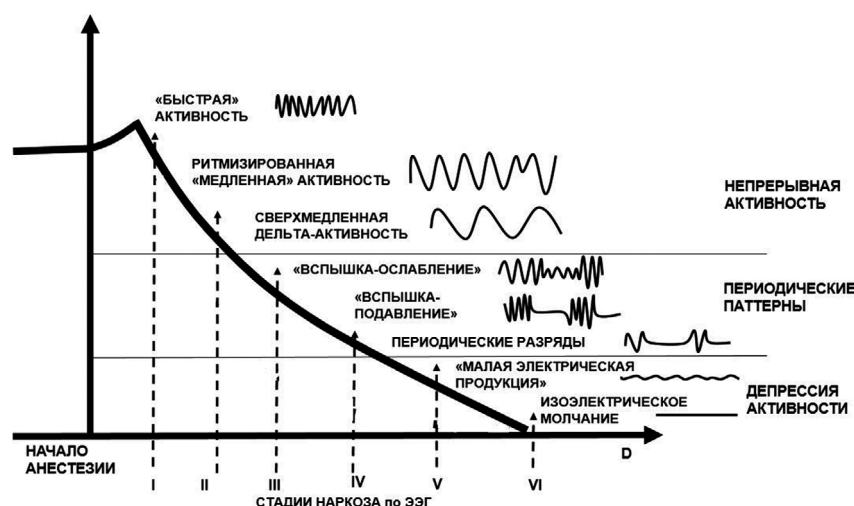


Рис. 2. Изменения биоэлектрической активности коры головного мозга при общей анестезии (схема)

Fig. 2. Changes in the bioelectric activity of the cerebral cortex during general anesthesia (diagram)

предыдущих работах [4, 5] были обоснованы и предложены следующие подходы. Процесс трансляции БЭА с коры на скальп не носит линейный характер, поскольку зависит от сочетания многих факторов: локализация источника и амплитуда активности, диэлектрические свойства покровных тканей и др. В самом общем виде в нейрофизиологии принимается допущение, что активность на ЭКоГ превосходит по амплитуде ЭЭГ в 7–10 раз. Но это допущение справедливо для непрерывной активности обычного уровня амплитуды. При подавлении общими анестетиками механизмов генерации БЭА до уровня «малой электрической продукции» амплитуда ЭКоГ превышает амплитуду ЭЭГ не более чем в 2–5 раз [4, 5]. Исходя из приведенных соотношений, очевидно, что уровень регистрируемой амплитуды на ЭЭГ и на ЭКоГ для констатации факта депрессии сигнала не может быть одинаковым. Для интраоперационной ЭКоГ, амплитуда которой составляет 100–500 мкВ, подавление сигнала до 20–25 мкВ уже может квалифицироваться как грубая депрессия активности. Таким образом, паттерн по типу «вспышка-подавление» на ЭКоГ может быть описан как периодический паттерн, представляющий собой чередование периодов активности длительностью более 0,5 с и частых (индекс более 10%) эпизодов пароксизмальной депрессии сигнала амплитудой менее 25 мкВ.

На интраоперационной ЭКоГ у больных со структурной эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, над всеми доступными из трепанационного дефекта зонами коры регистрировались паттерны периодической активности по типу «вспышка-подавление» [6]. Периоды активности в паттерне «вспышка-подавление» были представлены полиморфными «вспышками», которые в ряде случаев имели «веретенообразную» форму. В работе A.M. Huotari et al. [7] выдвинута гипотеза о сходстве механизмов генерации модулированных высокочастотных вспышек в структуре периодического паттерна и бета-веретен во вторую фазу медленного сна, что отражает сохранность физиологического взаимодействия таламо-кортикального

комплекса в условиях общей анестезии [8]. При исследовании БЭА коры при ингаляционной анестезии нами также наблюдался непостоянный «скачок»-эффект, что подтверждает концепцию единого таламического источника генерации всех видов веретенообразной активности в диапазоне альфа-тета-континуума от 4–5 до 14–16 Гц [9].

У больных, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, на ЭКоГ регистрировались как типичные паттерны «вспышка-подавление», так и варианты периодической активности, содержащие эпилептиформные разрядные графоэлементы. Тип паттерна во многом зависел от места регистрации ЭКоГ. На относительном удалении от эпилептического очага регистрировались паттерны по типу «вспышка-подавление», а в его зоне — периодические паттерны с разрядными графоэлементами. В результате у некоторых больных, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, регистрировались несколько вариантов периодических паттернов [10].

Анализ частоты регистрации периодических паттернов с эпилептиформными стигматами показал, что их вид зависит от структурно-функциональной организации эпилептической системы. Для изолированных корковых очагов характерным является наличие паттернов по типу «вспышка-подавление» и «разряд — постразрядная депрессия». Интраоперационная ЭКоГ в хирургии фармакорезистентной эпилепсии применяется для точной локализации эпилептического очага и верификации объема резекции в пределах «физиологической дозволенности» [11]. Считается, что оптимальный уровень общей анестезии для данного исследования отражается регистрацией непрерывной активности на ЭКоГ. В этой связи при регистрации периодических паттернов на ЭКоГ концентрация севофлюрана временно снижалась, если условия анестезиологического обеспечения позволяли это делать. В результате происходило восстановление непрерывного паттерна активности. В тех случаях, когда при высоких дозах анестетика регистрировался паттерн

по типу «разряд — постразрядная депрессия», при восстановлении непрерывной активности морфология разрядного элемента практически полностью сохранялась, а постразрядная депрессия не регистрировалась [3].

Для сложных эпилептических систем, включавших не только корковые зоны, но и глубокие структуры мозга, были характерны паттерны «малой электрической продукции» с разрядами и паттерны по типу «вспышка-подавление» с разрядами на фоне депрессии сигнала. В пользу вовлечения глубоких структур в генерацию таких паттернов свидетельствуют результаты пострезекционной ЭКоГ. В тех случаях, когда полное удаление глубоких структур, входящих в систему эпилептической очага, не представлялось возможным, на пострезекционной ЭКоГ продолжали сохраняться разрядные графоэлементы. Их морфология мало отличалась от тех элементов, которые регистрировались на пререзекционной ЭКоГ в структуре периодического паттерна.

В клинической ЭЭГ для описания паттерна, сформированного периодическими одиночными осцилляциями на фоне глубокой депрессии сигнала, используется термин «периодические разряды». Однако этот паттерн отражает практически терминальный распад механизмов генерации БЗА головного мозга [12]. По нашему мнению, зарегистрированные на ЭКоГ паттерны эпилептиформных разрядов на фоне «малой электрической продукции» отражают интерференцию депримирующего действия общего анестетика и механизмов эпилептогенеза. К тому же регистрация такого паттерна не является «злокачественным» феноменом: все изменения, регистрируемые на интраоперационной ЭКоГ, обратимы.

Формирование периодических паттернов на ЭКоГ при действии общих анестетиков в эффективных дозах носит вероятностный характер, что отражает индивидуальную перекрестную толерантность к нейротропным агентам. В настоящем исследовании это отразилось в эквивалентных уровнях доз, вызывавших депрессию ЭКоГ как в группе больных со структурной опухоль-ассоциированной эпилепсией, так и в группе фармакорезистентной эпилепсией. Феномен фармакорезистентности нашел свое отражение в генерации разрядных форм активности в структуре периодического паттерна. Эпилептиформная активность при фармакорезистентной эпилепсии не была полностью редуцирована действием ингаляционного анестетика, что наблюдалось в группе симптоматической структурной эпилепсии. Вероятно, относительно высокая толерантность

патологической системы фармакорезистентной эпилепсии отражает длительный период существования устойчивой эпилептической системы и вовлечение в ее структуру не только корковых отделов, но и глубоких структур мозга. При эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, катамнез редко превышает один год и эпилептогенное повреждение относительно локально. Согласно общим нейрофизиологическим закономерностям, резистентность нейрональных структур, в том числе к действию ксенобиотиков, в ЦНС увеличивается «сверху вниз». Молодая кора височных, лобных долей по толерантности существенно уступает древней коре гиппокампа и коре островковой доли. В результате периодические паттерны, регистрируемые при фармакорезистентной эпилепсии, генерируются двумя источниками: вспышками активности коры и эпилептиформными разрядами глубоких структур, сохраняющими активность ввиду более высокой их толерантности к действию анестетиков.

ВЫВОДЫ

1. Периодическая активность на интраоперационной ЭКоГ может быть представлена паттернами по типу «вспышка-подавление» и паттернами, содержащими эпилептиформные разрядные графоэлементы: «разряд — постразрядная депрессия», «вспышка-подавление» с разрядом на фоне депрессии, «малая электрическая продукция» с эпилептиформными разрядами.

2. При длительном течении структурной фармакорезистентной эпилепсии формирование периодических паттернов с разрядными графоэлементами отражает интерференцию депримирующего действия общего анестетика и механизмов эпилептогенеза.

3. Сочетание эпизодов депрессии и разрядных графоэлементов в периодическом паттерне зависит от структурно-функциональной организации эпилептической системы.

4. Наличие разрядных графоэлементов в периодических паттернах на ЭКоГ при общей анестезии севофлюраном, вероятно, является нейрофизиологическим коррелятом фармакорезистентности при структурной эпилепсии.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания по науке «Сопряжение нейрофизиологических и патоморфологических механизмов формирования патологической системы структурной эпилепсии» (рег. № АААА-А19-119070490032-0)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Лечебный наркоз. Москва: Медицина, 1967.
2. Stockard J., Bickford R. The neurophysiology of anesthesia. A basis and practice of neuroanesthesia. Gordon E., editor. New York: Excerpta Medica, 1981. P. 3–50.
3. Александров М.В., Костенко И.А., Архипова Н.Б., и др. Подавление биоэлектрической активности головного мозга при

общей анестезии: зависимость «доза-эффект» // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 20, № 4. С. 79–85. DOI:10.17816/brmma12279

4. Hirsch J., LaRoche S.M., Gaspard N., et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version // J Clin Neurophysiol. 2013. No. 1. P. 1–27. DOI:10.1055/A-1304-8038

5. Abramov K., Ulitin A., Borovikova V., et al. Coherent analysis of interconnections in the drug-resistant multifocal epilepsy pathologic system [abstract] // *Epilepsia*. 2016. Vol. 57, S2. P. 79. DOI: 10.1111/epi.13609
6. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю., Сумский Л.И., Арзуматов Ю.Л. К вопросу об электроэнцефалографическом феномене «вспышка-подавление»: варианты исходов и возможные нейрофизиологические механизмы // *Медицинский алфавит*. 2021. № 5. С. 42–49. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-5-42-49
7. Huotari A.M., Koskinen M., Suominen K., et al. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol // *British Journal of Anaesthesia*. 2004. Vol. 92, No. 1. P. 18–24. DOI:10.1093/bja/ae022
8. Steriade M., Amzica F., Contreras D. Cortical and thalamic correlates of electroencephalographic burst-suppression //

- Electroencephalog Clin Neurophysiol*. 1994. No. 90. P. 1–16. DOI: 10.1016/0013-4694(94)90108-2
9. Hughes S.W., Crunelli V. Thalamic Mechanisms of EEG Alpha Rhythms and Their Pathological Implications // *Neuroscientist*. 2005. Vol. 11, No. 4. P. 357–372. DOI:10.1177/1073858405277450
10. Александров М.В., Улитин А.Ю. Интраоперационная электрокортикография: возможности и перспективы // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. № 4. С. 245–254.
11. Simon M.V. Intraoperative Neurophysiologic Sensorimotor Mapping-A Review // *J Neurol Neurophysiol*. 2011. No. 3. P. 3–17. DOI: 10.4172/2155-9562.S3-002
12. Sonkajarvi E., Rytty S., Alahuhta S., et al. Epileptiform and periodic EEG activities induced by rapid sevoflurane anaesthesia induction // *J Clin Neurophysiol*. 2018. Vol. 129, No. 3. P. 638–645. DOI:10.1016/j.clinph.2017.12.037

REFERENCES

1. Petrovskii BV, Efuni SN. *Lechebnyi narcoz*. Moscow: Meditsina; 1967. (In Russ.).
2. Stockard J, Bickford R. The neurophysiology of anesthesia. A basis and practice of neuroanesthesia. Gordon E, editor. New York: Excerpta Medica; 1981. P. 3–50.
3. Aleksandrov MV, Kostenko IA, Arkhipova NB, et al. Suppression of brain electrical activity in general anesthesia: the dose-effect relationship. *Bulleten of the military medical academy*. 2018;20(4):79–85. (In Russ.). DOI:10.17816/brmma12279
4. Hirsch J, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013;(1):1–27. DOI:10.1055/A-1304-8038
5. Abramov K., Ulitin A., Borovikova V., et al. Coherent analysis of interconnections in the drug-resistant multifocal epilepsy pathologic system [abstract]. *Epilepsia*. 2016;57(S2):79. DOI: 10.1111/epi.13609
6. Mikhailov AYU, Berezina IYu, Sumsky LI, Arzumanov YuL. On the issue of the electroencephalographic phenomenon "burst-suppression": variants of outcomes and possible neurophysiological mechanisms. *Medical alphabet*. 2021;(5):42–49. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-5-42-49
7. Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, et al. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;92(1):18–24. DOI: 10.1093/bja/ae022
8. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalog. Clin Neurophysiol*. 1994;(90):1–16. DOI: 10.1016/0013-4694(94)90108-2
9. Hughes SW, Crunelli V. Thalamic Mechanisms of EEG Alpha Rhythms and Their Pathological Implications. *Neuroscientist*. 2005;11(4):357–372. DOI:10.1177/1073858405277450
10. Aleksandrov MV, Ulitin AYU. Intraoperative electrocortigraphy: possibilities and prospects. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(4):245–254. (In Russ.).
11. Simon MV. Intraoperative Neurophysiologic Sensorimotor Mapping-A Review. *J Neurol Neurophysiol*. 2011;(3):3–17. DOI: 10.4172/2155-9562.S3-002
12. Sonkajarvi E, Rytty S, Alahuhta S, et al. Epileptiform and periodic EEG activities induced by rapid sevoflurane anaesthesia induction. *J Clin Neurophysiol*. 2018;129(3):638–645. DOI:10.1016/j.clinph.2017.12.037

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Всеволодович Александров**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: mdoktor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9935-3249; SPIN-код: 5452-8634

Ирина Александровна Костенко, врач функциональной диагностики; e-mail: vdmv_irin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9527-8309; SPIN-код: 4507-5097

Валерий Станиславович Черный, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 9297911@list.ru; ORCID: 0000-0002-9791-8242; SPIN-код: 5302-7224

Малик Маратович Тастанбеков, доктор медицинских наук; e-mail: Tastanbekov_MM@almazovcentre.ru; ORCID:0000-0003-3675-9302; SPIN-код: 1822-0196

AUTHORS INFO

***Mikhail V. Aleksandrov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: mdoktor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9935-3249; SPIN code: 5452-8634

Irina A. Kostenko, doctor of functional diagnostics; e-mail: vdmv_irin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9527-8309; SPIN code: 4507-5097

Valeriy S. Cherniy, MD, doctor of medical sciences, professor; e-mail: 9297911@list.ru; ORCID: 0000-0002-9791-8242; SPIN code: 5302-7224

Malik M. Tastanbekov, doctor of medical sciences; e-mail: Tastanbekov_MM@almazovcentre.ru; ORCID:0000-0003-3675-9302; SPIN code: 1822-0196

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 617.55

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79620>

Научная статья

СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

А.С. Прядко^{1,2}, П.Н. Ромащенко¹, Р.Р. Седлецкий², А.К. Алиев¹, В.М. Яралиев¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обосновывается рациональная персонализированная программа хирургического лечения больных различными клиничко-морфологическими формами хронического панкреатита, интегрируя современные диагностические и минимально инвазивные технологии. Проанализированы результаты обследования и лечения 354 больных хроническим панкреатитом. Пациенты были разделены на три группы в соответствии с модифицированной Марсельско-Римской классификации хронического панкреатита (1988). Кальцифицирующий хронический панкреатит выявлен у 119 больных, обструктивный — у 81 и воспалительный — у 154. Применение современных методов диагностики и лечения хронического панкреатита позволило модифицировать классификацию путем выделения подгрупп для каждой формы заболевания. Обоснованное применение всего спектра современных хирургических технологий с учетом морфологических изменений поджелудочной железы позволяет осуществлять максимальную коррекцию осложнений хронического панкреатита с минимальными осложнениями и хорошим качеством жизни в отдаленные сроки. Установлено, что выбор оперативного пособия у больных хроническим панкреатитом зависит прежде всего от формы и варианта течения заболевания. Основными критериями для выбора варианта хирургического пособия должны служить состояние протоковой системы поджелудочной железы, степень и характер изменений ее паренхимы, наличие кистозного или воспалительного компонента на момент принятия решения об операции. Важные корректировки в выборе этапности оперативных вмешательств вносит наличие у пациентов механической желтухи, портальной гипертензии, декомпенсированного стеноза двенадцатиперстной кишки, сопутствующей соматической патологии. Выделение нами подгруппы больных при основных формах хронического панкреатита, согласно его модифицированной классификации, позволяет определить объем, вид и доступ оперативного вмешательства для каждого конкретного больного.

Ключевые слова: хронический панкреатит; поджелудочная железа; хирургическое лечение; панкреатикоеюноанастомоз; механическая желтуха; портальная гипертензия; стеноз двенадцатиперстной кишки; хирургическая стратегия.

Как цитировать:

Прядко А.С., Ромащенко П.Н., Седлецкий Р.Р., Алиев А.К., Яралиев В.М. Стратегия хирургического лечения больных хроническим панкреатитом в условиях многопрофильного стационара // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 4. С. 47–54.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79620>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79620>

Scientific article

UNINTENTIONAL BILE DUCT INJURIES: PREVENTION AND TREATMENT

A.S. Pryadko^{1, 2}, P.N. Romashchenko¹, R.R. Sedletsky², A.K. Aliev¹, V.M. Yaraliev¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Presented herein is a rational program of prevention, diagnosis, and the surgical treatment of patients with the unintentional bile duct injuries. Examination results and surgical treatment of 1,117 patients, who underwent laparoscopic cholecystectomy for acute and chronic cholecystitis from 2005–2020, were studied. The criteria for inclusion in the study were “difficult” laparoscopic cholecystectomy (181 medical histories) and unintentional bile duct injuries resulting from laparoscopic cholecystectomy (95 patients). Laparoscopic cholecystectomy with a duration of > 60 min was considered “difficult”. A total of 181 (17.7%) medical cases with “difficult” laparoscopic cholecystectomy and 95 patients with unintentional bile duct injuries were selected for this study. Instrumental studies were performed using X-ray contrast techniques such as: percutaneous fistulography, percutaneous-transhepatic, or intraoperative cholangiography, as well as relaparoscopy, ultrasound, endoscopic retrograde, or magnetic resonance cholangiopancreatography. A program approach to assist the patients with cholelithiasis was developed. Program implementation allows timely prevention and diagnosis of the unintentional bile duct injuries with minimal postoperative complications. The identification of the risk factors for “difficult” laparoscopic cholecystectomy indicates the need to comply with the preventive measures to prevent unintentional bile duct injuries and dictates the implementation of the surgical intervention by the most experienced surgeons from the second or third-level medical organizations. The rational option of surgical intervention aimed to eliminate the biliary tract injuries based on the following assessment criteria: general somatic condition of the patient, presence of the infectious complications, damage scale, crossed duct diameter, damage mechanism, and damage to the vessel. The right choice of the surgical intervention ensures a reduction in the number of complications and mortality, and quality of life improvement in patients with the unintentional bile duct injuries.

Keywords: gallstone disease, “difficult” laparoscopic cholecystectomy, complication prediction, bile duct injury, intraoperative cholangiography, chronic cholecystitis, surgical intervention.

To cite this article:

Pryadko AS, Romashchenko PN, Sedletsky RR, Aliev AK, Yaraliev VM. Unintentional bile duct injuries: prevention and treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):47–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79620>

Received: 05.09.2021

Accepted: 19.11.2021

Published: 26.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения больных хроническим панкреатитом (ХП), несмотря на современные технологические возможности, остается весьма актуальной для панкреатологии и хирургии [1, 2]. Заболеваемость ХП остается достаточно высокой — 6–53 человека в год на 100 000 населения [3, 4]. Первичная инвалидизация больных работоспособного возраста достигает 15%, выключая их из активной общественной жизни.

При наличии в сегодняшнем арсенале хирургов ряда оперативных методик на поджелудочной железе (ПЖ) до сих пор не сформированы рациональные подходы к их использованию.

Современные тенденции в хирургии ХП с преимущественным поражением головки ПЖ предполагают выполнение дуоденосохраняющих резекций головки железы, которые обеспечивают адекватный обезболивающий эффект, сохранение нормального пассажа пищевых масс по кишечнику, меньшую травматичность по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией (ПДР) [5–7].

Очевидно, что хирургическое лечение больных ХП вследствие вариабельности клинических форм и морфологических изменений ПЖ, а также их осложнений, не может быть унифицировано. Необходимо использование всего арсенала оперативных вмешательств и применение малоинвазивных методик как в основном варианте лечения, так и в виде этапного пособия.

Цель исследования — разработать рациональную персонализированную программу хирургического лечения больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита, интегрируя современные диагностические и минимально инвазивные технологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу исследования составили 354 больных ХП, находившихся на обследовании и лечении в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской

академии им. С.М. Кирова и хирургическом отделении Ленинградской областной клинической больницы в период с 1994 по 2019 г. Мужчин было 228 (64,4%), женщин — 126 (35,6%) в возрасте от 18 до 82 лет. Средний возраст составил $40,2 \pm 10,6$ лет. Все больные были распределены на клинические группы согласно оптимизированной нами Марсельско-Римской классификации хронического панкреатита [8] (табл.).

Продолжительность заболевания до оперативного вмешательства составляла от 1 года до 20 лет, в среднем — $6,3 \pm 4,2$ года. Сопутствующие заболевания выявлены у 240 (67,8%) больных ХП, из них у 188 (53,1%) пациентов их было от двух до трех. Оценку общесоматического статуса прооперированных больных проводили в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA): I–II класс составили 75,7%, III — 19,5%, IV — 4,8% [9].

Дизайн исследования заключался в ретроспективной оценке результатов обследования и лечения всех обследованных больных ХП. Анализ технических аспектов хирургических вмешательств, как традиционных, так и минимально инвазивных, с оценкой ближайших и отдаленных результатов лечения и качества жизни прооперированных больных позволил аргументировать оптимальную стратегию оказания хирургической помощи больным различными формами ХП.

Дооперационное обследование больных проведено в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического панкреатита (2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что для всех форм ХП основной скрининговой методикой является ультразвуковое исследование (УЗИ). Главной, уточняющей и навигационной методикой диагностики обструктивного хронического панкреатита (ОХП), помимо характерной клинической

Таблица. Распределение больных ХП по клиническим формам заболевания

Table. Distribution of patients with a chronic pancreatitis by clinical forms of the disease

Нозологическая форма ХП	Абс. число	%
Обструктивный:	81	22,9
– с кистообразованием	16	4,5
– без кистообразования	65	18,4
Кальцифицирующий:	119	33,6
– с гипертензией ГПП	40	11,3
– с кистообразованием	33	9,3
– с преимущественным поражением головки ПЖ	46	13,0
Воспалительный:	154	43,5
– воспалительный с кистообразованием	117	33,0
– воспалительный с формированием внутренних свищей	14	4,0
– с преимущественным поражением головки ПЖ	23	6,5

картины, сочетающей проявления симптомов желчно-каменной болезни (ЖКБ), холедохолитиаза и признаков панкреатических проявлений, является магнитно-резонансная томография (МРТ). При обследовании больных ОХП, обусловленным холедохолитиазом, чувствительность УЗИ составила 71%; сочетание УЗИ + компьютерная томография (КТ) — 74,2%; УЗИ + КТ + магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) — 100%, которые позволили установить диагноз и выбрать оптимальный минимально инвазивный вариант лечения.

Для кальцифицирующего хронического панкреатита (КХП) наиболее информативной методикой обследования явилась КТ, позволяющая выявить топическую характеристику изменений ПЖ, определить локализацию кист и связь их с главным панкреатическим протоком (ГПП), дифференцировать ХП и рак головки ПЖ (чувствительность 98,6%). КТ явилась основной методикой обследования больных КХП и воспалительного хронического панкреатита (ВХП) с кистами, с преимущественным поражением головки ПЖ, ВХП с внутренними свищами. Определено, что выполнение МРТ оправдано при кистозной форме ВХП при кистах не более 5 см, в случаях необходимости дифференциальной диагностики с кистозной опухолью или определения связи с ГПП.

Основой дифференциальной диагностики ХП с преимущественным поражением головки ПЖ или ее злокачественным поражением является применение КТ, МРТ и эндоскопического УЗИ, а также их сочетания. Использование всего арсенала средств диагностики позволило

установить диагноз ХП у 98,6% больных, определить его форму и исключить опухоль головки ПЖ.

На основании анализа клинко-инструментальных проявлений, в соответствии с предложенной классификацией ХП, нами разработан модифицированный диагностический алгоритм больных ХП (рис.).

В лечении больных ОХП приоритетными являются лапароскопические и эндоскопические методики, направленные на адекватное дренирование ГПП и желчного протока. Устранение препятствия оттоку желчного и панкреатического секрета путем эндоскопической папиллосфинктеротомии в изолированном виде ($n = 21$), а также в сочетании с вирсунготомией ($n = 6$) и стентированием желчного или панкреатического протока ($n = 13$), лапароскопической холецистэктомией ($n = 15$), направленные на ликвидацию холедохолитиаза, являются основной составляющей успешного лечения и благоприятного прогноза у пациентов, страдающих ОХП. Лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с интраоперационной холедохолитотомией ($n = 5$) или дренированием кист ПЖ ($n = 16$) также эффективны в решении задачи адекватного дренирования желчных протоков и панкреатических кист.

Общее число осложнений после хирургического лечения больных ОХП составило 15 (18,5%) случаев из 81. Применение современных малоинвазивных оперативных вмешательств больным ОХП позволило минимизировать частоту развития хирургических осложнений III–IV класса (по классификации Clavien — Dindo) до 5 (6,2%) случаев и летальности до 1 (1,2%). Предпринятая хирургическая

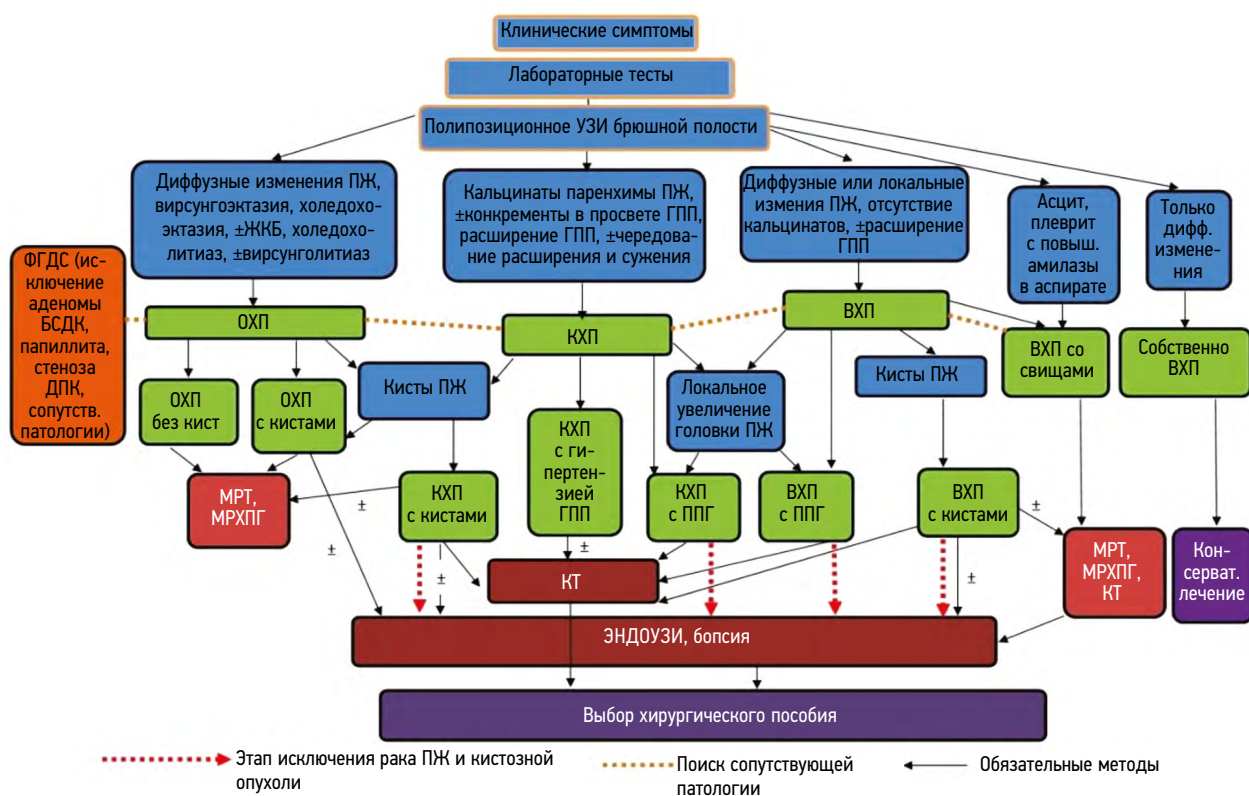


Рис. Алгоритм диагностики основных форм хронического панкреатита

Fig. Algorithm for diagnosing the main forms of chronic

тактика лечения больных ОХП обеспечила в 98,8% случаев адекватную коррекцию патологии желчного и панкреатического протоков, большого сосочка двенадцатиперстной кишки в ближайшем послеоперационном периоде как причину развития данного процесса.

Спектр операций при КХП был разнообразен и зависел как от формы заболевания, так и от выраженности клинических проявлений, при учете соматического состояния пациента. Общее число осложнений после хирургического лечения больных КХП составило 33 (27,7%). Основным оперативным вмешательством у больных КХП с гипертензией панкреатического протока была панкреатикоеюностомия (ПЭА), выполненная всем 40 пациентам. Оперативное вмешательство выполнялось по оригинальной методике (приоритетная справка на изобретение № 2020119241 от 02.06.2020). Послеоперационные осложнения наблюдались у 10 (25%) из 40 больных. При этом хирургические осложнения III–IV класса (по классификации Clavien — Dindo) имели место у 2 (5%) больных. Летальных исходов не было.

Выбор варианта хирургического лечения 33 больных КХП с кистообразованием зависел от размеров кист, локализации, характера содержимого, диаметра ГПП и состояния паренхимы ПЖ. Приоритетными оперативными пособиями были варианты ПЭА в изолированном виде ($n = 4$), в сочетании с наружным дренированием кист либо их резекцией ($n = 14$), осуществленные по разработанной оригинальной методике. В случае расположения кист в головке ПЖ успешно апробирован модифицированный вариант операции Frey, выполненный у 12 пациентов (приоритетная справка на изобретение № 2020119237 от 02.06.2020). Послеоперационные осложнения развились у 10 (30,3%) больных, из них хирургические осложнения III–IV класса — у 5 (15,2%) больных. Летальных исходов не наблюдали.

Выбор хирургического пособия при КХП с преимущественным поражением головки ПЖ предполагал не только коррекцию основного заболевания, но и максимальное устранение его осложнений. В начальной фазе исследования 16 пациентам этой группы выполняли ПЭА. В случае наличия механической желтухи операцию дополняли билиодигестивным анастомозом ($n = 6$). Оптимальным видом оперативного пособия при этой форме КХП, основанной на изученных морфологических изменениях, исходя из степени увеличения головки и местных условий в ходе операции, явились дуоденумсохраняющие резекции головки ПЖ. Мы отдавали предпочтение более простой в техническом плане и быстрой операции Frey. ГПДР выполняли лишь при декомпенсированном стенозе ДПК либо невозможности исключения онкологического процесса в головке ПЖ. Осложнения наблюдали у 13 (28,3%) из 46 прооперированных. Хирургические осложнения III–IV класса отмечены у 8 (17,4%) человек. У 5 больных, в том числе у 2 с фистулами В и С, потребовались повторные оперативные вмешательства. Летальных исходов не наблюдали.

Осложнения после хирургического лечения 154 больных ВХП развились у 57 (37%) пациентов. Согласно классификации Clavien — Dindo, осложнения I и II класса диагностированы у 27 (17,5%) больных, III–IV класса — у 30 (19,5%).

Осложнения I и II класса возникали практически после всех видов вмешательств и были представлены нагноением операционных ран ($n = 16$) и формированием фистулы класса В ($n = 11$), которые разрешились консервативными лечебными мероприятиями. При различных формах ВХП число фистул класса В было неодинаковым. Так, при ВХП с кистами у 5 больных развитие фистулы было прогнозируемо, особенно при наружном их дренировании.

Число больных ВХП с кистообразованием ($n = 117$) явилось наибольшим по числу прооперированных. Пункционные методики были применены у 54 пациентов, однако лишь у 12 из них пункционное лечение привело к полной облитерации кист и то с условием установки чрескожного дренажа. Обычно это были лица с симптомными кистами не более 5 см в диаметре, располагающимися в хвосте ($n = 10$) или теле ПЖ ($n = 2$). Пункционное лечение у 42 пациентов носило этапный характер. Хирургические вмешательства при этой форме ВХП были направлены на устранение кист путем различных вариантов их наружного дренирования ($n = 59$), резекции изолированно или с частью ПЖ ($n = 28$), наложения внутренних соустьев ($n = 30$). Выбор варианта лечения определялся тремя факторами: размерами кист, характером содержимого, связью кисты с ГПП.

При наличии текущего воспаления и доказанной связи полости кисты с ГПП оптимальным вариантом завершения операции считали сочетание наружного дренирования кист и панкреатического протока (выполнено у 10 пациентов, у 5 из которых эта операция носила этапный характер). При локализации кист в хвосте ПЖ у 7 больных выполнена резекция хвоста ПЖ с кистой, еще у 2 больных это же пособие выполнено лапароскопически. При наличии кист и расширении ГПП предпочтительным вариантом лечения считали выполнение резекции головки ПЖ с кистой по типу операции Frey аналогично, как и у пациентов КХП с кистообразованием. Такой вид лечения применен у 12 больных. Резекция кист была успешной у 7 больных (у одного из них — лапароскопически), методика внутреннего эндоскопического цистогастродренирования кист была использована у 8 пациентов. Многообразие подходов к лечению кистозной формы ВХП свидетельствует о трудном выборе оптимального хирургического вмешательства, вариант которого определяется исходя из степени воспалительных изменений на момент пособия, размеров и локализации кист и связи их с ГПП, состояния пациента на момент операции и сопутствующей патологии.

Осложнения у больных ВХП с кистообразованием, несмотря на, казалось бы, простой вид оперативного пособия, развились у 37 (31,6%) из 117 больных

при 3 летальных исходах, связанных с развитием гнойно-септических осложнений. Хирургические осложнения III–IV класса развились у 20 (17,1%) пациентов.

Основной принцип первичной операции у больных ВХП и внутренними свищами — разобщение панкреатического сока с полостями и формирование наружной панкреатикостомы, остановка кровотечения в случае его развития. Дальнейшая тактика этапных вмешательств заключалась в ликвидации панкреатического свища путем ПЭА. Пациенты со свищами представляли наибольшие трудности в лечении в связи с высокой частотой осложнений (отмечены у 13 из 14 больных) и развитием летального исхода у одного из них в результате абдоминального сепсиса. Хирургические осложнения III–IV класса развились у 8 человек.

Операцией выбора у больных ВХП с преимущественным поражением головки ПЖ является ее резекция по Beger ($n = 4$) или Frey ($n = 7$), сочетающие в себе как резекционный, так и дренирующий компоненты хирургического лечения. Первичной операцией по купированию механической желтухи, которая выявлена у 12 больных, была либо лапароскопическая холецистостомия ($n = 6$), либо эндоскопическое трансдуоденальное стентирование желчных протоков ($n = 6$). При обнаружении выраженного воспалительного процесса в головке ПЖ в ходе операции считали целесообразным выполнение первым этапом наружного дренирования ГПП ($n = 4$), что позволило обеспечить функциональный покой для ПЖ, снять воспаление и уменьшить болевой синдром, выполнить последующую этапную операцию в более выгодных условиях. Показаниями к выполнению ГПДР у 4 больных считали невозможность исключения рака ПЖ ($n = 2$) или сочетание ХП с дуоденальной непроходимостью ($n = 2$). Лапароскопический вариант пилоросохраняющей ПДР выполнен 2 пациентам.

Осложнения после операции у больных ВХП с преимущественным поражением головки ПЖ развились у 7 из 23 пациентов при отсутствии летальных исходов. Хирургические осложнения III–IV класса отмечены у двух больных в виде панкреатических фистул класса В и С, которые разрешились после повторных оперативных пособий. В целом общий процент осложнений после хирургических, эндоскопических и чрескожных вмешательств у всех больных ХП достаточно велик и составил 29,7% (105 из 354 прооперированных), а общая летальность — 5 (1,4%) случаев. При различных формах ХП и с течением времени распределение хороших, удовлетворительных и неудовлетворительных результатов лечения существенно отличается, а также отличаются причины ухудшения отдаленных результатов.

При ОХП неудовлетворительные результаты у 6 (8%) больных проявлялись в течение первых 3 лет. Причинами стали резидуальный холедохолитиаз ($n = 1$), рестеноз в зоне БСДК ($n = 2$), нарушение пищевого режима, прием алкоголя ($n = 3$). Установлено, что за время наблюдения количество неудовлетворительных результатов

остается стабильным с течением времени. Связано это с тем, что выявленные негативные последствия течения ОХП в первые 3 года в виде резидуального холедохолитиаза или рестеноза БСДК устраняли корригирующими операциями, а доля пациентов с алкогольным анамнезом среди больных ОХП была минимальной.

В первые 3 года количество хороших и удовлетворительных результатов у больных КХП достигло 85,4%. К 10 годам их доля снизилась до 62,5% и остается приблизительно на этом уровне более 10 лет (59,5%). Неудовлетворительные результаты в первые 3 года отмечены у 14 (14,6%) из 96 наблюдаемых больных. Негативные результаты были связаны с сохраняющимся болевым синдромом и прогрессированием нарушений углеводного обмена на фоне несоблюдения послеоперационных рекомендаций, злоупотребления алкоголем, прогрессирования ХП, возврата механической желтухи, холангита, развития рака ПЖ, неверного выбора первичной операции. Корригирующие оперативные вмешательства потребовались в 11 случаях.

В сроки от 3 до 10 лет негативные результаты наблюдались у 27 (37,5%) больных из 72. Только 4 пациентам потребовались повторные оперативные вмешательства. Все неудовлетворительные результаты свыше 10 лет у 15 (40,5%) из 37 наблюдаемых больных были связаны с прогрессированием панкреатита и, соответственно, возвратом болевого синдрома ($n = 7$), экзокринных ($n = 6$) и эндокринных ($n = 6$) нарушений при несоблюдении больными рекомендаций по ограничению приема алкоголя ($n = 14$), рака ПЖ ($n = 2$).

При оценке отдаленных результатов при различных вариантах течения КХП, установлено, что хорошие и удовлетворительные результаты достигнуты у 84,6% больных, страдающих гипертензией ГПП. В первые 3 года у больных КХП с кистообразованием в 76,9% случаев достигнуты хорошие и удовлетворительные результаты, от 3 до 10 лет — в 60% случаев и свыше 10 лет — в 54,5% случаев. Мы связываем эту тенденцию с прогрессированием ХП и рецидивом болевого синдрома. Хорошие и удовлетворительные результаты у больных с преимущественным поражением головки ПЖ наблюдали лишь в половине случаев.

Наибольшая доля повторных вмешательств была отмечена у 10 (26,3%) из 38 больных КХП с преимущественным поражением головки ПЖ. Основной причиной повторных операций была развившаяся механическая желтуха после различных вмешательств ($n = 9$) и стеноз ДПК ($n = 1$).

В первые 3 года после операции у больных ВХП хорошие и удовлетворительные результаты наблюдались у 72 (79,1%) из 91 больного. В сроки от 3 до 10 лет хорошие и удовлетворительные результаты составили 52,9%, а свыше 10 лет — 42,9%. Малая доля хороших и удовлетворительных результатов обусловлена прежде всего особенностью течения ВХП как процесса с постоянным присутствием активного воспалительного процесса в ткани ПЖ,

что порождает частые эпизоды клинических обострений. Другими причинами являются значительно меньшая доля возможности выполнения у таких больных корригирующих вмешательств и максимальная из всех групп частота алкоголизации как до, так и после операции.

Неудовлетворительные результаты в первые 3 года наблюдались у 19 (20,9%) больных из 91. Рецидив кист предопределил негативный результат у 13 больных, деструктивный панкреатит — у 3, кровотечение — у 2, рак ПЖ развился у 1 пациента. Рецидив болевого синдрома наблюдали у всех 19 больных, которые не выполнили рекомендации по пищевому поведению и продолжали употребление алкоголя ($n = 16$), что вызвало усугубление признаков эндокринной или экзокринной недостаточности ($n = 11$). Повторные операции потребовались 18 больным. В сроки от 3 до 10 лет число негативных результатов составило 47% (32 из 68 наблюдаемых больных). Повторно прооперированы 12 больных. Спустя 10 лет число неудовлетворительных результатов было максимально и составило 57,1% (16 из 28 больных). Повторные операции выполнены у 30 (33%) из 91 наблюдаемого больного.

Больные ВХП с кистами повторно оперировались наиболее часто. Причинами повторных операций являлись рецидивы кистозных образований после выполненных ранее пособий. Высокая частота рецидивов связана с характером течения этой формы ХП (как череда постоянных обострений и очагов деструкции различных зон ПЖ). Все больные, прооперированные повторно, имели алкогольную природу ХП. В течение первых 3 лет после операции рецидивы кист возникали у 13 больных, в сроки от 3 до 10 лет — у 8 больных. При выборе варианта хирургического лечения предпочтения отдавали малоинвазивным вмешательствам.

Отдаленные результаты лечения ВХП с внутренними свищами оценены у 8 из 14 больных. Только у 2 больных, которым выполнена эмболизация селезеночной артерии, не было болевого синдрома и жалоб. Из 23 пациентов, страдающих ВХП с преимущественным поражением головки ПЖ, отдаленные результаты оценены у 18 (78,2%). Рак головки ПЖ развился в сроки от 2 до 15 лет у 3 пациентов и во всех случаях стал причиной летального исхода.

Установлено, что после выполненных резекций головки ПЖ по Вебер и Frey у всех больных наблюдался обезболивающий эффект, хорошие и удовлетворительные отдаленные результаты. Общее число неудовлетворительных результатов как в ранние, так и более поздние сроки у больных ВХП достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных, страдающих ОХП и КХП. Число хороших результатов при ВХП также минимально в сравнении с другими формами ХП ($p < 0,05$) во все сроки наблюдений, а к 10 годам не превышает 14,3%. Рак ПЖ развился в разные сроки наблюдения у 5 пациентов, страдающих КХП, и 3, страдающих ВХП, что составило 4% от всех наблюдаемых больных.

Таким образом, выбор оперативного пособия у больных ХП зависит прежде всего от формы и варианта течения заболевания. Основными критериями для выбора варианта хирургического пособия должны служить состояние протоковой системы ПЖ, степень и характер изменений ее паренхимы, наличие кистозного или воспалительного компонента на момент принятия решения об операции. Важные корректировки в выборе этапности оперативных вмешательств вносит наличие у пациентов механической желтухи, портальной гипертензии, декомпенсированного стеноза ДПК, сопутствующей соматической патологии. Выделение нами подгрупп больных при основных формах ХП, согласно модифицированной классификации ХП, позволяет определить объем, вид и доступ оперативного вмешательства для каждого конкретного больного.

ВЫВОДЫ

1. Основой хирургического лечения больных ОХП является устранение обструкции БСДК, терминального отдела холедоха, панкреатического протока путем предпочтительного использования эндоскопических методик.

2. Основным оперативным вмешательством у пациентов, страдающих КХП с протоковой гипертензией, является панкреатикоеюноанастомоз.

3. Выбор варианта оперативного вмешательства у больных ВХП и КХП с кистообразованием индивидуален и зависит от формы заболевания, размера кист, их локализации и содержимого, связи с протоковой системой ПЖ. Наилучшие ближайшие и отдаленные результаты лечения у этой категории пациентов обеспечивают вмешательства, сочетающие устранение кисты путем ее резекции или дренирования с панкреатикоеюностомией, приводящие к максимальному обезболиванию и минимальному числу хирургических осложнений.

4. Выполнение модифицированного варианта операции Frey целесообразно при локализации кист в головке ПЖ. Применение двухэтапной тактики лечения оптимально у больных ВХП с кистообразованием: выполнение на первом этапе минимального объема вмешательства, направленного на наружное дренирование кисты или панкреатического протока для разрешения воспалительного компонента и обеспечения функционального покоя ПЖ, на втором — проведение максимально корригирующего оперативного вмешательства.

5. Больным ВХП и КХП с преимущественным поражением головки ПЖ обосновано выполнение ее резекции с сохранением ДПК по методике Frey. Выбор оперативного пособия в пользу операции Вебер оправдан при портальной гипертензии, обусловленной сдавлением воротной вены фиброзными тканями в зоне перешейка ПЖ.

6. Выполнение ГПДР при ХП должно быть ограничено декомпенсированным стенозом ДПК на уровне головки ПЖ и невозможностью исключения в ходе оперативного пособия рака ПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревিশвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишневский В.А., и др. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 9. С. 5–14. DOI: 10.17116/hirurgia20180915
2. Rahman A., O'Connor D.B., Gather F., et al. Clinical classification and severity scoring systems in chronic pancreatitis: a systematic review // Dig Surg. 2020. Vol. 37, No. 3. P. 181–191. DOI: 10.1159/000501429
3. Прядко А.С., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Выбор варианта хирургического лечения хронического панкреатита с учетом морфологических изменений в поджелудочной железе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. Т. 173, № 3. С. 38–48. DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-3-38-48
4. Гальперин Э.И. Хронический панкреатит // Анналы хирургической гепатологии. 2009. Т. 14, № 3. С. 92–110.
5. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., Петрик С.В., и др. Двухэтапное лечение осложненного хронического панкреатита // Детская медицина Северо-Запада. 2018. Т. 7, № 1. С. 169.
6. Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., и др. Лапароскопические операции на поджелудочной железе: 11-летний опыт специ-

- ализированного центра // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 6. С. 640–647. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-466-640-647
7. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis evidence-based report on diagnostic guidelines // Journal of Pancreas. 2014. Vol. 43, No. 8. P. 1143–1162. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237
8. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy. Würzburg: Springer-Verlag, 2008.
9. Гриневич В.Б., Майстренко Н.А., Прядко А.С., и др. Проблема хронического панкреатита с позиций терапевта и хирурга // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 2. С. 35–55.
10. Ромащенко П.Н., Прядко А.С., Бойко И.Ю., и др. Хронический панкреатит. Терминология, классификация, алгоритм обследования и стратегия хирургического лечения // Клиническая эндоскопия. 2018. № 1(52). С. 40–48.
11. William D., Owens M.D. American Society of anesthesiologist's physical status classification system is not a risk classification system // Anesthesiology. 2001. Vol. 94, No. 2. P. 378. DOI: 10.1097/00000542-200102000-00042

REFERENCES

1. Revishvili AS, Kriger AG, Vishnevskij VA, et al. Current issues in pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;9: 5–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20180915
2. Rahman A, O'Connor DB, Gather F, et al. Clinical classification and severity scoring systems in chronic pancreatitis: a systematic review. *Dig Surg*. 2020;37(3):181–191. DOI: 10.1159/000501429
3. Pryadko AS, Majstrenko NA, Romashchenko PN. Variants of choice of surgical treatment of chronic pancreatitis in consideration of morphological changes in the pancreas. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014;173(3):38–48. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-3-38-48
4. Gal'perin EI. Chronic pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2009;14(3):92–110. (In Russ.).
5. Kohanenko NY, Artem'eva NN, Petrik SV, et al. Dvuhetapnoe lechenie oslozhnennogo hronicheskogo pankreatita. *Detskaya medicina Severo-Zapada*. 2018;7(1):169. (In Russ.).
6. Hat'kov IE, Cvirkun VV, Izrailov RE, et al. Laparoscopic interventions in the pancreas: an 11-year experience of a specialized

- center. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(6):640–647. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-466-640-647
7. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis evidence-based report on diagnostic guidelines. *Journal of Pancreas*. 2014;43(8):1143–1162. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237
8. Beger HG, Matsuno S, Cameron JL. *Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy*. Würzburg: Springer-Verlag; 2008.
9. Grinevich VB, Majstrenko NA, Pryadko AS, et al. The problem of chronic pancreatitis from points of view therapist and surgeon. *Medical Academic Journal*. 2012;12(2):35–55. (In Russ.).
10. Romashchenko PN, Pryadko AS, Bojko IYU, et al. Hronicheskij pankreatit. Terminologiya, klassifikaciya, algoritm obsledovaniya i strategiya hirurgicheskogo lecheniya *Klinicheskaya endoskopiya*. 2018;1(52):40–48. (In Russ.).
11. William D, Owens MD. American Society of anesthesiologist's physical status classification system is not a risk classification system. *Anesthesiology*. 2001;94(2):378. DOI: 10.1097/00000542-200102000-00042

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Станиславович Прядко**, кандидат медицинских наук; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704; SPIN-код: 2684-3990

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Ростислав Ростиславович Седлецкий, заведующий онкологическим отделением; e-mail: sedleckii@mail.ru

Арсен Камильевич Алиев, кандидат медицинских наук; e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804; SPIN-код: 1259-3231

Вагиф Максимович Яралиев, начальник отделения гнойной хирургии; e-mail: vag.1991@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0966-0083; SPIN-код: 5530-3033

AUTHORS INFO

***Andrey S. Pryadko**, candidate of medical sciences; e-mail: pradko66@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7848-6704; SPIN code: 2684-3990

Pavel N/ Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Rostislav R. Sedletsky, head of oncology department; e-mail: sedletsky@mail.ru

Arsen K. Aliev, candidate of medical sciences; e-mail: arsik-0587@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-8804; SPIN code: 1259-3231

Vagif M. Yaraliev, head of the department of purulent surgery; e-mail: vag.1991@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0966-0083; SPIN code: 5530-3033

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-002.772:616.155.194:577.175.5

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

Научная статья

ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.Т. Сахин¹, Е.В. Крюков², М.А. Григорьев⁴, С.П. Казаков³, А.В. Сотников², А.В. Гордиенко², Д.В. Носович², О.А. Рукавицын³

¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого МО РФ, Красногорск, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва, Россия

⁴ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследованы особенности секреции эритропоэтина у пациентов, страдающих ревматической патологией и анемией хронических заболеваний в сравнении с пациентами, страдающими железодефицитной анемией, а также взаимосвязь между эритропоэтином, гепцидином, провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Обследованы 126 пациентов, страдающих ревматической патологией, из них 34 мужчины в возрасте 36–55 лет и 92 женщины в возрасте 38–60 лет. При этом 104 (82,5%) пациента страдали анемией, 22 (17,5%) пациента ее не имели. Пациенты, страдающие анемией, в зависимости от ведущего патогенетического фактора были разделены на три группы: 1-я группа — больные, страдающие анемией хронических заболеваний; 2-я группа — больные, страдающие сочетанием анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии; 3-я группа — больные, страдающие железодефицитной анемией. У пациентов, страдающих анемией хронических заболеваний, выявлена максимальная концентрация интерлейкина-6, гепцидина и минимальная концентрация эритропоэтина в сравнении с пациентами, страдающими железодефицитной анемией, и пациентами, страдающими анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией ($p < 0,05$). Максимальная концентрация эритропоэтина установлена у пациентов, страдающих железодефицитной анемией. В отношении концентраций интерлейкина-10 и интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , интерферона- γ не выявлено различий в исследуемых группах. Выявлена прямая корреляционная связь между эритропоэтином и эритроцитами ($r = 0,57$), гемоглобином ($r = 0,41$), гепцидином ($r = 0,65$). Установлена сильная отрицательная корреляционная связь между эритропоэтином и интерлейкином-6 ($r = -0,75$), и слабая взаимосвязь с интерфероном- γ , фактором некроза опухоли α , интерлейкином-10 и интерлейкином-1 β ($r < 0,3$). Таким образом, для пациентов ревматического профиля следует выделить специфический молекулярный профиль, приводящий к развитию анемии хронических заболеваний, который заключается в повышенных концентрациях гепцидина и интерлейкина-6 в совокупности с недостаточной секрецией эритропоэтина. Найденные изменения укладываются в структуру предложенного нами ранее рабочего варианта классификации анемии хронических заболеваний (с преимущественным дефицитом железа, с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, с недостаточной продукцией эритропоэтина). Выделение ведущего фактора развития анемии хронических заболеваний в дальнейшем позволит более оптимально подходить к ее коррекции в том числе и препаратами таргетной терапии.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний; больные, страдающие ревматической патологией; воспаление; гепцидин; железодефицитная анемия; интерлейкин-6; С-реактивный белок; эритропоэтин.

Как цитировать:

Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Носович Д.В., Рукавицын О.А. Значение эритропоэтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

Scientific article

THE VALUE OF ERYTHROPOIETIN IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA OF CHRONIC DISEASES IN THE RHEUMATIC PATIENTS

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², M.A. Grigoriev⁴, S.P. Kazakov³, A.V. Sotnikov², A.V. Gordienko², D.V. Nosovich², O.A. Rukavitsyn³

¹ 3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ Main Military Hospital named after N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The features of erythropoietin secretion in patients with a rheumatic pathology and anemia of the chronic diseases in comparison with patients having iron deficiency anemia, as well as the relationship between erythropoietin, hepcidin, proinflammatory, and antiinflammatory cytokines, have been investigated. 126 patients suffering from the rheumatic pathology were examined, including 34 men aged 36–55 years and 92 women aged 38–60 years. At the same time, 104 (82.5%) patients suffered from anemia, 22 (17.5%) patients did not have it. Patients suffering from anemia, depending on the leading pathogenetic factor, were divided into three groups such as: the 1st group — patients suffering from anemia of chronic diseases; 2nd group—patients suffering from a combination of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia; 3rd group—patients suffering from iron deficiency anemia. In patients suffering from anemia of chronic diseases, the maximum concentration of interleukin-6, hepcidin, and the minimum concentration of erythropoietin were detected in comparison with the patients suffering from iron deficiency anemia and patients suffering from anemia of chronic diseases, and iron deficiency anemia ($p < 0.05$). The maximum concentration of the erythropoietin has been established in patients suffering from iron deficiency anemia. About the concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interferon- γ , no differences were found in the study groups. A direct correlation was found between the erythropoietin and erythrocytes ($r = 0.57$), hemoglobin ($r = 0.41$), hepcidin ($r = 0.65$). There was a strong negative correlation between the erythropoietin and interleukin-6 ($r = -0.75$), and a weak relationship with interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, and interleukin-1 β ($r < 0.3$). Thus, for patients with a rheumatic profile, a specific molecular profile should be identified, leading to the development of anemia of the chronic diseases, which consists in increased concentrations of hepcidin and interleukin-6 in combination with the insufficient secretion of erythropoietin. The found changes fit into the structure of the previously proposed working version of the classification of anemia of chronic diseases (with a predominant iron deficiency, with disturbances in the regulatory mechanisms of the erythropoiesis, with an insufficient production of erythropoietin). Isolation of the leading factor in the development of anemia of chronic diseases in the future will allow for a more optimal approach to its correction, including with the targeted therapy drugs.

Keywords: anemia of chronic diseases; patients suffering from rheumatic pathology; inflammation; hepcidin; iron deficiency anemia; interleukin-6; C-reactive protein; erythropoietin.

To cite this article:

Sakhin VT, Kryukov EV, Grigoriev MA, Kazakov SP, Sotnikov AV, Gordienko AV, Nosovich DV, Rukavitsyn OA. The value of erythropoietin in the pathogenesis of anemia of chronic diseases in the rheumatic patients. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

Received: 14.06.2021

Accepted: 23.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) — самая частая анемия у госпитализированных пациентов [1], а по общей распространенности в человеческой популяции уступает только железодефицитной анемии [2, 3]. Распространенность анемии варьирует при различных ревматических заболеваниях, что обусловлено особенностями патогенеза и терапевтических подходов, полиморфизмом генов, вовлеченных в иммунную регуляцию, эритропоэза и обмена железа, наличием ассоциированных клинических состояний, а также возрастом и половой предрасположенностью к каждому заболеванию [4]. У пациентов, страдающих ревматической патологией, развивающаяся АХЗ может считаться одним из классических вариантов и является одним из самых распространенных внесуставных осложнений основного заболевания [3, 5]. У этой категории больных доказана взаимосвязь АХЗ с увеличением летальности, уменьшением когнитивных функций, снижением физической активности [5], а также прогрессированием повреждения суставов [6].

Патогенез АХЗ у ревматических больных сложен и может включать в себя такие компоненты, как нарушения обмена железа, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточный эритропоэз, влияние провоспалительных цитокинов и регулятора обмена железа — гепцидина [7–9]. Также выполнены исследования, в которых показано значение уменьшения синтеза и снижения биологической активности эритропоэтина в развитии АХЗ. Подобные изменения объясняются как возможным влиянием провоспалительных цитокинов на синтез матричной рибонуклеиновой кислоты эритропоэтина [1], так и снижением чувствительности клеточных рецепторов к эритропоэтину [10]. Однако некоторые авторы отмечают, что ингибирующее влияние цитокинов на синтез эритропоэтина не всегда наблюдается при АХЗ у ревматических больных [11]. Также спорным остается наличие взаимосвязи между эритропоэтином и другими факторами риска развития АХЗ у ревматических больных, например гепцидином. Таким образом, уточнение влияния эритропоэтина на развитие АХЗ остается актуальной клинической проблемой, особенно с точки зрения подбора адекватной патогенетической терапии для коррекции низких концентраций гемоглобина.

Цель исследования — изучить особенности секреции эритропоэтина у пациентов, страдающих ревматической патологией и АХЗ, в сравнении с пациентами, страдающими железодефицитной анемией (ЖДА). Исследовать взаимосвязь между эритропоэтином, гепцидином, провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 126 пациентов, страдающих ревматической патологией, которые проходили обследование

и лечение в 1586-м Военном клиническом госпитале Минобороны России с 2017 по 2019 г., из них 34 мужчины в возрасте 36–55 лет и 92 женщины в возрасте 38–60 лет. В исследуемые группы включили 104 (82,5%) пациента, страдающих анемией, в контрольную группу (КГ) — 22 (17,5%) пациента без анемии. Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (у мужчин число эритроцитов < 4 млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л, у женщин число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л).

Пациенты, страдающие анемией, в зависимости от ведущего патогенетического фактора были разделены на 3 группы: 1-я группа — АХЗ (коэффициент насыщения трансферрина — КНТ > 16%, ферритин ≥ 100 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) ≥ 10 мг/л), 2-я группа — АХЗ + ЖДА (КНТ < 16%, ферритин < 100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л), 3-я группа — ЖДА (КНТ < 16%, ферритин < 30 нг/мл, СРБ < 10 мг/л). Разделение на группы больных, страдающих анемией, проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen и Worwood [12, 13]. Возраст пациентов их количество в каждой группе, соотношение по полу, нозологии и активности заболевания представлены в таблице 1.

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Определение концентраций ферритина (референтные значения — 20–250 мкг/л), высоко чувствительного С-реактивного протеина (СРБ, референтные значения — 0–35 мг/л), КНТ (феррозиновым способом), вычисляемого по формуле: сывороточное железо, деленное на общую железосвязывающую способность сыворотки — ОЖСС (референтные значения — 20–50%) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus Au 480 фирмы Beckman Coulter (Соединенные Штаты Америки — США) в соответствии с инструкцией.

Исследование концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, ИЛ-1 β , интерферона-гамма (ИФН- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) выполнялось с помощью иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре «Charity», производства «Пробанаучприбор» (Россия). Концентрация эритропоэтина определялась на анализаторе ACCESS фирмы BeckmanCoulter (США). Все измерения выполнялись согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал ($LQ-UQ$). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Различия считали

Table 1. Clinical and demographic indicators of patients examined, $M \pm m$ **Table 1.** Clinical and demographic indicators of patients examined, $M \pm m$

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	КГ
1. Ревматоидный артрит:				
– м/ж, n	5/17	18/18	2/12	3/4
– возраст, лет	$55,9 \pm 5,44$	$51,6 \pm 3,6$	$44,4 \pm 4,1$	$53,5 \pm 2,74$
– DAS-28, балл	$4,52 \pm 0,72$	$5,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,2$
– ФНС, балл	$2,5 \pm 0,16$	$2,5 \pm 0,24$	$2,3 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$
– активность, балл	$2,27 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2$	$2 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,1$
2. Псориатический артрит:				
– м/ж, n	0/3	1/2	0/6	2/4
– возраст, лет	$51,5 \pm 0,5$	$56,5 \pm 10,5$	$63 \pm 5,6$	$46,3 \pm 4,65$
– DAS-28, балл	$5,4 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,1$
– ФНС, балл	$2,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,24$
– активность, балл	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,24$
3. Болезнь Шегрена:				
– м/ж, n	0	3/3	5/5	4/4
– возраст, лет		$25,5 \pm 0,5$	32 ± 3	$53,2 \pm 1,65$
– активность, балл		$2,25 \pm 0,25$	$1,25 \pm 0,25$	$1,25 \pm 0,25$
4. Анкилозирующий спондилит:				
– м/ж, n	6/3	5/5	6/6	4/1
– возраст, лет	$44,6 \pm 11,1$	39 ± 6	30 ± 2	$43,5 \pm 3,27$
– BASDAI, балл	$6,6 \pm 0,76$	$5,3 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,5$	$4,92 \pm 0,73$
– ФНС, балл	$2,66 \pm 0,33$	$2,5 \pm 0,5$	$2 \pm 0,3$	$2,25 \pm 0,25$
– активность, балл	$2,66 \pm 0,33$	$2,5 \pm 0,5$	$1,75 \pm 0,4$	$2,25 \pm 0,25$
5. Болезнь Стилла взрослых:				
– м/ж, n	2/2	0	1/1	0
– возраст, лет	$25,5 \pm 2,5$		38	
– активность, балл	$2,5 \pm 0,5$		2	
6. Системный васкулит:				
– м/ж, n	5/4	0	2/2	0
– возраст	$48,4 \pm 19,4$		$37,9 \pm 3$	
– активность	$2,5 \pm 0,28$		$1,5 \pm 0,5$	

Примечание: DAS-28 — Disease Activity Score-28; ФНС — функциональная недостаточность суставов; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, страдающих анемией, в сравнении с КГ выявлены более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — MCH), среднего объема эритроцита (mean corpuscular volume — MCV),

$p < 0,05$. У пациентов 1-й группы выявлена максимальная концентрация ИЛ-6 в сравнении с пациентами 2-й, 3-й и контрольной групп ($p < 0,05$). В отношении ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α , ИНФ- γ межгрупповых различий не выявлено. Кроме того, у пациентов 1-й группы наблюдались более высокие концентрации гепцидина и ферритина в сравнении с остальными группами ($p < 0,05$). У пациентов 2-й и 3-й групп концентрации гепцидина и ферритина не отличались от КГ. Концентрация СРБ была также самая высокая у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами остальных групп ($p < 0,05$) (табл. 2).

Концентрация эритропоэтина во всех группах пациентов, страдающих анемией, выше, чем в КГ. У больных 1-й группы концентрация эритропоэтина ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($p = 0,03$). При этом максимальная концентрация эритропоэтина выявлена у больных 3-й группы.

Выявлена средняя прямая корреляционная связь между эритропоэтином и эритроцитами ($r = 0,57$),

гемоглобином ($r = 0,41$), гепцидином ($r = 0,65$), слабая с ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10. При этом между эритропоэтином и ИЛ-6 установлена сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,75$), и слабая с ИНФ- γ ($r = -0,13$), а также слабая положительная корреляционная связь с ФНО- α ($r = 0,15$), ИЛ-1 β ($r = 0,09$), ИЛ-10 ($r = 0,19$) (табл. 3).

В целом установлено, что у пациентов, страдающих ревматической патологией, может встречаться АХЗ, ЖДА и их сочетание. Важно понимать, что не всегда представляется возможным провести дифференциальную диагностику АХЗ от ЖДА по эритроцитарным индексам клинического анализа крови. Нами не получено

статистически значимых различий значений MCV и MCH у больных 1-й и 3-й групп. В выполненных ранее исследованиях [3, 14] отмечается сложный и многокомпонентный генез АХЗ. В условиях развивающейся на фоне низкой концентрации гемоглобина гипоксии важным компенсаторным фактором должна служить усиленная секреция эндогенного эритропоэтина. Выявленные корреляционные связи эритропоэтина с гемоглобином ($r = 0,41$) и эритроцитами ($r = 0,57$) подтверждают значение этого гормона в генезе АХЗ у ревматических больных. Показана стимуляция синтеза эритропоэтина на фоне тяжелой ЖДА с одновременным подавлением

Таблица 2. Показатели клинического и биохимического анализов крови обследуемых пациентов, $M (LQ-UQ)$

Table 2. Indicators of clinical and biochemical blood tests of the examined patients $M (LQ-UQ)$

Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	КГ	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8 (3,6–4,1)	4,2 (3,9–4,4)	4,4 (4,1–4,6)	4,6 (4,3–4,9)	1 = 0,0001 2 = 0,01 3 = 0,04
Гемоглобин, г/л	104,2 (99–114)	101,2 (101–117)	109 (106–114)	141,4 (133–147)	1 = 0,0001 2 = 0,0001 3 = 0,0001
НСТ, %	32,5 (31,9–34,4)	34,2 (31,8–37)	34,6 (33,2–35,3)	43,3 (40–45,3)	1 = 0,0001 2 = 0,0001 3 = 0,0001
MCV, фл	83 (78,9–87,7)	81,7 (77–86)	76,8 (75,8–80,2)	92,5 (93–96)	1 = 0,007 2 = 0,003 3 = 0,001
MCH, пг	24,9 (23,2–27,2)	24,7 (20,1–8,6)	24,7 (23,4–25,6)	32,3 (31,6–33)	1 = 0,002 2 = 0,003 3 = 0,0008
Гепцидин, нг/мл	504,9 (23,5–916,5)	215,7 (8–51,8)	3,4 (1–4)	232 (0,0–858)	1 = 0,03 2 > 0,05 3 > 0,05
ИЛ-6, пг/мл	35,8 (2,1–41,1)	16,2 (1,5–17,5)	4,7 (1,5–2,5)	2,7 (1,5–3)	1 = 0,006 2,3 > 0,05
Эритропоэтин, Ед/мл	15,5 (11,3–20,5)	21,4 (17,4–25,4)	28,1 (14,5–36,7)	9,5 (7,5–12)	1 = 0,008 2 = 0,0004 3 = 0,0001
Ферритин, мкг/л	292,7 (146,1–335,1)	59 (12–92,3)	14 (6,2–15,1)	78,5 (36–90,7)	1 = 0,0001 2 > 0,05 3 > 0,05
СРБ, мг/л	59,4 (10,9–100,2)	36,2 (11,7–48,9)	7,7 (1,7–8,6)	4,6 (1,2–5,8)	1 = 0,00001 2 < 0,05 3 > 0,05

Примечание: 1, 2, 3 — различия между КГ и 1-й, 2-й и 3-й группами соответственно.

Таблица 3. Корреляционные связи между эритропоэтином, эритроцитами, гемоглобином, цитокинами и гепцидином (r Спирмена)

Table 3. Correlation relationships between erythropoietin, erythrocytes, hemoglobin, cytokines, and hepcidin (Spearman's r)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	ИЛ-6	ИНФ- γ	ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-10	Гепцидин
Эритропоэтин	0,57	0,41	-0,75	-0,13	0,15	0,09	0,19	0,65

Примечание: все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы, $p < 0,05$.

секреции гепцидина [15]. По результатам нашего исследования в 3-й группе пациентов установлена максимальная концентрация эритропоэтина и низкая концентрация гепцидина. Тогда как в 1-й группе больных выявлена самая низкая концентрация эритропоэтина и максимальная концентрация гепцидина в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп. Заметим, что у всех пациентов, страдающих ревматической патологией, развивалась преимущественно анемия легкой степени. Вместе с тем у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 3-й группы отмечается недостаточная секреция эритропоэтина при сопоставимой тяжести анемии. Причиной такого несоответствия может являться увеличенная продукция провоспалительных цитокинов. В некоторых клинических исследованиях [3, 16] отмечается отрицательное влияние гиперпродукции цитокинов на синтез эритропоэтина и его биологическую активность. Отсутствие корреляционной взаимосвязи у больных 1-й группы между концентрациями ИЛ-1, ФНО- α , и ИНФ- γ и эритропоэтином, вероятно, обусловлено как низкими концентрациями этих цитокинов, не отличающимися от контрольной группы, так и особенностями их возможного влияния на эритропоэтин. В нескольких экспериментальных исследованиях [17, 18] в условиях *in vitro* показано негативное влияние ИЛ-1 и ФНО- α на синтез эритропоэтина посредством ингибирования его факторов транскрипции GATA-2 и HNF4. В отношении ИНФ- γ показано его негативное влияние на экспрессию рецепторов эритропоэтина на клеточных мембранах клеток эритроидных предшественников и не установлено его действие на синтез самого эритропоэтина [19]. В то же время нами показано наличие сильной отрицательной связи между ИЛ-6 и эритропоэтином ($r = -0,75$). Это свидетельствует о негативном влиянии ИЛ-6 на синтез или биологическую активность эритропоэтина. Имеются данные о негативном влиянии ИЛ-6 на передачу сигнала на рецепторах эритропоэтина [20].

Отдельного внимания заслуживает обсуждение наличия положительной взаимосвязи между эритропоэтином

и гепцидином ($r = 0,65$). Ранее считалось что эритропоэтин может напрямую регулировать синтез гепцидина [8]. В 2014 г. обнаружен секретируемый созревающими эритроблестами белок Fam132b, член суперсемейства ФНО- α , который в дальнейшем получил название эритроферрон. Доказана функция эритроферрона в качестве ингибитора синтеза гепцидина и связующего звена между эритропоэзом и метаболизмом железа [15]. Также установлено, что эритропоэтин напрямую индуцирует синтез эритроферрона в эритроблестах через сигнальный путь JAK/STAT5. В 1-й группе пациентов при нормальных и даже несколько повышенных концентрациях эритропоэтина уменьшается его доступность для тканей и активность. Это негативно влияет на индукцию синтеза по крайней мере нескольких ингибиторов продукции гепцидина, в частности эритроферрона и усугубляет опосредованный гепцидином дефицит железа для эритроидных предшественников, ослабляет через развивающийся порочный круг чувствительность рецепторов эритропоэтина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов ревматического профиля следует выделить специфический молекулярный профиль, приводящий к развитию анемии хронических заболеваний. Он заключается в повышенных концентрациях гепцидина и ИЛ-6 в совокупности с недостаточной секрецией эритропоэтина.

Найденные изменения в обмене железа, синтеза цитокинов и эритропоэтина укладываются в структуру предложенного нами ранее рабочего варианта классификации АХЗ [14]: АХЗ с преимущественным дефицитом железа; АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза; АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Выделение ведущего фактора развития АХЗ в дальнейшем позволит более оптимально подходить к ее коррекции, в том числе и препаратами таргетной терапии [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сахин В.Т. Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
- Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. Москва: Практическая медицина, 2018. 336 с.
- Wiciński M., Liczner G., Cadelski K., et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? // Nutrients. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1784. DOI: 10.3390/nu12061784
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 160 с. DOI: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160
- Sahebari M., Rezaieyazdi Z., Hashemy S.I., et al. Serum hepcidin level and rheumatoid arthritis disease activity // Eur J Rheumatol. 2019. Vol. 6, No. 2. P. 76–80. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.18114
- Möller B., Everts-Graber J., Florentinus S. Low Hemoglobin and Radiographic Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Secondary Analysis from a Phase III Trial // Arthritis Care Res. 2018. Vol. 70, No. 6. P. 861–868. DOI: 10.1002/acr.23427
- Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era // Haematologica. 2020. Vol. 105, No. 2. P. 260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124

8. Cheng Z., Yan M., Lu Y., Pan X.T. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia // *Hematology*. 2020. Vol. 25, No. 1. P. 134–138. DOI: 10.1080/16078454.2020.1738098
9. Wang C.Y., Canali S., Bayer A., et al. Iron, erythropoietin, and inflammation regulate hepcidin in Bmp2-deficient mice, but serum iron fails to induce hepcidin in Bmp6-deficient mice // *Am J Hematol*. 2019. Vol. 94, No. 2. P. 240–248. DOI: 10.1002/ajh.25366
10. Youssef S.R., Hassan E.H., Morad C.S., et al. Erythroferrone Expression in Anemic Rheumatoid Arthritis Patients: Is It Disordered Iron Trafficking or Disease Activity? // *J Inflamm Res*. 2021. Vol. 14. P. 4445–4455. DOI: 10.2147/JIR.S327465
11. Qasim S., Alamgeer., Saleem M., et al. Appraisal of the antiarthritic potential of prazosin via inhibition of proinflammatory cytokine TNF- α : a key player in rheumatoid arthritis // *ACS Omega*. 2021. Vol. 6, No. 3. P. 2379–2388. DOI: 10.1021/acsomega.0c05698
12. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F., et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia // *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63, No. 12. P. 3672–3680. DOI: 10.1002/art.30623
13. Worwood M., May A. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA (eds). *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2011. P. 175–200.
14. Сахин В.Т. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации // Клиническая онкогематология. 2019. Т. 12, № 3. С. 344–349. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
15. Srole D.N., Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: iron homeostasis and beyond // *J Cell Physiol*. 2021. Vol. 236, No. 7. P. 4888–4901. DOI: 10.1002/jcp.30247
16. Ganz T. Anemia of inflammation // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381. P. 1148–1157. DOI: 10.1056/NEJMra1804281
17. Tsiftoglou A.S. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 21–40. DOI: 10.3390/cells10082140
18. Santos-Silva A., Ribeiro S., Reis F., Belo L. Hepcidin in chronic kidney disease anemia // *Vitam Horm*. 2019. Vol. 110. P. 243–264. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.012
19. Lanser L., Fuchs D., Scharnagl H. Anemia of chronic disease in patients with cardiovascular disease // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. P. 666638. DOI: 10.3389/fcvm.2021.666638
20. Staroń R., Van Swelm R.P., Lipiński P., et al. Urinary hepcidin levels in iron-deficient and iron-supplemented piglets correlate with hepcidin hepatic mRNA and serum levels and with body iron status // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 8. P. e0136695. DOI: 10.1371/journal.pone.0136695
21. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. Москва: СИМК, 2017. 228 с.

REFERENCES

1. Sakhin VT. Anemia of chronic diseases – features of pathogenesis and an attempt at classification. *Pacific Medical Journal*. 2019. № 1. 33–37. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
2. Stuklov NI, Kozinec GI, Tjurina NG. *Uchebnik po gematologii*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. 336 p. (In Russ.).
3. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients*. 2020;12(6):1784. DOI: 10.3390/nu12061784
4. Sahin VT, Krjukov EV, Rukavicyun OA. Anemija hronicheskikh zabolevanij. Moscow: GJeOTAR-Media; 2020. 160 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160
5. Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Hashemy SI, et al. Serum hepcidin level and rheumatoid arthritis disease activity. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(2):76–80. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.18114
6. Möller B, Everts-Graber J, Florentinus S. Low Hemoglobin and Radiographic Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Secondary Analysis from a Phase III Trial. *Arthritis Care Res*. 2018;70(6):861–868. DOI: 10.1002/acr.23427
7. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124
8. Cheng Z, Yan M, Lu Y, Pan XT. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia. *Hematology*. 2020;25(1):134–138. DOI: 10.1080/16078454.2020.1738098
9. Wang CY, Canali S, Bayer A, et al. Iron, erythropoietin, and inflammation regulate hepcidin in Bmp2-deficient mice, but serum iron fails to induce hepcidin in Bmp6-deficient mice. *Am J Hematol*. 2019;94(2):240–248. DOI: 10.1002/ajh.25366
10. Youssef SR, Hassan EH, Morad CS, et al. Erythroferrone Expression in Anemic Rheumatoid Arthritis Patients: Is It Disordered Iron Trafficking or Disease Activity? *J Inflamm Res*. 2021;14:4445–4455. DOI: 10.2147/JIR.S327465
11. Qasim S, Alamgeer, Saleem M, et al. Appraisal of the antiarthritic potential of prazosin via inhibition of proinflammatory cytokine TNF- α : a key player in rheumatoid arthritis. *ACS Omega*. 2021;6(3):2379–2388. DOI: 10.1021/acsomega.0c05698
12. Van Santen S, Van Dongen-Lases EC, de Vegt F, et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3672–3680. DOI: 10.1002/art.30623
13. Worwood M, May A. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA Editors. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. P. 175–200.
14. Sakhin VT. Anemia of Chronic Disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible classification approaches. *Clinical Oncohematology*. 2019;12(3):344–349. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
15. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol*. 2021;236(7):4888–4901. DOI: 10.1002/jcp.30247
16. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148–1157. DOI: 10.1056/NEJMra1804281

17. Tsiftoglou AS. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine. *Cells*. 2021;10(8):21–40. DOI: 10.3390/cells10082140
18. Santos-Silva A, Ribeiro S, Reis F, Belo L. Hepcidin in chronic kidney disease anemia. *Vitam Horm*. 2019;110:243–264. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.012
19. Lanser L, Fuchs D, Scharnagl H. Anemia of chronic disease in patients with cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:666638. DOI: 10.3389/fcvm.2021.666638

20. Staroń R, Van Swelm RP, Lipiński P, et al. Urinary hepcidin levels in iron-deficient and iron-supplemented piglets correlate with hepcidin hepatic mRNA and serum levels and with body iron status. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136695. DOI: 10.1371/journal.pone.0136695
21. Bessmeltsev SS, Romanenko NA. Anemia in neoplastic diseases of the blood system: a guide for doctors. Moscow: SIMK; 2017. 228 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Тимофеевич Сахин**, кандидат медицинских наук; e-mail: SahinVT@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5445-6028; SPIN-код 4895-5411

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; SPIN-код 3900-3441

Максим Алексеевич Григорьев, e-mail: moxim56@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3586-9067

Сергей Петрович Казаков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gvkq.ckdl@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059; SPIN-код 5560-3931

Алексей Владимирович Сотников, доктор медицинских наук; e-mail: sotnikovav@inbox.ru; SCOPUS: 57198115199; WoS: G6231-2016; SPIN-код 3295-8212;

Александр Волеславович Гордиенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN-код 5049-3501

Дмитрий Владимирович Носович, кандидат медицинских наук; e-mail: nozovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2891-4747; SPIN-код: 2318-4509

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ngc@list.ru; ORCID: 0000-0002-1309-7265

AUTHORS INFO

***Valery T. Sakhin**, candidate of medical sciences; e-mail: SahinVT@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5445-6028; SPIN code 4895-5411

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; SPIN code 3900-3441

Maxim A. Grigoriev, e-mail: moxim56@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3586-9067

Sergey P. Kazakov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gvkq.ckdl@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059; SPIN code 5560-3931

Alexey V. Sotnikov, doctor of medical sciences; e-mail: sotnikovav@inbox.ru; SCOPUS: 57198115199; WoS: G6231-2016; SPIN code 3295-8212

Aleksandr V. Gordienko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN code 5049-3501

Dmitriy V. Nosovich, candidate of medical sciences; e-mail: nozovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2891-4747; SPIN code: 2318-4509

Oleg A. Rukavitsyn, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ngc@list.ru; ORCID: 0000-0002-1309-7265

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 575.174.015.3: 612.82: 616.8-009.85
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80926>
Научная статья

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RS6265 В ГЕНЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Г.Г. Кутелев¹, А.Б. Криворучко¹, А.Е. Трандина¹, Н.Е. Морозова², Д.В. Черкашин¹,
А.М. Иванов¹, Д.В. Овчинников¹, Р.И. Глушаков¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведен анализ и обобщение данных литературных источников, характеризующих структурную организацию, регуляцию экспрессии и функциональную активность нейротрофического фактора мозга человека, который является одним из наиболее распространенных регуляторов биологических процессов в нервной системе. Отмечены результаты многочисленных исследований, демонстрирующих ассоциацию гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) с патофизиологией аффективных расстройств, подтвержден его вклад в развитие нейропластичности. Представлены результаты разработки дизайна пары праймеров и адаптации реакции амплификации региона BDNF длиной 433 пар нуклеотидов, содержащего полиморфный локус rs6265. Провели отбор эндонуклеазы рестрикции. Последовательность праймеров, их локализация и соотношение с сайтом рестрикции обеспечили разделение альтернативных аллелей, необходимое для успешной идентификации данного маркера. Использование предлагаемой техники позволило однозначно идентифицировать генотип в 38 исследуемых пробах цельной крови и выявить редкие аллельные варианты. Также во всех пробах установлена частота полиморфных вариантов rs6265 гена BDNF. Отмечено увеличение доли генотипов G/A и A/A полиморфизма rs6265 гена BDNF в группе обследованных, систематически подвергавшихся воздействию экстремальных факторов. Выявление людей с редко встречающимся генотипом A/A полиморфного локуса rs6265 гена BDNF имеет большое значение для системы мониторинга процессов долговременной потенциации, ведущих к развитию нейропсихической патологии. Доказана возможность реализации данного способа генотипирования в типовой лаборатории, использующей полимеразную цепную реакцию. Предложенный вариант полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин фрагментов рестрикции можно использовать как быструю, недорогую и надежную систему идентификации однонуклеотидных генетических полиморфизмов.

Ключевые слова: молекулярно-генетические маркеры; полимеразная цепная реакция; нейротрофический фактор головного мозга; точечное генотипирование; однонуклеотидный полиморфизм; нейрогенез; стресс; нейропластичность; методика идентификации полиморфизма rs6265.

Как цитировать:

Кутелев Г.Г., Криворучко А.Б., Трандина А.Е., Морозова Н.Е., Черкашин Д.В., Иванов А.М., Овчинников Д.В., Глушаков Р.И. разработка методики идентификации полиморфизма rs6265 в гене нейротрофического фактора мозга человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 63–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80926>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80926>
Scientific article

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE IDENTIFICATION OF RS6265 POLYMORPHISM IN THE HUMAN BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR GENE

G.G. Kutelev¹, A.B. Krivoruchko¹, A.E. Trandina¹, N.E. Morozova², D.V. Cherkashin¹, A.M. Ivanov¹,
D.V. Ovchinnikov¹, R.I. Glushakov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The analysis and generalization of data from the literature sources characterizing the structural organization, regulation of expression, and functional activity of the neurotrophic factor of the human brain, which is one of the most common regulators of biological processes in the nervous system, is carried out. The results of numerous studies demonstrating the association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with the pathophysiology of the affective disorders are noted, and its contribution to the development of neuroplasticity is confirmed. The results of the design of a pair of primers and adaptation of the amplification reaction of the BDNF region with a length of 433 nucleotide pairs containing the polymorphic locus RS6265 are presented. Restriction endonuclease was selected. The sequence of primers, their localization, and correlation with the restriction site provided the separation of alternative alleles necessary for the successful identification of this marker. The use of the proposed technique made it possible to uniquely identify the genotype in 38 examined whole blood samples and identify the rare allelic variants. Also, the frequency of polymorphic variants of RS6265 of the BDNF gene was established in all the samples. There was an increase in the proportion of genotypes G/A and A/A of the RS6265 polymorphism of the BDNF gene in the group of examined systematically exposed to extreme factors. Identification of people with a rare A/A genotype of the RS6265 polymorphic locus of the BDNF gene is of a great importance for the monitoring system of long-term potentiation processes leading to the development of neuropsychic pathology. The possibility of implementing this method of genotyping in a typical laboratory using a polymerase chain reaction is proved. The proposed version of the polymerase chain reaction with the subsequent analysis of the polymorphism of the lengths of restriction fragments could be used as a fast, inexpensive, and reliable system for identifying single-nucleotide genetic polymorphisms.

Keywords: molecular genetic markers; polymerase chain reaction; brain neurotrophic factor; point genotyping; single nucleotide polymorphism; neurogenesis; stress; neuroplasticity; RS6265 polymorphism identification technique.

To cite this article:

Kutelev GG, Krivoruchko AB, Trandina AE, Morozova NE, Cherkashin DV, Ivanov AM, D.V. Ovchinnikov1, Glushakov RI. Development of a method for the identification of RS6265 polymorphism in the human brain neurotrophic factor gene. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):63–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80926>

ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF — от *англ.* brain-derived neurotrophic factor) играет важную роль в регуляции процессов нейрогенеза, формирования клеток определенной медиаторной специфичности, модификации нейронных сетей с образованием новых синапсов и перестройки синаптической передачи [1–3]. BDNF относится к семейству нейротрофинов, в головном мозге BDNF активен в гиппокампе, коре и базальной части переднего мозга — отделах, важных для обучения, приобретения и консолидации памяти, а также процессов, связанных с вознаграждением и когнитивными функциями [4–7]. Многочисленные ассоциативные исследования указывают на наличие взаимосвязи однонуклеотидных замен в гене BDNF с патогенезом аффективных расстройств [8, 9].

Ген BDNF человека локализован в регионе p14 11-й хромосомы, содержит 12 экзонов, 9 из которых имеют специфические промоторы (I–VIII 5'-экзоны, сплайсирующиеся (соединяющиеся) с общим 3'-экзоном IX; рис. 1).

Альтернативный сплайсинг приводит к 17 вариантам транскриптов с различными 5'- и 3'-нетранслируемыми областями, но все они имеют общую область (включая экзон X), кодирующую предшественника — ргоBDNF [10–12]. Эпигенетические факторы, включающие промоторные области, насыщенные CpG-островками, приводящие к метилированию гена и деацелированию гистонов (чаще H3 и H4 в промоторах I и IV), определяют разнообразие регуляции транскрипционной активности BDNF. Эти особенности могут приводить к изменению функциональной активности и метаболизма BDNF, способствуя развитию нейropsychической патологии [13, 14].

Ген BDNF играет значительную роль в развитии центральной нервной системы. Как было показано в исследовании у мышей с нокаутом этого гена, мутации вызывают потерю значительной части краниальных и спинномозговых периферических сенсорных и симпатических нейронов, вплоть до постнатальной летальности [15].

Одно из наиболее частых и изученных изменений нуклеотидной последовательности во 2-м экзоне гена BDNF — однонуклеотидный полиморфизм G196A, вызывающий аминокислотную замену (валин на метионин) в кодоне 66 (val66met), — rs6265 [16–18]. Генотип Val/Val представляет собой генотип «дикого типа», в то время как Val/Met и Met/Met отражают гетерозиготность

и гомозиготность соответственно. Полиморфизм BDNF Val66Met — относительно распространенный вариант, однако оценки его частоты варьируют в зависимости от этнической принадлежности [19]. В полногеномном поиске ассоциаций на выборке более 1 млн человек общая толерантность к риску и рискованному поведению была ассоциирована с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP — от *англ.* single nucleotide polymorphism) rs6265 ($p = 3 \times 10^{-11}$) [20]. Полиморфизм Val66Met (rs6265) также связывают с множеством эффектов, влияющих на обучение и различные типы памяти [21].

K. Kennedy et al. [22] также изучали влияние BDNF rs6265 на множественные показатели памяти (элементарные, ассоциативные, предполагаемые, субъективные жалобы). Описана роль BDNF в развитии посттравматических стрессовых расстройств [23–25]. При этом не удалось подтвердить ассоциацию данного полиморфизма с развитием депрессии [26].

Несмотря на прогресс в развитии геномных технологий, процедура точечного определения однонуклеотидного полиморфизма последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с регистрацией накопления продуктов амплификации непосредственно в ходе реакции (ПЦР в реальном режиме времени) остается самой востребованной в лабораторной и исследовательской практике.

Вместе с тем данная методика генотипирования имеет ряд ограничений в применении и далеко не всегда позволяет однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемой геномной вариации. Трудоемкость дизайна ключевых компонентов, длительность процесса оптимизации и необходимость проведения многократного сравнительного контроля эффективности в ряде случаев делают процесс определения генотипа недоступным для практических лабораторий.

В настоящее время методы генотипирования, основанные на ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени служат одними из наиболее часто используемых в сегменте низко- и среднепропускного скрининга SNP. Однако, несмотря на ряд преимуществ, технология ПЦР в режиме реального времени далеко не всегда способна обеспечить однозначную идентификацию присутствия каждого из аллелей и требует проведения тщательного контроля реальной разрешающей способности. При этом некоторые производители готовых наборов для выявления полиморфизмов в генах человека компенсируют недостатки дизайна олигонуклеотидов и субоптимальных условий проведения реакции

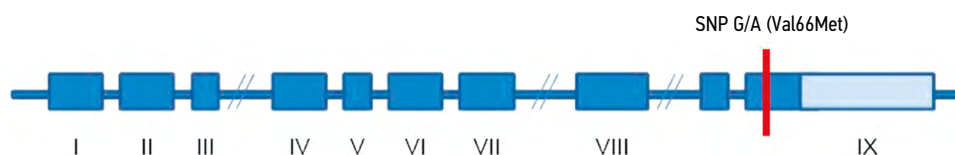


Рис. 1. Схематичное изображение структурной организации гена BDNF

Fig. 1. Schematic representation of the structural organization of the BDNF gene

применением альтернативных критериев анализа данных, тем самым искусственно занижая специфичность и увеличивая долю ошибочно интерпретированных результатов. Дополнительным фактором, ограничивающим массовое использование ПЦР в реальном времени для генетических исследований, могут быть высокая стоимость и длительность разработки тест-набора, гарантирующего успешную работу в рамках реализации поставленной исследователем задачи.

Данные факты определили необходимость разработки надежной, быстрой, простой в использовании и доступной для любой молекулярно-биологической лаборатории методики детекции полиморфизма BDNF rs6265 (Val66Met).

Цель исследования — разработка и апробация методики выявления полиморфизма rs6265 в гене BDNF, отличающейся простотой использования и эффективностью идентификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 38 обследуемых (36 мужчин и 2 женщин) в возрасте от 29 до 54 лет (средний возраст 38,9 года), которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 26 человек в возрасте от 34 до 49 лет (средний возраст 30,4 года), профессиональная деятельность которых была связана с систематическим воздействием экстремальных факторов (таких как перепады барометрического давления, снижение атмосферного давления и парциального давления кислорода, шум, вибрация и т. д.). В состав контрольной группы, сопоставимой по возрасту с основной, вошли 12 человек, у которых работа исключала столкновение с экстремальными факторами.

Статистический анализ и описание результатов исследования проводили с помощью программы MS Excel.

Для проведения анализа использовали свежую цельную кровь, взятую у испытуемых в вакуумную систему с 6% этилендиаминтетрауксусной кислотой.

Образцы были подвергнуты процедуре селективного лизиса эритроцитов с помощью раствора гемолитика. Гемолитик является селективно гипотоническим только по отношению к эритроцитам, и осмотическое давление приводит к разрыву их клеточной мембраны, при этом интактные лейкоциты формируют осадок на дне пробирки.

Экстракцию ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли путем лизирования клеток и спиртового осаждения согласно общепринятой методике. Концентрация выделенной ДНК в пробах варьировала от 37 до 176 нг/мкл. Оптимальное количество ДНК, необходимое для постановки ПЦР, составляло 10–30 нг.

Исследование вариабельного участка гена BDNF rs6265 (Val66Met) проведено с помощью ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Для дизайна праймеров, фланкирующих (ограничивающих) регион rs6265, использовали последовательность гена BDNF длиной 433 пар нуклеотидов (п. н.). Выбор прямого и обратного праймеров производили, используя комбинацию данных из литературных источников [27, 28] и специализированных веб-приложений. В результате для амплификации интересующего нас фрагмента гена BDNF был выбран прямой праймер F (5'- GTTCCACCAGGTGAGAAGAGTG-3') и обратный праймер R (5'- ACTACTGAGCATCACCTGGA-3'), рис. 2. Расчетная температура плавления олигонуклеотидов составляла 65,5 и 65,7 °C соответственно. Праймеры не образуют стабильных вторичных структур. Присутствует 3' GC clamp. Длина амплифицируемого фрагмента 316 п. н.

Для ферментативного гидролиза полиморфного участка G > A rs6265 (см. рис. 2) можно использовать эндонуклеазу рестрикции Eco72I фирмы ThermoFisher Scientific (Соединенные Штаты Америки — США) или ее изоизомеры (PmlI, AclI, PspCI и др.).

Исходя из принципов экономической целесообразности, нами была выбрана эндонуклеаза рестрикции PspCI фирмы «СибЭнзим» (Россия). Данный фермент специфически взаимодействует с последовательностью нуклеотидов CAC[^]GTG (см. рис. 2) и катализирует реакцию гидролиза ДНК, расщепляя нуклеотидную цепь внутри участка узнавания. После рестрикции по данному сайту фрагмент ДНК общей длиной 316 п. н. разделится на два по 217 и 99 п. н. (рис. 3).

При дизайне праймеров старались добиться максимально возможной на данном участке ДНК разницы в длине фрагментов после гидролиза для упрощения визуальной дискриминации аллелей при разделении продуктов реакции в агарозном геле.

В том случае, если произойдет однонуклеотидная замена G/A, сайт узнавания будет модифицирован, гидролиза ДНК не будет, фрагмент длиной 316 п. н. останется целым. Для амплификации целевого фрагмента использовали готовую смесь на основе Taq-полимеразы с «горячим стартом» qPCRmix-HS фирмы «Евроген» (Россия) и следующие условия проведения ПЦР. Предварительная денатурация при 95 °C (5 мин). 30 циклов амплификации: денатурация при 95 °C (30 с), отжиг с градиентом от 62 до 52 °C (30 с), элонгация при 72 °C (30 с). Заключительный синтез при 72 °C (7 мин).

С целью экспериментального определения оптимальной температуры отжига праймеров, зачастую значительно отличающейся от расчетной, провели предварительную ПЦР с температурой отжига 62; 61,2; 60; 58,1; 55,8; 53,9; 52,7 и 52 °C. Амплификацию осуществляли в термоциклере «Т-100» фирмы «Bio-Rad» (США) с функцией температурного градиента.

Смесь для реакции объемом 25 мкл включала: 5 мкл готовой 5 × ПЦР-смеси, 2 мкл ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймеров рабочей концентрации 0,4 и 16 мкл безнуклеазной воды высокой степени очистки.



Рис. 2. Локализация полиморфного участка G > A и сайта рестрикции в целевом фрагменте гена BDNF
Fig. 2. Localization of the polymorphic site G > A and the restriction site in the target fragment of the BDNF gene

Для проведения 8 независимых реакций амплификации использовали одинаковые компоненты смеси и условия термоциклирования, за исключением температуры отжига олигонуклентидов. После проведения ПЦР с указанными условиями продукты реакции анализировали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле с окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом излучении на системе гель-документирования Gel Doc XR+ фирмы «Bio-Rad» (США). В результате эксперимента оптимальной температурой гибридизации олигонуклеотидов можно признать 58,1 °С. Таким образом, окончательные условия амплификации целевого фрагмента были скорректированы.

Для выявления однонуклеотидной замены rs6265 ПЦР-продукт, полученный для каждого обследуемого, подвергали ферментативному гидролизу с 10 ед. эндонуклеазы рестрикции PspCI на протяжении 3 ч. В процессе первоначальной инкубации с этим ферментом был выявлен любопытный факт. Оказалось, что в отличие от Eco72I фирмы ThermoFisher Scientific (США), гидролизующего двухцепочечную ДНК непосредственно в смеси после амплификации, эндонуклеаза PspCI компании «СибЭнзим» полностью ингибируется продуктами ПЦР. Уточнение данного факта потребовало введения в протокол дополнительной очистки реакционной смеси после ПЦР. Очистку выполняли с использованием набора Cleanup Mini фирмы «Евроген» (Россия). После отработки условий рестрикции удалось добиться четкого разделения аллелей полиморфизма rs6265 BDNF G > A (рис. 4).

Полученные в результате амплификации с последующей очисткой двухцепочечной ДНК из реакционной смеси и ферментативным гидролизом фрагменты анализировали с помощью микрочипового электрофореза с использованием системы MultiNA фирмы Shimadzu

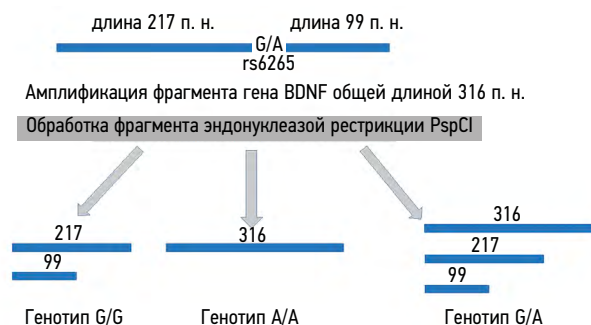


Рис. 3. Схема детекции полиморфного варианта rs6265, основанная на анализе различий длины рестриционных фрагментов

Fig. 3. The detection scheme of the polymorphic variant RS6265, based on the analysis of the differences in the length of restriction fragments

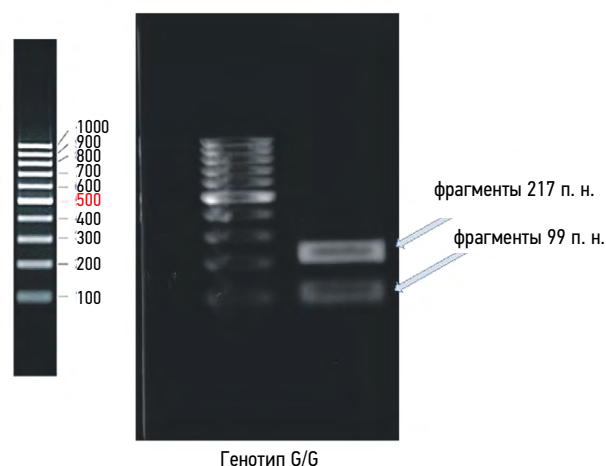


Рис. 4. Результат определения генотипа G/G путем разделения фрагментов рестрикции в 1,5% агарозном геле

Fig. 4. Result of G/G genotype determination by separation of restriction fragments in 1.5% agarose gel

(Япония). Валидацию описанной технологии идентификации SNP проводили с помощью секвенирования ДНК с использованием автоматического генетического анализатора Applied Biosystems 3500 фирмы Thermo Fisher Scientific (США). Расхождений в определении генотипов всех исследованных образцов не выявлено.

Результаты и их обсуждение. Данные полученной системы генотипирования были протестированы на 38 образцах ДНК включенных в обследование. При исследовании генетического полиморфизма rs6265 гена BDNF у 38 участников частоты аллелей распределились следующим образом (рис. 5).

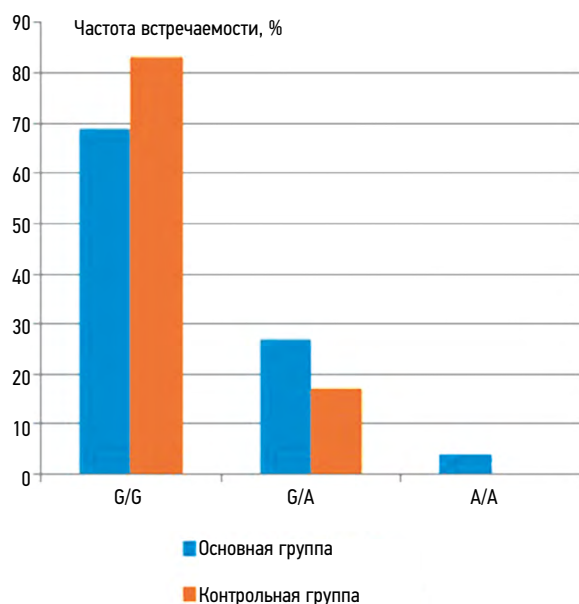


Рис. 5. Частота выявления полиморфных вариантов rs6265 гена BDNF у исследуемых групп

Fig. 5. Frequency of detection of polymorphic variants of rs6265 of the BDNF gene in the studied groups

Наличие генотипов G/A и A/A ассоциировано с влиянием на общие когнитивные способности, предрасположенностью к нарушению памяти, расстройствам пищевого поведения (например, нервная анорексия и нервная булимия), биполярным аффективным расстройством, тревожным расстройством, болезнью Альцгеймера, Паркинсона и защитным эффектом при обсессивно-компульсивном расстройстве [8, 9]. Отмечено увеличение доли генотипов G/A и A/A полиморфизма rs6265 гена BDNF в группе обследованных, систематически подвергавшихся воздействию экстремальных факторов.

В результате проведенного исследования нами были отработаны условия модификации «классической» ПЦР-методики, позволяющие проводить однозначную дискриминацию аллелей полиморфного варианта G196A гена BDNF. Использование предлагаемой техники позволило однозначно идентифицировать генотип во всех 38 исследуемых пробах и выявить редкие аллельные варианты. Выявление людей с редко встречающимся генотипом A/A полиморфного локуса rs6265 гена BDNF имеет большое значение для системы мониторинга процессов долговременной потенциации, ведущих к развитию нейropsychической патологии. Данный способ генотипирования может быть практически реализован в типовой ПЦР-лаборатории с минимальными материальными затратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный вариант полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин фрагментов рестрикции можно использовать как быструю, недорогую и надежную систему идентификации однонуклеотидных генетических полиморфизмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lledo P., Alonso M., Grubb M. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits // *Nat Rev Neurosci.* 2006. Vol. 7, No. 3. P. 179–193. DOI: 10.1038/nrn1867
2. Shors T., Miesegaes G., Beylin A., et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories // *Nature.* 2001. Vol. 410, No. 6826. P. 372–376. DOI: 10.1038/35066584
3. Deng W., Saxe M., Gallina I., Gage F. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain // *J Neurosci.* 2009. Vol. 29, No. 43. P. 13532–13542. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3362-09.2009
4. Snyder J., Hong N., McDonald R., Wojtowicz J. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory // *Neuroscience.* 2005. Vol. 130, No. 4. P. 843–852. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.10.009
5. Yamada K., Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes // *J Pharmacol Sci.* 2003. Vol. 91, No. 4. P. 267–270. DOI: 10.1254/jphs.91.267
6. Mizui T., Ishikawa Y., Kumanogoh H., et al. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015. Vol. 112, No. 23. P. 3067–3074. DOI: 10.1073/pnas.1422336112
7. Harrisberger F., Smieskova R., Schmidt A., et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev.* 2015. Vol. 55. P. 107–118. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.017
8. Thompson R., Weickert C., Wyatt E., Webster M. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders // *J Psychiatry Neurosci.* 2011. Vol. 36, No. 3. P. 195–203. DOI: 10.1503/jpn.100048
9. Gonul A., Akdeniz F., Taneli F., et al. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients // *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 255, No. 6. P. 381–386. DOI: 10.1007/s00406-005-0578-6
10. Boule F., van den Hove D., Jakob S., et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders // *Mol Psychiatry.* 2012. Vol. 17, No. 6. P. 584–596. DOI: 10.1038/mp.2011.107
11. Wang M., Xie Y., Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases // *Brain Res Bull.* 2021. Vol. 166. P. 172–184. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.11.005

12. Li J.Y., Liu J., Manaph N.P.A., et al. ProBDNF inhibits proliferation, migration and differentiation of mouse neural stem cells // *Brain Res.* 2017. Vol. 1668. P. 46–55. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.05.013
13. Karpova N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity // *Neuropharmacology.* 2014. Vol. 76. P. 709–718. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.002
14. Ernfors P., Kucera J., Lee K.F., et al. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice // *Int J Dev Biol.* 1995. Vol. 39, No. 5. P. 799–807.
15. Ernfors P., Kucera J., Lee K., et al. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice // *Int J Dev Biol.* 1995. Vol. 39, No. 5. P. 799–807.
16. Sanwald S., Montag C., Kiefer M. Depressive emotionality moderates the influence of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functions and on unconscious semantic priming // *J Mol Neurosci.* 2020. Vol. 70, No. 5. P. 699–712. DOI: 10.1007/s12031-020-01479-x
17. Zhao Y., Zhu R., Xiao T., Liu X. Genetic variants in migraine: a field synopsis and systematic re-analysis of meta-analyses // *J Headache Pain.* 2020. Vol. 21, No. 1. P. 13. DOI: 10.1186/s10194-020-01087-5
18. Middeldorp C.M., Slof-Op't Landt M.C., Medland S.E., et al. Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes? // *Genes Brain Behav.* 2010. Vol. 9, No. 7. P. 808–816. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2010.00619
19. Petryshen T., Sabeti P., Aldinger K., et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene // *Mol Psychiatry.* 2010. Vol. 15, No. 8. P. 810–815. DOI: 10.1038/mp.2009.24
20. Linnér R., Biroli P., Kong E., et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences // *Nature Genetics.* 2019. Vol. 51, No. 2. P. 245–257. DOI: 10.1038/s41588-018-0309-3
21. Egan M., Kojima M., Callicott J., et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.* 2003. Vol. 112, No. 2. P. 257–269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
22. Kennedy K., Reese E., Horn M., et al. BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory // *Brain Res.* 2015. Vol. 1612. P. 104–117. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.044
23. Notaras M., van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders // *Mol Psychiatry.* 2020. Vol. 25, No. 10. P. 2251–2274. DOI: 10.1038/s41380-019-0639-2
24. Carver C., Johnson S., Joormann J., et al. Childhood adversity interacts separately with 5-HTTLPR and BDNF to predict lifetime depression diagnosis // *J Affect Disord.* 2011. Vol. 132, No. 1–2. P. 89–93. DOI: 10.1016/j.jad.2011.02.001
25. Chen J., Li X., McGue M. Interacting effect of BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression // *Genes Brain Behav.* 2012. Vol. 11, No. 8. P. 958–965. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2012.00843.x
26. Gyekis J., Yu W., Dong S., et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: A meta- and gene-based analysis // *Am J Med Genet B Neuropsychiatric Genet.* 2013. Vol. 162, No. 1. P. 61–70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122
27. Sheikh H., Hayden E., Kryski K., et al. Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR // *Psychiatric Genetics.* 2010. Vol. 20, No. 3. P. 109–112. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32833a2038
28. Iqbal M., Yaqoob T., Ali S., Khan A. A functional polymorphism (rs6265, G > A) of brain-derived neurotrophic factor gene and breast cancer: An association study // *Breast Cancer: Basic Clin Res.* 2019. Vol. 13. P. 1178223419844977. DOI: 1178223419844977

REFERENCES

1. Lledo P., Alonso M., Grubb M. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(3):179–193. DOI: 10.1038/nrn1867
2. Shors T., Miesegaes G., Beylin A., et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature.* 2001;410(6826):372–376. DOI: 10.1038/35066584
3. Deng W., Saxe M., Gallina I., Gage F. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J Neurosci.* 2009;29(43):13 532–13 542. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3362-09.2009
4. Snyder J., Hong N., McDonald R., Wojtowicz J. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience.* 2005;130(4):843–852. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.10.009
5. Yamada K., Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci.* 2003;91(4):267–270. DOI: 10.1254/jphs.91.267
6. Mizui T., Ishikawa Y., Kumanogoh H., et al. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(23):3067–3074. DOI: 10.1073/pnas.1422336112
7. Harrisberger F., Smieskova R., Schmidt A., et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:107–118. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.017
8. Thompson R., Weickert C., Wyatt E., Webster M. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36(3):195–203. DOI: 10.1503/jpn.100048
9. Gonul A., Akdeniz F., Taneli F., et al. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(6):381–386. DOI: 10.1007/s00406-005-0578-6
10. Boule F., van den Hove D., Jakob S., et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2012;17(6):584–596. DOI: 10.1038/mp.2011.107
11. Wang M., Xie Y., Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull.* 2021;166:172–184. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.11.005
12. Li JY, Liu J, Manaph NPA, et al. ProBDNF inhibits proliferation, migration and differentiation of mouse neural stem cells. *Brain Res.* 2017;1668:46–55. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.05.013
13. Karpova N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology.* 2014;76:709–718. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.002
14. Ernfors P., Kucera J., Lee KF, et al. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice. *Int J Dev Biol.* 1995;39(5):799–807.

15. Ernfors P, Kucera J, Lee K, et al. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice. *Int J Dev Biol.* 1995;39(5):799–807.
16. Sanwald S, Montag C, Kiefer M. Depressive emotionality moderates the influence of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functions and on unconscious semantic priming. *J Mol Neurosci.* 2020;70(5):699–712. DOI: 10.1007/s12031-020-01479-x
17. Zhao Y, Zhu R, Xiao T, Liu X. Genetic variants in migraine: a field synopsis and systematic re-analysis of meta-analyses. *J Headache Pain.* 2020;21(1):13. DOI: 10.1186/s10194-020-01087-5
18. Middeldorp CM, Slof-Op't Landt MC, Medland SE, et al. Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes? *Genes Brain Behav.* 2010;9(7):808–816. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2010.00619
19. Petryshen T, Sabeti P, Aldinger K, et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):810–815. DOI: 10.1038/mp.2009.24
20. Linnér R, Biroli P, Kong E, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nature Genetics.* 2019;51(2):245–257. DOI: 10.1038/s41588-018-0309-3
21. Egan M, Kojima M, Callicott J, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112(2):257–269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
22. Kennedy K, Reese E, Horn M, et al. BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Res.* 2015;1612:104–117. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.044
23. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2251–2274. DOI: 10.1038/s41380-019-0639-2
24. Carver C, Johnson S, Joormann J, et al. Childhood adversity interacts separately with 5-HTTLPR and BDNF to predict lifetime depression diagnosis. *J Affect Disord.* 2011;132(1–2):89–93. DOI: 10.1016/j.jad.2011.02.001
25. Chen J, Li X, McGue M. Interacting effect of BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression. *Genes Brain Behav.* 2012;11(8):958–965. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2012.00843.x
26. Gyekis J, Yu W, Dong S, et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: A meta- and gene-based analysis. *Am J Med Genet. Part B: Neuropsychiatric Genet.* 2013;162(1):61–70. DOI: 10.1002/ajmg.b.32122
27. Sheikh H, Hayden E, Kryski K, et al. Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatric Genetics.* 2010;20(3):109–112. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32833a2038
28. Iqbal M, Yaqoob T, Ali S, Khan A. A functional polymorphism (rs6265, G > A) of brain-derived neurotrophic factor gene and breast cancer: An association study. *Breast Cancer: Basic Clin. Res.* 2019;13. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1178223419844977> (access date: 11.02.2021). DOI: 1178223419844977

ОБ АВТОРАХ

***Геннадий Геннадьевич Кутелев**, кандидат медицинских наук; e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938; SPIN-код: 5139-8511

Александр Борисович Криворучко, кандидат медицинских наук; e-mail: krab25@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2035-4888; SPIN-код: 1324-0239

Александра Евгеньевна Трандина, e-mail: sasha-trandina@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1875-1059; SPIN-код: 6089-3495

Наталья Евгеньевна Морозова, кандидат биологических наук; e-mail: natusmorozovna@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-3001-2593; SPIN-код: 4716-8586

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; SPIN-код: 2781-9507

Андрей Михайлович Иванов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: iamvma@mail.ru; SCOPUS: 55867182100; ORCID 0000-0002-8899-7524, SPIN-код: 6971-1744

Дмитрий Валерьевич Овчинников, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN-код: 5437-3457

Руслан Иванович Глушаков, кандидат медицинских наук; e-mail: glushakovruslan@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-0161-5977; SCOPUS: 55263592100; SPIN-код: 6860-8990

AUTHORS INFO

***Gennady G. Kutelev**, candidate of medical sciences; e-mail: gena08@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6489-9938, SPIN code: 5139-8511

Alexander B. Krivoruchko, candidate of medical sciences; e-mail: krab25@mail.ru ORCID: 0000-0003-2035-4888; SPIN code: 1324-0239

Alexandra E. Trandina, ORCID: 0000-0003-1875-1059; SPIN code: 6089-3495; e-mail: sasha-trandina@rambler.ru

Natalia E. Morozova, candidate of biology sciences; e-mail: natusmorozovna@gmail.ru; ORCID 0000-0002-3001-2593; SPIN code: 4716-8586

Dmitriy V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; SPIN code: 2781-9507

Andrey M. Ivanov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: iamvma@mail.ru; ORCID 0000-0002-8899-7524, SCOPUS: 55867182100; SPIN code: 6971-1744

Dmitrii V. Ovchinnikov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN code: 5437-3457

Ruslan I. Glushakov, candidate of medical sciences; e-mail: glushakovruslan@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-0161-5977; SCOPUS: 55263592100; SPIN code: 6860-8990

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.12-008.46-002.2-073.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63710>

Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО МОБИЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФА ECG-DONGLE У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.С. Фролов, В.В. Салухов, Е.А. Изилиева, И.А. Степаненко, Т.С. Свеклина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обосновывается актуальность дистанционного контроля состояния пациента, ранней диагностики и своевременного выявления предвестников ухудшения течения хронической сердечной недостаточности с помощью систем телемониторинга. Обследовано 10 пациентов (4 женщины и 6 мужчин в возрасте 64 ± 12 лет), страдающих сердечной недостаточностью с высоким риском неблагоприятных исходов, средняя фракция выброса левого желудочка составила $34,4 (32,1; 37,6) \%$, а также 10 здоровых мужчин (контрольная группа, средний возраст 21 ± 3 года). Каждый участник был снабжен комплектом для домашнего мониторинга и связи (планшетный компьютер с доступом в интернет, мобильный электрокардиограф ECG-Dongle). Также для участников был разработан индивидуальный план лечения сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний. Получаемое изображение с помощью мобильного электрокардиографа полностью соответствует данным стационарного электрокардиографа в 12 отведениях. Применение мониторинга электрокардиограммы с помощью удаленного доступа решает задачу своевременного персонализированного выявления предикторов ухудшения состояния системы кровообращения пациента, при этом помогает выявить возможную причину дестабилизации течения сердечной недостаточности, что способствует своевременной коррекции терапии на ранних этапах. В настоящее время в системах телемониторинга стали внедрять мобильные вычислительные технологии для обеспечения удаленного доступа, передачи данных и обработки информации. Система дистанционного реабилитационного наблюдения на основе мобильной связи может быть использована в качестве вспомогательной модели амбулаторной помощи при ведении пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Полагаем, что благодаря использованию таких систем работа с пациентом может быть более эффективной, а именно, повышен самоконтроль поведения и улучшено качество жизни, что, в свою очередь, может привести к снижению частоты повторных госпитализаций и смертности пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: телемедицина; электрокардиограф; дистанционное мобильное мониторингирование; удаленный доступ; хроническая сердечная недостаточность; система кровообращения; сниженная фракция выброса левого желудочка; КардиоОблако.

Как цитировать:

Фролов Д.С., Салухов В.В., Изилиева Е.А., Степаненко И.А., Свеклина Т.С. Применение дистанционного мобильного мониторингирования с помощью электрокардиографа ECG-Dongle у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63710>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63710>
Scientific article

APPLICATION OF REMOTE MOBILE MONITORING USING THE “ECG-DONGLE” ELECTROCARDIOGRAPH IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

D.S. Frolov, V.V. Saluhov, E.A. Izilyaeva, I.A. Stepanenko, T.S. Svekline

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The urgency of remote monitoring of the patient's condition, early diagnosis, and timely detection of precursors of deterioration during chronic heart failure using the telemonitoring systems is substantiated. We examined 10 patients (4 women and 6 men aged 64 ± 12 years) suffering from a heart failure with a high risk of adverse outcomes, the mean left ventricular ejection fraction was 34.4% (32.1%; 37.6%), as well as 10 healthy men (control group, mean age 21 ± 3 years). Each participant was provided with a home monitoring and communication kit (tablet computer with the Internet access, mobile ECG-Dongle electrocardiograph). Also, an individual plan for the treatment of heart failure and associated diseases was developed for the participants. The resulting image using a mobile electrocardiograph “ECG-Dongle” fully corresponds to the data of a stationary 12-lead electrocardiograph. The use of monitoring the electrocardiogram using a remote access solves the problem of timely personalized identification of predictors of deterioration in the patient's circulatory system, while helping to identify a possible cause of destabilization of the course of heart failure, which contributes to the timely correction of the therapy in the early stages. Mobile computing technologies for a remote access, data transfer, and information processing are now being introduced in telemonitoring systems. The remote rehabilitation monitoring system based on the mobile communication could be used as an auxiliary model of outpatient care in the management of patients suffering from a chronic heart failure. We believe that by using such systems, work with the patient could be more effective, namely, self-control of behavior and improved quality of life, which in turn, could lead to a decrease in the rate of the repeated hospitalizations and mortality of the patients suffering from a chronic heart failure.

Keywords: telemonitoring; electrocardiograph; remote mobile ECG monitoring; remote access; chronic heart failure; circulatory system; reduced left ventricular ejection fraction; «CardioCloud».

To cite this article:

Frolov DS, Saluhov VV, Izilyaeva EA, Stepanenko IA, Svekline TS. Application of remote mobile monitoring using the “ecg-dongle” electrocardiograph in patients with chronic heart failure. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):71–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63710>

Received: 19.03.2021

Accepted: 24.08.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в системах телемониторинга стали использоваться мобильные вычислительные технологии для обеспечения удаленного доступа, передачи и обработки информации [1]. Мобильные технологии облегчают как регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в течение нескольких недель или месяцев, так и сбор других жизненно важных данных и клинически значимой информации. Мобильные устройства ЭКГ также позволяют проводить клинические исследования в тех масштабах, которые до сих пор были недоступны. Теперь представляется возможным собрать данные ЭКГ даже от нескольких пациентов в разных странах за короткий промежуток времени. Более того, мобильные технологии делают регистрацию ЭКГ доступной не только для медицинских работников, но и для пациентов.

За последнее десятилетие мобильные технологии явно изменили повседневную жизнь. Можно ожидать, что их влияние на клиническую практику будет столь же глубоким. Применение передовых методов сбора и обработки данных ЭКГ с помощью мобильных устройств является лишь одним из аспектов этого изменения.

В настоящее время использование мобильной технологии ЭКГ не имеет широкого признания и принятия в клинических рекомендациях. Проверенные клинические данные, показывающие реальную пользу новых мобильных технологий ЭКГ, могут быть получены в крупных, рандомизированных, многоцентровых исследованиях. Клиническая практика, скорее всего, будет усовершенствована, когда станут доступны результаты исследований. Предполагается, что внедрение таких систем может привести к положительному эффекту работы с пациентом, повышению самоконтроля поведения и улучшению качества жизни, что, в свою очередь, может привести к снижению частоты повторной госпитализации и смертности пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2–5].

Цель исследования — дистанционный контроль состояния пациента, ранняя диагностика и выявление предикторов ухудшения течения ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 20 человек, проходивших обследование и лечение в 1-й клинике (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2019 г. Из них 10 пациентов (4 женщины и 6 мужчин в возрасте 64 ± 12 лет), страдающих ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, (New York Heart Association — NYHA) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (средняя

фракция выброса $34,4$ ($32,1$; $37,6$ %) ишемической и не-ишемической этиологии для оценки возможной пользы от дистанционного мониторинга и лечения, а также 10 здоровых мужчин (контрольная группа, средний возраст 21 ± 3 года). Участники исследования были снабжены комплектом для домашнего мониторинга и связи (смартфон или планшет пациента, электрокардиограф ECG-Dongle) (рис.1).

Кардиофлешка устройства ECG-Dongle — инновационная разработка компании «Нордавинд» (Россия), позволяющая регистрировать ЭКГ в домашних условиях. Она подключается к любому смартфону на базе Android и iOS через стандартный OTG-кабель. Данные считываются с помощью 4 электродов устройства ECG-Dongle или 10 электродов устройства ECG-Dongle full (рис. 2), в зависимости от модели можно регистрировать 6 или 12 отведений, которые любой человек может легко установить самостоятельно, следуя инструкции [6].

На экран смартфона выводятся показатели частоты пульса, уровня стресса и кардиограмма, тем самым с его помощью можно снять не только ЭКГ, но и проконтролировать уровень стресса и частоту пульса, что позволит получить более объемную информацию о состоянии организма. Полученные данные можно сохранить в мобильном приложении смартфона в формате PDF, MIT-BIN



Рис. 1. ЭКГ-устройство ECG-Dongle, 4 электрода
Fig. 1. ECG-device «ECG-Dongle», 4 electrodes

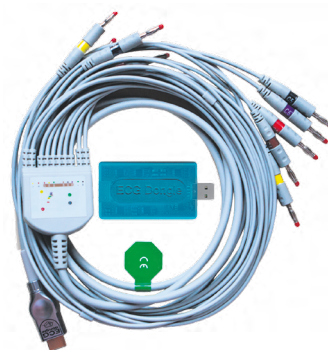


Рис. 2. ЭКГ-устройство ECG Dongle full, 12 электродов
Fig. 2. ECG-device «ECG-Dongle full», 12 electrodes

и EDF для последующей распечатки или оперативно отправить лечащему врачу либо в облачный сервис «КардиоОблако» для получения рекомендаций врача-кардиолога. Прибор для работы не требует каких-либо батареек, не содержит собственных элементов питания и работает от аккумулятора смартфона или планшета. Мобильное приложение для работы с кардиофлешкой распространяется бесплатно и доступно на Google Play и App Store [<https://cardio-cloud.ru/>].

Для каждого участника был разработан индивидуальный план лечения сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 (Statsoft, США). Количественные данные представлены как *Me* (25; 75%), где *Me* — медиана, 25; 75% — интерквартильный размах в виде 25 и 75% процентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 1-м этапе сравнивались данные, полученные с помощью мобильного ЭКГ-устройства и с помощью стационарного электрокардиографа в 12 отведениях. Полученные данные совпали в 10 случаях из 10. Сравнивались интервалы P-Q, R-R, Q-T, зубец P и комплекс QRS. Один из примеров сравниваемых кардиограмм представлен на рис. 3, 4.

Таким образом, дистанционное мобильное ЭКГ-мониторирование с помощью устройства ECG-Dongle может стать действительно важным и полезным устройством для работы клиницистов и углубленного ведения пациентов на длительный срок.

На 2-м этапе работы проводился дистанционный ЭКГ — контроль с помощью устройства ECG-Dongle full (1 раз в неделю) за состоянием 10 пациентов, страдающих

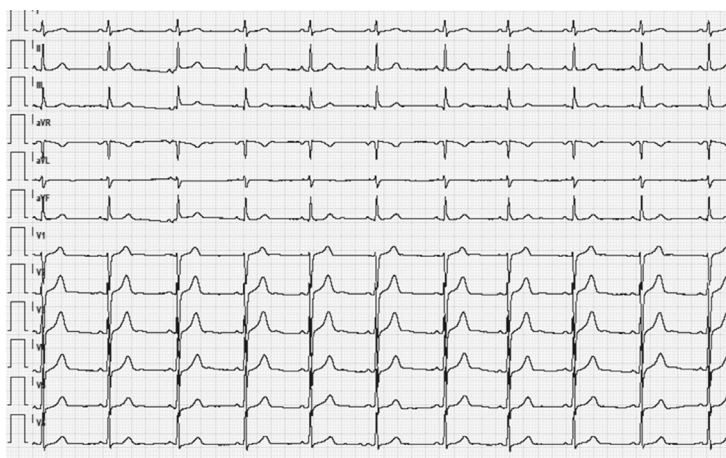


Рис. 3. Пациент Б., 20 лет. ЭКГ, записанная стационарным электрокардиографом: P — 80 мс, P-Q — 160 мс, QRS — 90 мс, Q-T — 420 мс. Ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС)

Fig. 3. Patient B., 20 years old. ECG recorded by a stationary electrocardiograph: P — 80 ms, P-Q — 160 ms, QRS — 90 ms, Q-T — 420 ms. Sinus rhythm, normal position of the electrical axis of the heart

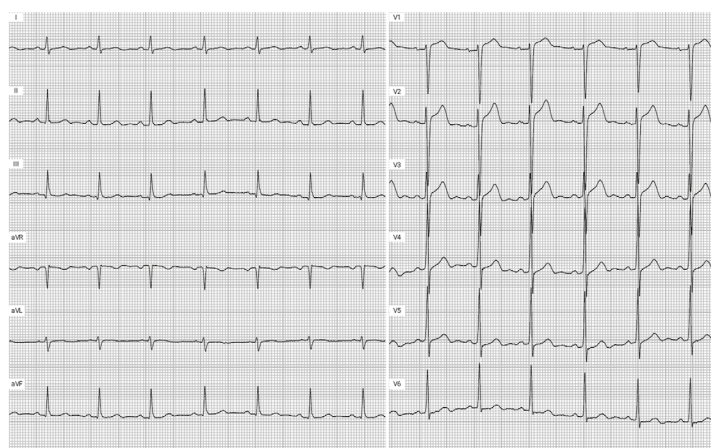


Рис. 4. Пациент Б., 20 лет. ЭКГ, записанная устройством ECG-Dongle: P — 80 мс, P-Q — 160 мс, QRS — 90 мс, Q-T — 420 мс. Ритм синусовый, нормальное положение ЭОС

Fig. 4. Patient B., 20 years old. ECG recorded by a device «ECG-Dongle»: P — 80 ms, P-Q — 160 ms, QRS — 90 ms, Q-T — 420 ms. Sinus rhythm, normal position of the electrical axis of the heart

ХСН II–III ФК по классификации NYHA со сниженной ФВ ишемической и неишемической этиологии на протяжении 12 недель (табл.). Пациент самостоятельно или с помощью родственника регистрировал ЭКГ, используя устройство ECG-Dongle full и результаты отправлял на электронную почту врачам-исследователям. Наложение электродов происходит так же, как и при регистрации традиционной ЭКГ. Примеры кардиограмм у исследуемых пациентов, записанных с помощью мобильного ЭКГ-устройства ECG-Dongle, представлены на рис. 5–8.

Установлено, что наиболее частыми причинами ухудшения течения ХСН явились возникновение пароксизма фибрилляции предсердий (ФП), переход постоянной формы ФП из нормосистолии в тахисистолию, появление частой экстрасистолии, дестабилизация течения гипертонической болезни. Причем изменения

на ЭКГ зачастую предшествовали клиническим проявлениям. Таким образом, полученные данные позволяют предупредить значимое клиническое ухудшение течения ХСН.

Нами предложен алгоритм использования мобильной системы ЭКГ-мониторинга у пациентов кардиологического профиля, страдающих ХСН (рис. 9).

Таким образом, применение дистанционного ЭКГ-мониторирования с помощью устройства ECG-Dongle решает задачу персонализированного выявления предвестников ухудшения состояния системы кровообращения пациента, а также выявляет возможную причину дестабилизации течения заболевания.

Результаты проведенного исследования показывают, что система дистанционного реабилитационного наблюдения на основе мобильной связи может быть

Таблица. Выявленная патология при использовании мобильной системы ЭКГ-мониторинга

Table. Identified pathology when using a mobile ECG monitoring system

Показатель	Пациенты, страдающие ХСН	Здоровые
Синусовая брадикардия	2	5
Синусовая тахикардия	5	3
Частая наджелудочковая экстрасистолия	6	0
Частая желудочковая экстрасистолия	3	0
Впервые выявленная мерцательная аритмия	1	0
Пароксизм мерцательной аритмии	2	0
Постоянная форма мерцательной аритмии, тахисистолическая форма	2	0
Блокада левой ножки пучка Гиса	3	0
Блокада правой ножки пучка Гиса	2	5
Депрессия сегмента S–T	2	0

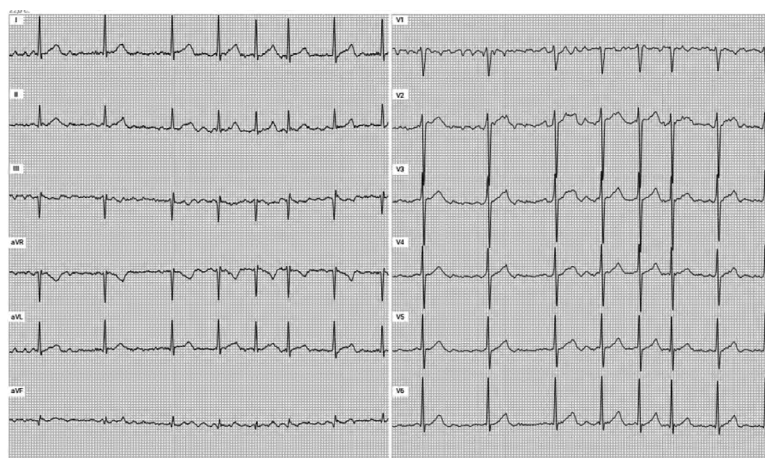


Рис. 5. Пациент И., 56 лет. На ЭКГ, записанной мобильным ЭКГ-устройством ECG-Dongle full, зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий

Fig. 5. Patient I., 56 years old. Atrial fibrillation paroxysm was recorded on the ECG recorded by the mobile ECG device "ECG-Dongle full"



Рис. 6. Пациент К., 72 года. Ритм трепетания предсердий, неправильная форма с атриовентрикулярным (АВ) проведением 2:1—4:1. ЗОС отклонена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса

Fig. 6. Patient K., 72 years old. Atrial flutter rhythm, irregular shape with atrioventricular (AV) conduction 2:1—4:1. EOS is deflected sharply to the left. Anterior branch block of the left bundle branch

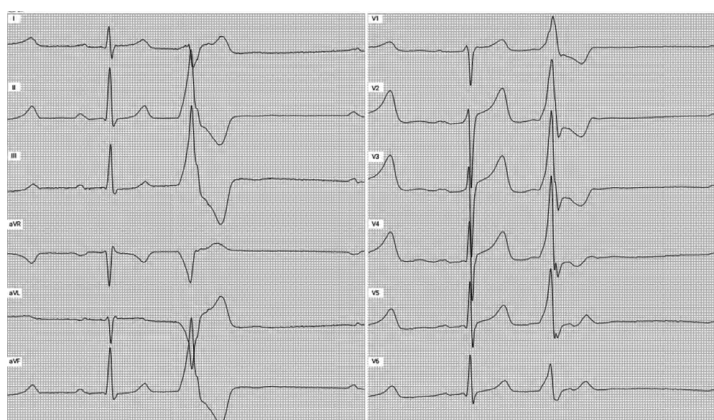


Рис. 7. Пациент С., 67 лет. Синусовый ритм. Нормальное положение ЗОС. Одиночная конкордантная базальная желудочковая экстрасистола

Fig. 7. Patient S., 67 years old. Sinus rhythm. EOS normal position. Single concordant basal ventricular premature beats

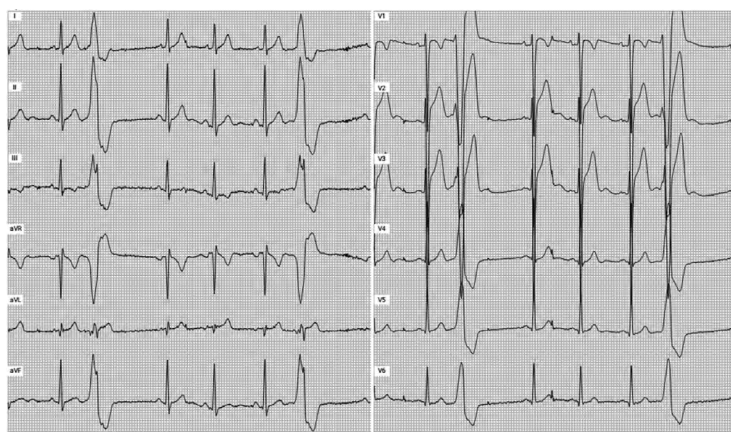


Рис. 8. Пациент Е., 50 лет. Синусовый ритм. Нормальное положение ЗОС. Одиночные монотопные, мономорфные правожелудочковые экстрасистолы

Fig. 8. Patient E., 50 years old. Sinus rhythm. EOS normal position. Single monotopic, monomorphic right ventricular premature beats

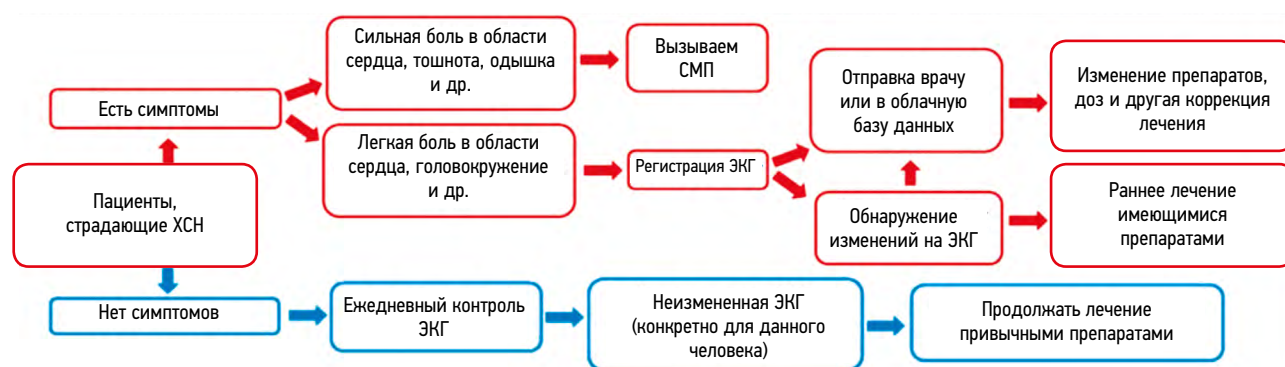


Рис. 9. Алгоритм использования мобильной системы ЭКГ-мониторинга у пациентов кардиологического профиля, страдающих ХСН. СМП — скорая медицинская помощь

Fig. 9. Algorithm for using a mobile ECG monitoring system in cardiac patient with CHF. MEO — Medical emergency onboard

использована в качестве вспомогательной модели амбулаторной помощи при ведении больных, страдающих ХСН. Комплексным благоприятствующим фактором является повышение мотивированности пациентов к реабилитации и лечению при вовлечении их в процесс самопомощи и улучшения качества коммуникации «врач — пациент».

ВЫВОДЫ

1. Получаемое изображение ЭКГ с помощью устройства ECG-Dongle полностью соответствует данным стационарного электрокардиографа в 12 отведениях.

2. У пациентов ЭКГ-предвестниками ухудшения течения ХСН являются возникновение пароксизма ФП, переход постоянной формы ФП из нормосистолии в тахисистолию, появление частой экстрасистолии.

3. Система дистанционного ЭКГ-мониторинга на основе мобильной связи может быть использована в качестве вспомогательной модели амбулаторной помощи при ведении больных, страдающих ХСН.

Финансирование статьи и конфликт интересов между авторами статьи и производителем системы ECG-Dongle отсутствуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимирский А.В., Лебедев Г.С. Телемедицина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 576 с.
2. SUPPORT-HF 2 Investigators and Committees. Home monitoring with IT-supported specialist management versus home monitoring alone in patients with heart failure: Design and baseline results of the SUPPORT-HF 2 randomized trial // *Am Heart J*. 2019. Vol. 208. No. 1. P. 55–64.
3. Крюков Е.В., Зарецкий А.П., Кириллова К.К., и др. Анализ современных тенденций в области электрофизиологических исследований персистирующей формы фибрилляции предсердий // *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. Т. 24, № 4. С. 89–104. DOI: 10.12737/article_5a38f5d0ee1814.76985721
4. Громыко Г.А., Крюков Е.В. Внезапная сердечная смерть пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором – нужна ли дальнейшая стратификация риска? // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017. № 3. С. 228–231.
5. Ойоткинова О.Ш., Ермаков Н.А., Шкловский Б.Л., и др. Роль техногенных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019. № 4. С. 37–44. DOI: 10.26269/5cvy-tz32
6. ЭКГ сделает флэшка // *Современная кардиология*. 2017. № 2. С. 3.

REFERENCES

1. Vladzimirsky AV, Lebedev GS. Telemedicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 576 c. (In Russ.).
2. SUPPORT-HF 2 Investigators and Committees. Home monitoring with IT-supported specialist management versus home monitoring alone in patients with heart failure: Design and baseline results of the SUPPORT-HF 2 randomized trial. *American Heart Journal*. 2019;1:55–64.
3. Kryukov EV, Zaretsky AP, Kirillova KK., et al. Analysis of current trends in the field of electrophysiological studies of persistent atrial fibrillation. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2017;24(4):89–104. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a38f5d0ee1814.76985721
4. Gromyko GA, Kryukov EV. Sudden cardiac death in patients with postinfarction cardiosclerosis and an implanted cardioverter-defibrillator – is further risk stratification necessary? *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3(59):228–231. (In Russ.).
5. Oynotkinova OSh, Ermakov NA, Shklovsky BL, et al. The role of technogenic factors in the development of cardiovascular diseases. *Kremlin Medicine Clinical Bulletin*. 2019;4:37–44. DOI: 10.26269/5cvy-tz32
6. Flash drive will perform an ECG. *Modern Cardiology*. 2017;2:3.

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Сергеевич Фролов**, кандидат медицинских наук; e-mail: froloff_82@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4625-2671; SCOPUS: 48761185800; SPIN-код: 4089-0078

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SCOPUS: 55804184100; SPIN-код: 4531-6011

Изиляева Елизавета Анатольевна, e-mail: izi_li55@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2756-8686; SPIN-код: 1311-5535

Иван Александрович Степаненко, кандидат медицинских наук; e-mail: icetp@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6436-5656; SPIN-код: 9174-8800

Татьяна Сергеевна Свеклина, кандидат медицинских наук; e-mail: icetp@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9546-7049; SCOPUS: 3700129990; SPIN-код: 3561-6503

AUTHORS INFO

***Dmitriy S. Frolov**, candidate of medical sciences; e-mail: froloff_82@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4625-2671; SCOPUS: 48761185800; SPIN code: 4089-0078

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences, доцент; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SCOPUS: 55804184100; SPIN code: 4531-6011

Elizaveta A. Izilyaeva, e-mail: izi_li55@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2756-8686; SPIN code: 1311-5535

Ivan A. Stepanenko, candidate of medical sciences; e-mail: icetp@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6436-5656; SPIN code: 9174-8800

Tatyana S. Svekлина, candidate of medical sciences; e-mail: sveklina@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9546-7049; SCOPUS: 3700129990; SPIN code: 3561-6503

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.381-002-06-071: 615.38: 616.153.96

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64904>

Научная статья

РОЛЬ $\beta 2$ -МИКРОГЛОБУЛИНА И ЛАКТОФЕРРИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ)

В.А. Журнаджьянц, Э.А. Кчибеков, К.Г. Гасанов

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Резюме. Рассматривается значимость уровней концентрации $\beta 2$ -микроглобулина и лактоферрина в сыворотке крови пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ), для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита. В исследование включены 56 пациентов с подозрением на перитонит, поступившие в экстренном порядке в стационар, которые получают заместительную почечную терапию (программный гемодиализ) в анамнезе. В группу контроля включены 50 амбулаторных пациентов, находящихся на программном гемодиализе. В исследование не включались пациенты с подозрением на перитонит и не получающие программный гемодиализ в анамнезе. В исследуемых группах определяли в сыворотке крови концентрации $\beta 2$ -микроглобулина и лактоферрина. Установлено, что концентрация сывороточного $\beta 2$ -микроглобулина статистически выше нормы у всех пациентов, получающих процедуры программного гемодиализа в анамнезе. Наиболее высокая статистически значимая концентрация $\beta 2$ -микроглобулина выявлена у пациентов с подозрением на уремический псевдоперитонит как по сравнению с группой контроля, так и с группой пациентов с диагностированным перитонитом. Наиболее высокая статистически значимая концентрация лактоферрина выявлена у пациентов с подозрением на перитонит, получающих процедуры программного гемодиализа в анамнезе, что достоверно выше как по сравнению с группой контроля, так и с пациентами с подозрением на уремический псевдоперитонит. В контрольной группе амбулаторных пациентов, получающих процедуры программного гемодиализа, статистически значимых различий концентраций в сыворотке крови $\beta 2$ -микроглобулина и лактоферрина не выявлено. Статистически значимое повышение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина выявлено при уремическом псевдоперитоните, а лактоферрина — при перитоните. Полученные данные не исключают возможности использования $\beta 2$ -микроглобулина для диагностики уремического псевдоперитонита, а лактоферрин с высокой вероятностью дает возможность установить факт наличия перитонита.

Ключевые слова: заместительная почечная терапия; лактоферрин; перитонит; программный гемодиализ; уремический псевдоперитонит; $\beta 2$ -микроглобулин; гиперазотемия; лапароскопия.

Как цитировать:

Журнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А., Гасанов К.Г. Роль $\beta 2$ -микроглобулина и лактоферрина в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 79–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64904>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64904>

Scientific article

ROLE OF β 2-MICROGLOBULIN AND LACTOFERRIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF UREMIC PSEUDOPERITONITIS AND PERITONITIS IN PATIENTS WITH RENAL REPLACEMENT THERAPY (PROGRAM HEMODIALYSIS)

V.A. Zurnadzh'yantc, E.A. Kchibekov, K.G. Gasanov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

ABSTRACT: The significance of the serum concentrations of β 2-microglobulin and lactoferrin of the patients on a renal replacement therapy (program hemodialysis) for differential diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis is considered. The study included 56 patients with a suspected peritonitis, admitted urgently to the hospital, who received renal replacement therapy (programmed hemodialysis) in the history. The control group included 50 outpatients on a programmed hemodialysis. The study did not include patients with suspected peritonitis who did not receive programmed hemodialysis in the history. Serum concentrations of β 2-microglobulin and lactoferrin were determined in the test groups. Serum β 2-microglobulin concentration was found to be statistically higher than the normal in all the patients receiving a history of program hemodialysis procedures. The highest statistically significant concentration of β 2-microglobulin was detected in patients with the suspected uremic pseudoperitonitis, both compared to the control group and the group of the patients with diagnosed peritonitis. The highest statistically significant concentration of lactoferrin was detected in patients with the suspected peritonitis receiving a history of program hemodialysis procedures, which is significantly higher both compared to the control group and the patients with a suspected uremic pseudoperitonitis. In the control group of outpatient patients receiving program hemodialysis procedures, no statistically significant differences in serum concentrations of β 2-microglobulin and lactoferrin were detected. A statistically significant increase in the concentration of β 2-microglobulin was found in uremic pseudoperitonitis, and lactoferrin in peritonitis. The obtained data do not exclude the possibility of using β 2-microglobulin to diagnose the uremic pseudoperitonitis, and lactoferrin with a high probability makes it possible to establish the fact of peritonitis.

Keywords: renal replacement therapy; lactoferrin; peritonitis; programmed hemodialysis; uremic pseudoperitonitis; β 2-microglobulin; hyperasotemia; laparoscopy.

To cite this article:

Zurnadzh'yantc VA, Kchibekov EA, Gasanov KG. Role of β 2-microglobulin and lactoferrin in differential diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis in patients with renal replacement therapy (program hemodialysis). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):79–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma64904>

ВВЕДЕНИЕ

По данным крупнейших отечественных и мировых регистров, число больных, постоянно получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), с каждым годом неуклонно растет. С увеличением возраста и длительности ЗПТ у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), наблюдается усиление проявлений коморбидной патологии, соматических и хирургических осложнений, обуславливая ухудшение качества жизни. Неоднозначность в тактике лечения этих пациентов и повышение риска неблагоприятного исхода характеризуется высокой медицинской и социальной значимостью [1–3]. В последние годы отмечен исследовательский интерес диализных клиницистов к улучшению качества диализной терапии, увеличения продолжительности жизни и раннего выявления осложнений, а также поиска снижения возможных рисков развития неблагоприятного исхода [4, 5].

За последние десятилетия отмечается рост количества хирургических осложнений у больных, находящихся на ЗПТ, их выявляемость из года в год увеличиваются и нередко служит причиной ошибочных экстренных оперативных вмешательств, летальность после которых достигает 47%. Научно-технический прогресс, успехи хирургии и других медико-биологических наук не уменьшили летальность от хирургических осложнений у пациентов, в том числе находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), которая остается высокой и малоизученной [6–8].

Важность данной тематики определяет высокая распространенность воспалительных заболеваний внутренних органов, среди которых перитонит выявляется более чем в 25% случаев при острой хирургической патологии брюшной полости, в том числе у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), в сочетании с сопутствующими заболеваниями [9, 10]. При недостаточной информативности общепринятых методик лабораторной и инструментальной диагностики используют лапароскопию как вынужденную манипуляцию при подозрении на перитонит. Однако лапароскопия становится неоправданной или напрасной у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), с клиническими проявлениями уремического псевдоперитонита и является одной из причин неблагоприятного течения основного заболевания [11, 12]. Распространенность в популяциях уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, неоднозначна, что объясняется отсутствием единого диагностического подхода к данному вопросу и увеличивает исследовательский интерес к данной проблеме [13–15].

Исходя из вышесказанного, отсутствие надежных лабораторных методик ранней и своевременной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный

гемодиализ), затрудняет выбор врачебной тактики. В последние десятилетия активно внедряются лабораторные и инструментальные методики своевременной и объективной диагностики тяжести воспалительного процесса. Однако проблема своевременной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита еще далека от разрешения [16–18].

В доступной нам литературе мало данных по диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), и почти отсутствуют исследования по данной проблеме [19, 20]. Общеизвестно, что для ранней дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита оценивают уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови, определяют уровень гиперазотемии. Однако мочевина и креатинин — несовершенные биомаркеры оценки уровня выраженности уремической интоксикации, поскольку зависят от влияния внешних факторов, таких как мышечная масса, пол, диета и нутритивный статус [21–23]. В этой связи у многих исследователей возникает интерес к новым альтернативным сывороточным биомаркерам, в частности к β 2-микроглобулину (β 2-МГ), концентрация которого возрастает при патологии почек, при снижении почечного клиренса, а у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в зависимости от выраженности уремической интоксикации показатели β 2-МГ возрастают в десятки раз по сравнению с нормальными значениями. С позиции ранней диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), как правило, исследуют концентрации в сыворотке крови β 2-МГ — одного из специфических маркеров почечной сохранности — и лактоферрина (ЛФ), который, по мнению многих исследователей, считается показателем воспаления и деструкции тканей [24–26].

Цель исследования — определение концентрации β 2-МГ и ЛФ в сыворотке крови у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2019 по 2021 г. обследовано 56 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение Клинической больницы «РЖД-Медицина» и Городской клинической больницы № 3 г. Астрахани в экстренном порядке с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит, которые получают ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе. У всех больных определяли концентрации β 2-МГ и ЛФ в сыворотке крови. Из числа всех обследованных у 39 пациентов диагностирован уремический псевдоперитонит, у 17 — перитонит.

В группу контроля включено 50 амбулаторных пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ).

В исследование не включались пациенты с подозрением на перитонит, не получающие ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе.

При обследовании пациентам не требовались воздержание от приема пищи и специальная подготовка. Забор крови производился по стандартной методике в вакуум-контейнеры с последующим получением сыворотки центрифугированием после образования сгустка. Уровни концентрации $\beta 2$ -МГ и ЛФ в сыворотке крови определяли иммуноферментным способом тест-системами фирмы «Биохиммак» (Москва).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью лицензионных программ анализа Statistica версии 6.1 (StatSoft, Inc.) и Excel-2003 (Microsoft Excel 2003). Так как были выявлены распределения, отличные от нормального, для статистической обработки данных использовали непараметрические критерии. Полученные значения представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75 интерквартильных размахов. Для проведения межгрупповых сравнений применялся непараметрический *U*-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с подозрением на уремический псевдоперитонит с выраженной гиперазотемией, с выявленной статистически высокой концентрацией $\beta 2$ -МГ терапия начата консервативно с использованием бикарбонатного диализа не менее 240 мин, диализатором с мембраной полисульфон (Fresenius, США), высокопоточный. В исследовательской группе госпитализированных с подозрением на перитонит выявлены признаки умеренной гиперазотемии, но отмечена статистически высокая концентрация ЛФ в сравнении с нормой, что в совокупности диагностических признаков, а также лабораторных и инструментальных данных, позволило начать терапию оперативным путем. Лечение в обеих исследуемых группах завершилось выздоровлением, летальных исходов не отмечено.

Установлено, что концентрация сывороточного $\beta 2$ -МГ выше нормы у всех пациентов, получающих процедуры ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе, из-за нарушенной почечной экскреции. При этом наиболее высокая статистически значимая концентрация $\beta 2$ -МГ

выявлена у пациентов с подозрением на уремический псевдоперитонит как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с диагностированным перитонитом ($p < 0,05$). Наиболее высокая статистически значимая концентрация ЛФ выявлена у группы пациентов с подозрением на перитонит, получающих процедуры ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе, что статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и пациентами с подозрением на уремический псевдоперитонит ($p < 0,05$). В контрольной группе пациентов статистически значимых различий концентраций $\beta 2$ -МГ и ЛФ в сыворотке крови не выявлено (табл.).

Наиболее статистически значимое повышение концентрации $\beta 2$ -МГ выявлено у пациентов при уремическом псевдоперитоните (*Me* 13 200 при интерквартильных размахах 8300; 16 800 нг/мл) по сравнению с пациентами при перитоните (*Me* 4000 при интерквартильных размахах 2800; 4700 нг/мл). Статистически значимое наибольшее повышение концентрации ЛФ выявлено при перитоните (*Me* 1800 при интерквартильных размахах 1698; 1998 нг/мл), по сравнению с уремическим псевдоперитонитом (*Me* 794 при интерквартильных размахах 682; 902 нг/мл).

На основании полученных данных нами разработан коэффициент соотношения (К), который рассчитывался по формуле: $K = \text{ЛФ}/\beta 2\text{МГ} \times 100$. Получена приоритетная справка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (программный гемодиализ)» № 2020143204 от 26.12.2020. При значении коэффициента более 20 баллов диагностировался перитонит, при значениях менее 20 баллов — уремический псевдоперитонит. Всем больным, находящимся на ЗПТ (программный гемодиализ), с суммой менее 20 баллов проведены сеансы ЗПТ (экстренного гемодиализа) в условиях стационара. После проведенного экстренного гемодиализа данным больным признаки острых абдоминальных болей стихали и полностью исчезали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистически значимое повышение концентрации $\beta 2$ -МГ выявлено при уремическом псевдоперитоните,

Таблица. Концентрация $\beta 2$ -МГ и ЛФ в сыворотке крови обследуемых групп, нг/мл (*Me*; 25–75)

Table. Concentration of $\beta 2$ -MG and LF in blood serum of the groups examined, ng/ml (*Me*; 25–75)

Показатель	Уремический псевдоперитонит	Перитонит	Контрольная группа
$\beta 2$ -МГ	13 200 [8300; 16 800]*	4000 [2800; 4700]**	3177 [2554; 4735]
ЛФ	794 [682; 902]**	1800 [1698; 1998]*	740 [655; 886]

Примечание: * — различия по сравнению с контрольной группой; ** — различия между группами пациентов с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом, $p < 0,05$.

а ЛФ — при перитоните. Полученные данные не исключают возможности использования $\beta 2$ -МГ для диагностики уремического псевдоперитонита, так как у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, концентрация $\beta 2$ -МГ в сыворотке крови многократно повышается и возрастает на фоне выраженности

почечной недостаточности. В свою очередь ЛФ как чувствительный маркер острого воспаления прогрессивно повышается с активностью воспалительного процесса и степенью повреждения тканей, что с высокой вероятностью дает возможность установить факт наличия перитонита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. Т. 16, № 1. С. 1–4.
2. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2018. Т. 19, № 4. С. 1–95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Чаплюк А.Л., и др. Экспертные подходы при хронической болезни почек // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 10. С. 13–18.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18, № 2. С. 123–127.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., и др. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации // Нефрология. 2007. Т. 11, № 4. С. 7–15.
6. Eilers H., Liu K.D., Gruber A., Niemann U. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period // Minerva Anesthesiol. 2010. Vol. 76, No. 9. P. 725–736.
7. Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Зайнутдинов А.М. Методологические аспекты лапароскопической санации при разлитом перитоните // Вестник хирургии. 2003. Т. 162, № 2. С. 28–31.
8. Magnuson T.H., Bender J.S. Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach // Surg Endosc Aug. 1995. Vol. 9, No. 8. P. 908–909. DOI: 10.1007/BF00768890
9. Рябов С.И. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология. 1999. Т. 3, № 1. С. 8–13. DOI: 10.24884/1561-6274-1999-3-1-8-13
10. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease // National Library of Medicine. 2017. Vol. 389, No. 10075. P. 1238–1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
11. Ватазин А.В., Лосев Г.Ю., Филижанко В.Н., и др. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств у больных терминальной ХПН, получающих перитонеальный диализ // Альманах клинической медицины. 2005. № 8–4. С. 18–25.
12. Ватазин А.В., Филижанко В.Н., Лосев Г.Ю., и др. Лапароскопические операции у больных терминальной ХПН получающих перитонеальный диализ // Альманах клинической медицины. 2007. Т. 16. С. 46–51.
13. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16, № 1. С. 13–29.
14. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., и др. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации // Нефрология. 2007. Т. 11, № 4. С. 7–15. DOI: 10.24884/1561-6274-2007-11-4-7-17
15. Абрамова Е.Э., Королева И.Е., Тов Н.Л., и др. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 6. С. 15.
16. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «K/DOQI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (о новом разделе K/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек // Нефрология и диализ. 2004. № 3. С. 204–269.
17. Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек // Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 9. С. 75–78.
18. Levey A.S., Coresh J., Balk E. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Ann Intern Med. 2003. Vol. 139, No. 2. P. 137–147. DOI: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013
19. Kamiya T., Hirako M., Misu N. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure // J Gastroenterol. 2005. Vol. 40, No. 12. P. 1116–1122. DOI: 10.1007/s00535-005-1709-6
20. Matsuo N., Yokoyama K., Maruyama Y., et al. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis // Clin Nephrol. 2010. Vol. 74, No. 3. P. 209–216. DOI: 10.5414/cnp74209
21. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина, 2000. 544 с.
22. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. Москва: Литтерра, 2006. 208 с.
23. Deegens J., Wetzels J. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis // Clin Nephrol. 2007. Vol. 68, No. 4. P. 201–208. DOI: 10.5414/cnp68201
24. Jaques D.A., Davenport A. Serum $\beta 2$ -microglobulin as a predictor of residual kidney function in peritoneal dialysis patients // J Nephrol. 2021. Vol. 34, No. 2. P. 473–481. DOI: 10.1007/s40620-020-00906-x
25. Луцева О.А., Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., и др. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 54–55.
26. Coca S., Parikh C. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation // Clin J Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 3, No. 2. P. 481–490. DOI: 10.2215/cjn.03520807

REFERENCES

1. Smirnov AV, Shilov VA, Dobronravov VF. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):1–4. (In Russ.).
2. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregodova NG, et al. Replacement therapy of end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and Dialysis*. 2018;19(4):1–95. (In Russ.). DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
3. Kryukov EV, Potekhin NP, Chaplyuk AL, et al. Expert approaches to chronic kidney disease. *Military Medical Journal*. 2016;337(10):13–18. (In Russ.).
4. Bikbov BT, Tomilina NA. Composition of patients and indicators of the quality of treatment on replacement therapy for end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2013. Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and Dialysis*. 2016;18(2):123–127. (In Russ.).
5. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG, et al. Chronic kidney disease: Further development of the concept and classification. *Nephrology*. 2007;11(4):7–15. (In Russ.).
6. Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann U. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(9):725–736.
7. Malkov IS, Shaimardanov RSh, Zainutdinov AM. Methodological aspects of laparoscopic sanitation in case of diffuse peritonitis. *West Surgery*. 2003;162(2):28–31. (In Russ.).
8. Magnuson TH, Bender JS. Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach. *Surg Endosc Aug*. 1995;9(8):908–909. DOI: 10.1007/BF00768890
9. Ryabov SI. The present-day approaches to hemodialysis treatment of patient with chronic renal failure. *Nephrology*. 1999;3(1):8–13. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-1999-3-1-8-13
10. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *National Library of Medicine*. 2017;389(10075):1238–1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
11. Vatazin AV, Losev GYu, Filizhanko VN, et al. Application of minimally invasive surgical interventions in patients with terminal chronic renal failure receiving peritoneal dialysis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2005;8(4):18–25. (In Russ.).
12. Vatazin AV, Filizhanko VN, Losev GYu, et al. Laparoscopic operations in patients with terminal chronic renal failure receiving peritoneal dialysis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2007;16:46–51. (In Russ.).
13. Bikbov BT, Tomilina NA. Substitution therapy for patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2011. *Nephrology and Dialysis*. 2014;16(1):13–29. (In Russ.).
14. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG, et al. Chronic kidney disease: Further development of the concept and classification. *Nephrology*. 2007;11(4):7–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2007-11-4-7-17
15. Abramova EE, Koroleva IE, Tov NL, et al. Death risk factors in patients on hemodialysis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;6:15. (In Russ.).
16. Zemchenkov AYU, Tomilina NA. “K/DOQI” refers to the origins of chronic renal failure (about the new K/DOQI section on the diagnosis, classification and assessment of the severity of chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis*. 2004;(3):204–220. (In Russ.).
17. Kolina IB, Stavrovskaya EV, Shilov EM. Dyslipidemia and chronic progressive kidney disease. *Ter Arch*. 2004;76(9):75–78. (In Russ.).
18. Levey AS, Coresh J, Balk E. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137–147. DOI: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013
19. Kamiya T, Hirako M, Misu N. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Gastroenterol*. 2005;40(12):1116–1122. DOI: 10.1007/s00535-005-1709-6
20. Matsuo N, Yokoyama K, Maruyama Y, et al. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol*. 2010;74(3):209–216. DOI: 10.5414/cnp74209
21. Nazarenko GI, Kishkun AA. Clinical assessment of laboratory research results. Moscow: Medicine; 2000. 544 p. (In Russ.).
22. Savelyev VS, Gelfand BR, Filimonov MI. Peritonitis. Moscow: Littera; 2006. 208 p. (In Russ.).
23. Deegens J, Wetzels J. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 2007;68(4):201–208. DOI: 10.5414/cnp68201
24. Jaques DA, Davenport A. Serum β_2 -microglobulin as a predictor of residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *J Nephrol*. 2021;34(2):473–481. DOI: 10.1007/s40620-020-00906-x
25. Lutseva OA, Zurnadzhiantc VA, Kchibekov EA, et al. Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2018;(1):54–55. (In Russ.).
26. Coca S, Parikh C. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):481–490. DOI: 10.2215/cjn.03520807

ОБ АВТОРАХ

***Виктор Ардоваздович Зурнаджянц**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: zurviktor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1962-4636

Элдар Абдурагимович Кчибеков, доктор медицинских наук; e-mail: Eidar_76@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9213-9541

Казим Гусейнович Гасанов, заочный аспирант; e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4303-3764

AUTHORS INFO

***Viktor A. Zurnadzh'yantc**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: zurviktor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1962-4636

Eldar A. Kchibekov, doctor of medical sciences; e-mail: Eidar_76@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9213-9541

Kazim G. Gasanov, post-graduate student; e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4303-3764

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК [616.12-008.331.1+616.13-004.6]-057.36-02:614.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64998>

Научная статья

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

Е.В. Крюков, А.Я. Фисун, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук, П.В. Агафонов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Принимая во внимание удаленность Арктического региона, его суровые климато-географические характеристики, сложную санитарно-эпидемиологическую обстановку и особенности военного труда, ожидается значительный вклад патологии системы кровообращения в структуру заболеваемости личного состава Вооруженных сил Российской Федерации в условиях Заполярья. Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости таких предикторов сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия, табакокурение, повышенный уровень артериального давления, абдоминальное ожирение, негативные психосоциальные факторы, нарушение диеты, употребление алкоголя, гиподинамия, а также отдельных признаков атеросклероза и заболеваний системы кровообращения у военнослужащих в условиях Арктического региона и умеренного климата. Установлено, что военная служба в климатогеографических условиях Арктической зоны сопряжена с более высокой распространенностью негативных психосоциальных факторов, нарушения диеты, вредных привычек и артериальной гипертензии. Отмеченные негативные психосоциальные факторы включают стресс, повышенную тревожность и депрессию, что объясняется удаленностью и ограниченностью коммуникации Арктического региона и «большой земли», слабыми перспективами для профессионального карьерного роста и качественного обучения членов семьи военнослужащего, монотонией и малой доступностью мероприятий досуга. Показано, что причиной более высокой распространенности артериальной гипертензии среди военнослужащих из арктической группы стала как впервые выявленная артериальная гипертензия, так и артериальная гипертензия в анамнезе. Кроме того, у значительной доли военнослужащих из арктической группы показатели липопротеидов низкой плотности превышают целевые значения, обеспечивающие профилактику атеросклероза и его осложнений. Это может способствовать развитию гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и требует более тщательного отбора военнослужащих к службе в Арктическом регионе с обязательным углубленным обследованием систем кровообращения и метаболизма, включая выполнение электрокардиографии, эхокардиографии, нагрузочного тредмил-теста, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса «интима-медиа», сфигмоманометрии с определением жесткости и биологического возраста сосудов, исследования липидограммы и гликемии натощак.

Ключевые слова: арктический регион; артериальная гипертензия; атеросклероз; военнослужащие-мужчины; вредные привычки; дислипидемия; нарушения диеты; психосоциальные факторы; факторы риска.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Агафонов П.В. Факторы риска и патологии системы кровообращения у военнослужащих в условиях Арктического региона // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 85–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64998>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64998>

Scientific article

RISK FACTORS AND CIRCULATORY SYSTEM PATHOLOGIES IN MILITARY PERSONNEL IN THE ARCTIC REGION

E.V. Kryukov, A.Ya. Fisun, Y.Sh. Khalimov, S.V. Gayduk, P.V. Agafonov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Considering the remoteness of the Arctic region, its harsh climatic and geographical characteristics, complex sanitary and epidemiological situation, and peculiarities of a military labor, circulatory system pathologies are expected to significantly contribute to the morbidity structure of the personnel of the Armed Forces of the Russian Federation in the Arctic region. A comparative analysis of the occurrence of cardiovascular risk predictors such as: dyslipidemia, tobacco smoking, high blood pressure, abdominal obesity, negative psychosocial factors, poor diet, alcohol consumption, physical inactivity, individual signs of atherosclerosis, and circulatory system diseases in the servicemen of the Arctic region, and temperate climate was performed. The results of the analysis revealed that military service in the climatic and geographic conditions of the Arctic zone is associated with a higher prevalence of the negative psychosocial factors, diet disorders, bad habits, and an arterial hypertension. Negative psychosocial factors included: stress, increased anxiety, and the depression, which are explained by the remoteness and limited communication in the Arctic region and the “mainland,” poor prospects for the professional career growth and high-quality training of the family members, monotony, and low availability of the leisure activities. The higher prevalence of an arterial hypertension among the arctic servicemen was caused by the newly diagnosed arterial hypertension and a history of arterial hypertension. In a significant proportion of arctic servicemen, low-density lipoprotein values exceed the target values, which ensure the prevention of the atherosclerosis and its complications. This may contribute to the development of the hypertension and coronary heart disease, and requires a more careful selection of servicemen in the Arctic region with mandatory in-depth examinations of the circulatory systems and metabolism, including the electrocardiography, echocardiography, treadmill test, ultrasonography of the brachiocephalic arteries with the determination of the thickness of the “intima-media” complex, sphygmomanometer, and determination of the rigidity and biological age of the blood vessels, lipid profiling, and fasting glycemia

Keywords: Arctic region; arterial hypertension; atherosclerosis; military men; bad habits; dyslipidemia; diet disorders; psychosocial factors; risk factors.

To cite this article:

Kryukov EV, Fisun AY, Khalimov YSh, Gayduk SV, Agafonov PV. Risk factors and circulatory system pathologies in military personnel in the Arctic region. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):85–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64998>

Received: 09.04.2021

Accepted: 12.10.2021

Published: 22.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря значительным природным запасам углеводородов и других полезных ископаемых, близости к Северному морскому пути и важному стратегическому положению Арктика вызывает повышенный интерес со стороны ведущих мировых держав [1]. Около трети территории Арктики законодательно закреплено за Российской Федерацией. Арктическая военная группировка призвана обеспечить безопасность российских границ и предотвращение возможных конфликтов с другими арктическими странами (Дания, Соединенные Штаты Америки, Норвегия, Канада, Исландия), являющимися членами Североатлантического альянса [2].

Далеко не полный перечень климато-географических факторов, определяющих сложность и напряженность военной службы в Арктическом регионе, включает низкую среднегодовую температуру, пониженное содержание кислорода в воздушной смеси, специфическую для этих широт фотопериодичность, высокую ионизацию воздуха, резкие колебания напряжения геомагнитного и статического электрического поля, а также воздействие на организм многочисленных космических факторов за счет ослабления защитного влияния магнитного поля Земли в северных широтах. Помимо климата на организм военнослужащих, проходящих военную службу в условиях Заполярья, оказывают влияние особые санитарно-эпидемиологические факторы: низкая минерализация питьевой воды, возможное наличие химических и биологических загрязнений, вынужденное пребывание личного состава в замкнутых помещениях с искусственным микроклиматом, значительно увеличивающим обсемененность кожных покровов и слизистых человека инфекционными возбудителями, а также наличие природных очагов особо опасных инфекций — туляремии, боррелиоза, сибирской язвы [3].

Изучение особенностей патогенеза заболеваний системы кровообращения у жителей Арктического региона было начато во второй половине XX в. В 1980-х гг. академиком В.П. Казначеевым впервые описан синдром полярного напряжения [4], характеризующийся преобладанием процессов окисления, снижением интенсивности детоксикации, нарушением метаболизма северного типа, тканевой гипоксией, расстройствами психоэмоциональной сферы, десинхронозом, повышенной метеочувствительностью. Это приводит к более раннему развитию и более тяжелому течению заболеваний различных систем органов, но в первую очередь — системы кровообращения.

В процессе длительной адаптации к условиям высоких широт система кровообращения реагирует одной из первых, являясь маркером общего адаптационного процесса [5]. Увеличение периферического сопротивления в результате спазма периферических сосудов при длительном воздействии низких температур

окружающей среды способствует повышению артериального давления (АД). Подтверждена высокая частота развития артериальной гипертензии (АГ), которая преимущественно носит диастолический характер, а также ее злокачественное течение в условиях Крайнего Севера [6, 7] по сравнению с регионами умеренного климата. Для обеспечения адекватного обмена кислорода в тканевых капиллярах происходит повышение частоты сердечных сокращений и скорости периферического кровотока. Холодовой бронхоспазм и перераспределение легочных объемов вызывают выраженную легочную гипертензию, увеличение нагрузки на правый желудочек сердца, что приводит к ремоделированию правых и левых отделов сердца [5]. Это проявляется характерными «северными» изменениями на электрокардиограмме в виде большого «гипоксического» зубца Т, расширения комплекса QRS и зубца Р. Данный патологический процесс усугубляется ранним развитием атеросклеротического поражения крупных и мелких сосудов. Ранее нами [8] показано, что стенозирующим атеросклерозом чаще страдают мужчины, болеющие АГ. При этом даже высокое нормальное АД у мужчин молодого возраста является негативным фактором, способствуя трансформации функциональных изменений сосудов в органические с последующим формированием АГ как самостоятельной нозологической формы [9]. АГ у мужчин молодого возраста способствует атеросклеротическому поражению брахиоцефальных артерий с увеличением размеров комплекса «интима-медиа» и артерий почек, что в условиях воздействия арктического фактора многократно ускоряет патогенез генерализованного атеросклероза и требует эскалации гипотензивной терапии для профилактики тяжелых осложнений [10, 11].

К фактору риска атеросклероза, играющему решающее значение в Арктическом регионе, следует отнести дислипидемию. У участников полярных экспедиций в Арктике и Антарктике было выявлено значительное повышение уровня холестерина на заключительных этапах зимовки с длительным сохранением дислипидемии в послеекспедиционный период [4]. При совместном воздействии дислипидемии и АГ являются мощными активаторами атеросклероза и обусловленных им заболеваний [12]. Не стоит преуменьшать и негативное воздействие санитарно-эпидемиологических факторов Арктического региона. Показано, что у лиц молодого и среднего возрастов, проживающих и работающих в экологически неблагоприятных условиях, происходит резкое ускорение развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Низкая минерализация питьевой воды, возможное наличие химических загрязнений приводят к тому, что начиная с 40 лет у лиц, проживающих в промышленных экологически неблагоприятных районах, существенно возрастает распространенность метаболического синдрома в виде избыточной массы тела (40%), ожирения (6%), дислипидемии (81%), АГ (61%) [13].

По мере достижения возраста 45 лет начинают реализовываться изменения системы гемостаза (такие как повышение уровня фибриногена, факторов VIII и IX и других прокоагулянтов без пропорционального увеличения количества антикоагулянтных факторов, снижение активности фибринолиза), что повышает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и способствует развитию тромбозов [14].

Реализация всех описанных звеньев патогенеза приводит к более высокой частоте встречаемости и более раннему развитию осложнений ишемической болезни сердца в условиях Крайнего Севера [4]. Так, анализ особенностей развития инфаркта миокарда у 370 больных, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Городской больницы № 1 г. Норильска, показал, что резкое увеличение частоты встречаемости инфаркта миокарда отмечается у мужчин старше 51 года, с тенденцией к увеличению смертности с каждым последующим годом жизни и высокой долей повторных случаев. Максимальное количество случаев развития инфаркта миокарда приходится на периоды неблагоприятного воздействия фактора фотопериодичности: в ноябре — декабре (во время полярной ночи), а также в апреле — мае (во время полярного дня) [7].

Таким образом, принимая во внимание удаленность Арктического региона, его суровые климато-географические характеристики, сложную санитарно-эпидемиологическую обстановку, а также особенности военного труда, следует ожидать значительного вклада патологии системы кровообращения в структуру заболеваемости личного состава Вооруженных сил Российской Федерации в условиях Заполярья. Вместе с тем, в отличие от активных исследований в сфере гражданского здравоохранения, особенности факторов сердечно-сосудистого риска и патологии системы кровообращения у военнослужащих в условиях Арктического региона изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, отдельных признаков атеросклероза, а также заболеваний системы кровообращения у военнослужащих в условиях Арктического региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также по месту постоянной службы в условиях Арктического региона (арх. Новая Земля, пос. Белушья Губа) проведено обследование и изучена медицинская документация 251 военнослужащего мужского пола в возрасте 23–44 лет (средний возраст $33,7 \pm 4,9$ лет). В зависимости от места службы всех обследованных разделили на две группы: 1-я — 159 военнослужащих, проходящих военную службу в условиях Арктики (средний срок

службы в данных условиях: 8,4 года [4,7–12,1]), 2-я — 92 военнослужащих из Западного военного округа.

К изученным факторам сердечно-сосудистого риска относили дислипидемию (повышение уровня общего холестерина и/или липопротеидов низкой плотности — ЛПНП), табакокурение, повышенный уровень АД, абдоминальное ожирение (окружность талии более 94 см), психосоциальные факторы (наличие стресса и депрессии по данным опросника Спилберга — Ханина, цветового теста Люшера), нарушение диеты (преимущественное питание консервированной пищей с малым количеством свежих овощей), регулярное употребление алкоголя (раз в неделю и чаще), гиподинамию. Также анализировали частоту встречаемости подтвержденного диагноза нейрорциркуляторной астении (НЦА), гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии и признаков атеросклероза (наличие характерных аускультативных феноменов — акцента II тона над аортой, систолического шума на верхушке сердца, положительного симптома Сиротинина — Куковерова, а также снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,75 усл. ед). У обследованных оценивались жалобы, данные анамнеза, объективный статус (включая антропометрию с определением индекса массы тела, измерение окружности талии, определение АД, ЛПИ), изучалась медицинская документация. Проводилось биохимическое исследование, включая общий холестерин, ЛПНП, триглицериды. Вывод о дислипидемии делали в случае повышения уровня общего холестерина и/или ЛПНП сверх нормативных значений. Результаты представлялись в виде среднего значения признака (M) и его 95% доверительного интервала (ДИ), а для сравнения количественных показателей в группах использовался метод параметрического анализа — t -критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы военнослужащих не отличались по возрасту ($p = 0,075$). Подавляющее большинство обследованных военнослужащих относились к возрастной группе до 40 лет (85%). На первом этапе работы проводилось сравнение клинических и анамнестических данных о факторах сердечно-сосудистого риска в изученных группах военнослужащих. Показано, что служба в Арктическом регионе сопряжена со статистически значимым увеличением частоты встречаемости таких факторов, как АГ, курение, негативные психосоциальные факторы, нарушение диеты и употребление алкоголя (рис.).

Высокая частота встречаемости нарушения диеты (59%) в 1-й группе объясняется преимущественным употреблением в пищу консервированной пищи с высоким содержанием соли, а также малым потреблением свежих фруктов и овощей. Это согласуется с данными В.П. Андреева, А.И. Андриянова и Ж.В. Плехотской [15], указывающими на недостаток состава и энергетической

ценности рационов питания военнослужащих, осуществляющих свою деятельность в Арктике. Авторами установлено, что действующие основные рационы питания военнослужащих имеют преимущественно углеводное содержание и не соответствуют особенностям метаболизма в условиях Заполярья. Более часто встречающиеся в 1-й группе негативные психосоциальные факторы (52% против 27% во 2-й группе, $p < 0,05$), включающие стресс, повышенную тревожность и депрессию, могут объясняться удаленностью и ограниченностью коммуникации Арктического региона и «большой земли», слабыми перспективами для профессионального карьерного роста и качественного обучения членов семьи военнослужащего, монотонией и малой доступностью мероприятий досуга, особенно в период полярной ночи и полярных циклонов, риском нападения диких животных. Это приводит к значимому увеличению доли военнослужащих, регулярно употребляющих алкоголь, в том числе в попытке борьбы с депрессией (39 против 18% в 1-й группе, $p < 0,05$), а также курящих военнослужащих (53 против 30% во 2-й группе, $p < 0,05$).

С учетом высокой распространенности АГ у военнослужащих 1-й и 2-й групп (48 и 32% соответственно) проведен сравнительный анализ ее длительности и частоты

встречаемости подтвержденного диагноза НЦА по гипертоническому типу, ГБ I стадии и II стадии, а также показателей офисного (измеренного в медицинском учреждении) систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), таблица 1.

Выявлено, что причиной более высокой распространенности АГ среди военнослужащих из Арктической группы стала как впервые выявленная АГ (16 против 11% во 2-й группе, $p < 0,05$), так и АГ в анамнезе (32 против 20% во 2-й группе, $p < 0,05$). Наибольший вклад в структуру подтвержденных диагнозов обеспечила НЦА по гипертоническому типу (18 против 10% во 2-й группе, $p < 0,05$). При этом длительность течения АГ, а также абсолютные показатели офисного САД и ДАД в обеих группах не имели значимых различий.

Высокая распространенность АГ в обеих группах (48 и 32% соответственно) соответствует общим тенденциям, наблюдаемым у населения Российской Федерации. По результатам многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ2)», выполняемого в рамках Государственного задания Минздрава России в 13 субъектах Российской Федерации с участием 3000 мужчин

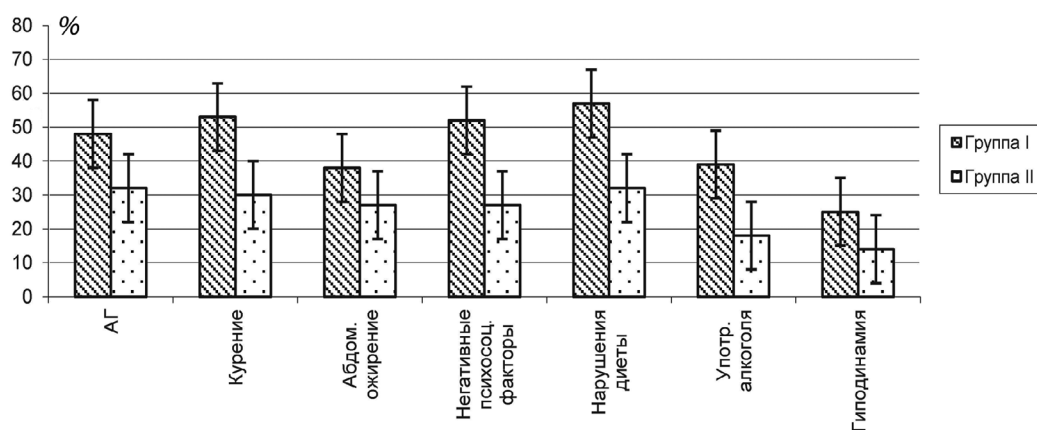


Рис. Факторы сердечно-сосудистого риска
Fig. 1. Cardiovascular risk factors

Таблица 1. Встречаемость АГ, НЦА и ГБ в обследуемых группах

Table 1. Incidence of arterial hypertension, neurocirculatory dystonia, and hypertension disease in the study groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
АГ, чел. (%)	76 (48)*	29 (32)	0,028
Впервые выявленная АГ, чел. (%)	26 (16)*	10 (11)	0,032
АГ в анамнезе, чел. (%)	50 (32)*	19 (20)	0,047
НЦА по гипертоническому типу, чел. (%)	28 (18)*	9 (10)	0,032
ГБ I стадии, чел. (%)	12 (8)	7 (8)	0,081
ГБ II стадии, чел. (%)	10 (6)	3 (2)	0,081
Длительность АГ, лет	3,2	2,8	0,095
Величина офисного САД/ДАД, мм рт. ст.	132,8 [123,6–137,2] / 82,8 [80,1–84,2]	137,2 [130,4–141,8] / 88,5 [83,2–90,3]	0,072

Примечание: * — $p < 0,05$.

в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ среди мужчин составила 49,1% [16]. Из них контроль АД осуществляют лишь 42,9% мужчин. В Вооруженных силах в структуре кардиологических заболеваний среди военнослужащих по контракту, членов их семей и военных пенсионеров заболевания, сопровождающиеся АГ, в 2015 г. составляли 66,1% [17].

В качестве важного фактора сердечно-сосудистого риска изучались показатели липидного обмена. Медицинская документация военнослужащих, проходящих службу в Арктическом регионе, не во всех случаях включала полные данные липидограммы, поэтому анализ проводился на основании лишь 88 военнослужащих из 1-й группы, а значимость такого анализа оказалась снижена. Установлено, что среднее значение атерогенной фракции ЛПНП, приводящей к развитию атеросклероза, в 1-й группе оказалась значимо выше, чем во 2-й группе (3,5 и 2,2 ммоль/л соответственно), при этом статистически значимого различия по уровню общего холестерина не отмечалось (табл. 2).

В соответствии с современными Рекомендациями Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 г. [18], даже для пациентов низкого риска целевые значения ЛПНП составляют менее 3 ммоль/л. Таким образом, у значительной доли военнослужащих из арктической группы показатели ЛПНП превышают целевые значения, обеспечивающие профилактику атеросклероза и его осложнений. Данное положение подтверждается более высокой долей лиц, страдающих дислипидемией, в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (48 и 32% соответственно, $p < 0,05$). Одной из причин описанных метаболических нарушений у военнослужащих молодого и среднего возраста в Арктическом регионе может являться неполноценное питание с малым количеством растительной клетчатки и пищевых

волокон, выполняющих функцию ингибитора всасывания животных жиров и холестерина пищи. Это косвенно подтверждается значимо более высоким уровнем триглицеридов в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (2,7 и 1,4 ммоль/л соответственно), поскольку единственным источником триглицеридов в организме является пища.

Значимых различий между обследуемыми обеих групп по индексу ЛПИ обнаружить не удалось. Вместе с тем в 1-й группе отмечена тенденция к увеличению общего количества участников с признаками атеросклероза по сравнению со 2-й группой (6 и 4% соответственно), таблица 3. Это обстоятельство может свидетельствовать об ускоренном прогрессировании атеросклероза при длительном воздействии арктического фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что в группе военнослужащих Арктического региона частота встречаемости большинства изученных предикторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемии, табакокурения, негативных психосоциальных факторов, нарушения диеты и регулярного употребления алкоголя) оказалась значимо выше, чем в группе сравнения, что реализуется в виде более высокой частоты АГ и тенденции к увеличению числа случаев генерализованного атеросклероза. Большая распространенность АГ в анамнезе среди военнослужащих арктической группировки может свидетельствовать о необходимости более тщательного отбора к службе в Арктическом регионе с обязательным углубленным обследованием систем кровообращения и метаболизма, включая выполнение электрокардиографии, эхокардиографии, нагрузочного тредмил-теста, ультразвукового исследования брахиоцефальных

Таблица 2. Данные липидограмм у военнослужащих обеих групп

Table 2. Lipid profile of military personnel in both the groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 [4,8–6,7]	5,2 [3,8–5,9]	0,082
ЛПНП, ммоль/л	3,5 [1,8–4,4]*	2,2 [2,1–3,9]	0,041
Триглицериды, ммоль/л	2,7 [1,1–3,7]*	1,4 [1,0–2,0]	0,032
Коэффициент атерогенности (КА), ед.	3,2 [2,1–3,8]	2,9 [1,7–3,5]	0,123
Участники, страдающие дислипидемией, чел. (%)	24 (48)*	29 (32)	0,031

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Признаки атеросклероза в обеих группах военнослужащих

Table 3. Signs of atherosclerosis in both the groups of military personnel

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
ЛПИ, ед.	1,1 [1–1,1]	1,1 [1–1,1]	0,12
Участники с ЛПИ $< 0,75$, чел. (%)	5 (3)	3 (3)	0,062
Участники с наличием аускультативных феноменов, чел. (%)	5 (3)	1 (1)	0,058
Всего участников с признаками атеросклероза, чел. (%)	10 (6)	4 (4)	0,062

Примечание: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

артерий с определением толщины комплекса «интима-медиа», сфигмоманометрии с определением жесткости и биологического возраста сосудов, исследования липидограммы и гликемии натощак. Целесообразно проведение ежегодного обследования военнослужащих арктической группировки по месту службы с привлечением выездных военно-врачебных комиссий,

в состав которых должен входить кардиолог и специалист функциональной диагностики. Это позволит не допустить к службе лиц с высоким риском развития ГБ и ишемической болезни сердца, обеспечить раннюю профилактику сердечно-сосудистых осложнений и уменьшить риск смертельных исходов у данной категории военнослужащих.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу // Российская газета. Столичный выпуск. 2009. № 0 (4877)
2. Черников О.Г., Кульнев С.В., Куприянов С.А., и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировки войск (сил) в Арктической зоне // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 4. С. 4–11.
3. Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., и др. Особенности организации терапевтической помощи военнослужащим в Арктическом регионе // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 341, № 3. С. 73–75.
4. Казначеев В.П. Современные проблемы синтетической экологии: «синдром полярного напряжения» // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 1997. Т. 17, № 1. С. 6–10.
5. Васильева Г.С., Алексеев В.П., Кривошапкин В.Г. Климат и сердечно-сосудистая патология на Крайнем Севере. Якутск: Сахаполиграфиздат, 2004. 128 с.
6. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.
7. Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В., и др. Потерянные годы жизни в результате преждевременной смерти и их взаимосвязь с климатическими и социально-экономическими показателями регионов // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 4. С. 456–463. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1412
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика больных, страдающих артериальной гипертензией и стенозирующим атеросклерозом, в зависимости от локализации патологического процесса в сосудистом русле // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 1. С. 36–38.
9. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 1. С. 41–52. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-50
10. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с арте-

риальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 4. С. 66–67.

11. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Величины комплекса «интима — медиа» сонных артерий как отражение эволюции высокого нормального артериального давления // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 2. С. 11–20.
12. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // Медицинские новости. 2012. № 1. С. 62–68.
13. Ойроткинова О.Ш., Ермаков Н.А., Шкловский Б.Л., и др. Роль техногенных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019. № 4. С. 37–44. DOI: 10.26269/5cny-tz32
14. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза // Клиническая медицина. 2020. № 98 (1). С. 9–12. DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12
15. Андреев В.П., Андриянов А.И., Плахотская Ж.В. Состав и энергетическое содержание рационов питания населения и военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № S1. С. 5–9.
16. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. № 15 (4). С. 450–466. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
17. Отчет главного кардиолога МО РФ о состоянии заболеваемости и деятельности военно-лечебных учреждений и предложения по снижению заболеваемости, совершенствованию работы войскового звена медицинской службы и военных лечебных учреждений за 2015 год. Санкт-Петербург: ВМА, 2016. 15 с.
18. Кашталап В.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., и др. Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача // Русский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 4–7.

REFERENCES

1. Osnovy gosudarstvennoy politiki Rossiiskoi Federatsii v Arktike na period do 2020 goda i dal'neishuyu perspektivu. *Rossiiskaya gazeta. Stolichnyi vypusk*. 2009;0(4877). (In Russ.).
2. Chernikov OG, Kulnev SV, Kupriyanov SA, et al. Features of the organization of medical support for troops (forces) in the Arctic zone. *Military Medical Journal*. 2020;341(4):4–11. (In Russ.).
3. Fisun AY, Halimov YuSh, Agafonov PV, et al. Features of the organization of therapeutic assistance to military personnel

in the Arctic region. *Military Medical Journal*. 2019;341(3):73–75. (In Russ.).

4. Kaznacheev VP. Sovremennyye problemy sinteticheskoy jekologii: "sindrom poljarnogo naprjazheniya". *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 1997;17(1):6–10. (In Russ.).
5. Vasilyeva GS, Alekseev VP, Krivoschapkin VG. *Klimat i serdechno-sosudistaja patologija na Krajnem Severe*. Yakutsk: Sahapoligrafizdat. 2004;128. (In Russ.).

6. Hasnulin VI, Hasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Human Ecology*. 2012;1:3–11. (In Russ.).
7. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Tretyakov VV, et al. Years of Life Lost Due to Premature Death and Their Relationship with Climate and Socio-Economic Performance of Regions *Annals RAMN*. 2015;70(4):456–463. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1412
8. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of patients with arterial hypertension and stenosing atherosclerosis, depending on the localization of the pathological process in the vascular bed. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;1(69):36–38. (In Russ.).
9. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values *Arterial'naja gipertenzija*. 2016;22(1):41–52. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-50
10. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Military Medical Journal*. 2020;341(4):66–67. (In Russ.).
11. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Values of the intima-media complex of carotid arteries as a reflection of the evolution of high normal blood pressure. *Military Medical Journal*. 2018;339(2):11–20. (In Russ.).
12. Pavlova OS. Sovremennye vozmozhnosti jeffektivnoj serdechno-sosudistoj profilaktiki u pacientov s arterial'noj gipertenziej i dislipidemiej. *Medicinskie novosti*. 2012;1:62–68. (In Russ.).
13. Technogenic factors in the development of cardiovascular diseases. *Kremlevskaja Medicina. Klinicheskij Vestnik*. 2019;(4):37–44. (In Russ.). DOI: 10.26269/5cvy-tz32
14. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine*. 2020;98(1):9–12. (In Russ.). DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12
15. Andreev VP, Andriyanov AI, Plakhotskaya ZhV. Structure and the power maintenance of diets applied in a food of the population and military men in Arctic regions of Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;S1:5–9. (In Russ.).
16. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
17. Otchet glavnogo kardiologa MO RF o sostojanii zabolevaemosti i dejatel'nosti voenno-leчебnyh uchrezhdenij i predlozhenija po snizheniju zabolevaemosti, sovershenstvovaniju raboty vojskovogo zvena medicinskoj sluzhby i voennyh leчебnyh uchrezhdenij za 2015 god. Saint Petersburg: VMA; 2016. P. 15. (In Russ.).
18. Kashtalap VV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. 2019 Dyslipidemia Guidelines from the European Society of Cardiology: news for the medical practitioner. *Russian Medical Journal*. 2019;12:4–7. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Павел Владимирович Агафонов**, кандидат медицинских наук; e-mail: agafonov23@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4934-320X; SPIN-код: 3303-4786

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Александр Яковлевич Фисун, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: a_fisun@list.ru

Юрий Шавкатович Халимов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Сергей Валентинович Гайдук, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

AUTHORS INFO

***Pavel V. Agafonov**, candidate of medical sciences; e-mail: agafonov23@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4934-320X; SPIN code: 3303-4786

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vmeda-nio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Alexander Ya. Fisun, doctor of medical sciences, professor; e-mail: a_fisun@list.ru

Yuri S. Halimov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Sergey V. Gaiduk, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83094>

Научная статья

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ЗА 2020–2021 гг.

Е.В. Ивченко, Б.Н. Котив, Д.В. Овчинников, С.А. Буценко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала серьезным испытанием для населения планеты на всех уровнях — от индивидуального до популяционного. Вводимые при этом ограничительные мероприятия самоизоляции, обсервации и карантина, известные до начала пандемии, как правило, лишь медицинским специалистам, стали вынужденными формами образа жизни большинства людей различных стран — специфического их привыкания к новым, непривычным, условиям существования и общения. Здравоохранение стало перед лицом неизвестной инфекции, характеризовавшейся на начальном этапе низкой степенью эффективности традиционных способов лечения. Представлены результаты работы Научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с апреля 2020 г. по настоящее время. В основу статьи положены научные и клинические результаты работы академии в условиях пандемии COVID-19. Рассматривается опыт организации санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий в пункте постоянной дислокации и на выезде в регионах России и за ее пределами. Разработанные, усовершенствованные и внедренные в практику методики диагностики и лечения пациентов, среди которых электронно-микроскопическая диагностика длительного носительства, ультразвуковое исследование легких, терапия глюкокортикостероидными препаратами, гелий-кислородными смесями, алгоритмы прогнозирования риска заболевания и автоматизированной оценки степени поражения легочной ткани, оценка эффективности ряда лекарственных препаратов. Особым блоком представлены исследования, связанные с отечественной вакциной «Гам-КОВИД-Вак», — оценка иммунитета как после перенесенного заболевания, так и поствакцинального и комплексного, использование иммунной антиковидной, патоген-редуцированной плазмы, взаимное влияние различных вакцин. Изучены и разработаны методики реабилитации реконвалесцентов, диспансерно-динамического наблюдения и военно-врачебной экспертизы.

Ключевые слова: иммунитет; иммунная плазма; глюкокортикостероиды; реабилитация; иммунопатогенез; Военно-медицинская академия; научно-исследовательский институт проблем новой коронавирусной инфекции; санитарно-противоэпидемические и профилактические мероприятия.

Как цитировать:

Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы Научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83094>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83094>

RESULTS OF THE WORK OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY RESEARCH INSTITUTE OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION PROBLEMS THROUGH 2020–2021

E.V. Ivchenko, B.N. Kotiv, D.V. Ovchinnikov, S.A. Bucenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Novel coronavirus infection COVID-19 pandemic has become a serious test for the world's population across the board — from individual to population. Introduced restrictive measures of self-isolation, observation, and quarantine, mostly known before the pandemic only to medical specialists, have become a forced “lifestyle” for most of the people across the globe, their specific adaptation to the new, unusual conditions of the existence and communication. Healthcare has faced off with an unknown infection, while traditional methods of the treatment showed their ineffectiveness at the initial stage. The results of the Research Institute of Problems of New Coronavirus Infection of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov from April 2020 to present are listed. Work basis is formed by the scientific and clinical results of the Academy's work during the COVID-19 pandemic. The experience of organizing sanitary, antiepidemic and preventive measures at the permanent disposition and in the field in the regions of Russia and abroad is presented. Developed, improved, and put into the practice methods of diagnosis and treatment of the patients, including the electron microscopic diagnostics of long-term carrier, ultrasound examination of the lungs, glucocorticosteroid therapy, helium–oxygen therapy, risk prediction algorithms and computer-aided evaluation of the degree of lung tissue damage, evaluation of the drug effectiveness are listed. In a separate section study related to the Russian vaccine “Gam-COVID-Vac,” the assessment of immunity after the disease, complex disorders, and in postvaccination cases, the use of the immune pathogen-reduced plasma, the mutual influence of various vaccines are presented. Methods of rehabilitation of convalescents, dispensary-dynamic observation, and military medical examination are studied and developed.

Keywords: immunity; immune plasma; glucocorticosteroids; rehabilitation; immunopathogenesis; Military Medical Academy; Research Institute of Novel Coronavirus Infection Problems; sanitary and antiepidemic and preventive measures.

To cite this article:

Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83094>

Received: 16.09.2021

Accepted: 23.10.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

11.02.2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, в марте инфекция пришла в Россию, а уже в апреле с поступлением первых пациентов в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМА) создан Научно-исследовательский институт (НИИ) проблем новой коронавирусной инфекции. В его состав вошли все кафедры, научные и вспомогательные подразделения, задействованные в организации и оказании медицинской помощи и проведении профильных научных исследований. Возглавил институт заместитель начальника академии по учебной и научной работе, заместителем был назначен начальник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров. Создан регистр военнослужащих, инфицированных SARS-CoV-2, и всех пациентов, получивших лечение в академии, на октябрь 2021 г. содержащий около 2500 записей [1].

Специалистами академии изучены вопросы диагностики, обследования и лечения больных COVID-19 в разных странах и континентах, а также в иностранных Вооруженных силах. Помощь пациентам, болеющим новой коронавирусной инфекцией, сотрудниками академии организовывалась и оказывалась не только в академии, но и в регионах России (Московская обл., Курганская обл., Тыва, Дагестан и др.) и странах мира (Сербия, Италия и др.), осуществлялась авиамедицинская эвакуация и телемедицинские консультации [2–6]. Разработаны особенности применения средств индивидуальной защиты в очагах новой коронавирусной инфекции [7]. Для дифференцированного подхода к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий среди военнослужащих были отобраны факторы риска заболевания COVID-19, разработана шкала оценки риска заболевания. Получаемый результат соотнесен с рекомендациями по объему проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий [8].

Специалистами академии проанализированы особенности иммунопатогенеза, связанные с инфекциями, вызванными вирусами семейства *Coronaviridae*, и их отличия от новой коронавирусной инфекции. Считается, что в структуре современной заболеваемости верхних дыхательных путей у взрослых от 10 до 30% случаев связано с коронавирусами. Исследования 2019-nCoV показали, что он имеет возможность связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, который дает ему доступ в клетку даже с низкой инфицирующей активностью. SARS-CoV-2 относится к «суперантигенам», основными проявлениями которых являются подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета, сопряженное с формированием системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» и патологической

активацией фагоцитов в легочной ткани с ее альтерацией и последующим фиброзированием. Иммуногенные свойства вируса, сведения о его структурах, ответственных за формирование специфического иммунитета, служат основой для ведения пациентов и разработки вакцин. Исследования получили практическое продолжение при участии сотрудников академии в испытании вакцины от коронавируса [9–12].

Одной из актуальных проблем для практического здравоохранения является вопрос формирования иммунитета у лиц, перенесших COVID-19, возможность их повторного заражения, а также обоснованность проведения вакцинации. В совместном проекте академии и лабораторной службы «Хеликс» изучалась динамика формирования нейтрализующих антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 и особенности гуморального иммунитета у лиц, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме, в зависимости от половой принадлежности и возраста.

Цель исследования — представить результаты работы НИИ проблем новой коронавирусной инфекции ВМА с апреля 2020 г. по настоящее время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 1109 лиц мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 38,2 года), получавших амбулаторное лечение по поводу легкой или бессимптомной формы заболевания. Всем включенным в исследование пациентам проводилось определение количественного содержания нейтрализующих иммуноглобулинов (Ig) класса G к S-белку возбудителя SARS-CoV-2 в венозной крови на 30, 45, 60, 90-е сутки от последнего результата положительной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в биологическом материале, определяемых с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (LIAISON XL, DiaSorin S.p.A., Италия). Во втором проекте проведено эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на фоне проводимой вакцинации среди курсантов военных образовательных организаций. В исследовании участвовали 497 человек, разделенные на группы по эпидемиологическому и прививочному анамнезу по COVID-19, группам крови и резус-фактору. Оценку напряженности иммунитета проводили по уровням IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено обязательное формирование постинфекционного гуморального иммунитета, который при легком или бессимптомном течении COVID-19 сохранялся у пациентов в течение как минимум 3 мес. Выявлено

формирование комбинированного иммунитета с наиболее высокими концентрациями специфических антител у переболевших и вакцинированных лиц, что позволяет рекомендовать вакцинацию перенесшим COVID-19. Также установлено возникновение постинфекционного иммунитета в организованных коллективах при скрыто протекающем эпидемическом процессе¹ [13].

Изучение ультраструктурных изменений биоптатов слизистой носоглотки с помощью электронной микроскопии в зависимости от клинической формы и фазы течения инфекционного процесса выявило ряд закономерностей. Так, при всех клинических формах COVID-19 в клетках наблюдались признаки вирусного поражения, вместе с тем при инapparантной форме вирусные частицы выявлены не были, при остром респираторном заболевании (ОРЗ) вирус определялся в начальном периоде, периоде разгара и реконвалесценции, в случае вирусного поражения легких (ВПЛ) — только в начальном периоде, однако именно при этой форме заболевания визуализировалась наибольшая концентрация вирусных частиц SARS-CoV-2 в везикулах и в клетках в целом. Полученные данные свидетельствуют о том, что за счет активного поражения клеток, формирования везикул с вирусом и последующим его выходом из клеток, то есть формирования классических изменений, характерных для SARS-CoV-2, опосредуется локализованная форма инфекции, а для формирования генерализованной формы (вирусного поражения легких), вероятно, вирус должен накопиться в высоких концентрациях в везикулах. После этого при слиянии гладких везикул с плазматической мембраной происходит одномоментное высвобождение значительно большего количества вирионов (в сравнении с ОРЗ) из клетки, что способствует высокой вероятности гематогенной диссеминации вируса. Локализация вируса вне везикул в клетке требует дальнейшего исследования [14].

Большое внимание уделено изучению патогенеза заболевания, в котором выделяют 4 ключевых звена.

Прямой цитопатический эффект, приводящий к повреждению клеток органов-мишеней и развитию клинической симптоматики в начальный период болезни (ринит, фарингит, аносмия, агевзия, поражение легких, вазопатии и васкулиты, дерматологические и неврологические проявления).

Дизрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сторону клинически значимых эффектов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 1 типа. В условиях гомеостаза основной функцией АПФ-2 является антагонизм АПФ-1. SARS-CoV-2, блокирует рецепторы АПФ-2, сдвигая физиологический баланс РААС в сторону эффектов, опосредованных АПФ-1 (вазоконстрикция сосудов микроциркуляторного русла, повышение проницаемости артериол и венул на фоне прямого

поражения эндотелия сосудов, которое приводит к интерстициальному отеку, усиливающему воспалительный процесс в легких, снижающему перфузионно-вентиляционное соотношение и усугубляющему течение острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, коморбидной метаболической и сердечно-сосудистой патологии).

Эндотелиальная дисфункция, являющаяся следствием прямого вирусного поражения и дисрегуляции РААС в сторону гипертензивных эффектов, компенсаторно и закономерно приводит к активации прокоагуляционных звеньев гемостаза (повышается синтез тромбина, снижается эффективность фибринолиза), что в конечном итоге способствует развитию сначала локального, а впоследствии переходящего в генерализованный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), клинически проявляющегося тромбоэмболическими осложнениями (острый коронарный синдром, тромбоз ветвей легочных артерий, инфекционно-токсические энцефалопатии, острое нарушение мозгового кровообращения, васкулиты) и усилением ОРДС.

Помимо указанных ключевых патогенетических звеньев, избыточное потребление тромбоцитов усиливает воспалительный потенциал нейтрофилов и способствует дополнительной гиперактивации макрофагов, что закономерно ускоряет высвобождение провоспалительных цитокинов и образование так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (сеток) с повышенным содержанием фибриногена, фибрина и/или микротромбами. Нейтрофильные сети дополнительно повреждают эндотелий и активируют как внешние, так и внутренние механизмы гемостаза, приводящие к гиперкоагуляции. В то же время гипоксемия приводит к развитию системной гипоксии и через активацию гипоксией индуцированного фактора-1 альфа (HIF-1α) способствует прогрессированию ОРДС, ДВС-синдрома, а впоследствии и фиброза легочной ткани [15–17].

Диагностика острых инфекционных заболеваний в начальном периоде, основанная на клинической (порой скудной и неяркой) картине, лежит в основе раннего выявления инфекционных больных, а значит их скорейшей изоляции и выполнения ключевого эпидемиологического постулата — исключения источника инфекции из эпидемического процесса. При большинстве острых инфекционных заболеваний, которые могут стать причиной чрезвычайной ситуации международного масштаба, начальный период короткий и болезнь быстро переходит в период разгара (холера, легочные формы чумы и сибирской язвы, грипп, брюшной тиф и др.), что диктует необходимость оказания экстренной, неотложной помощи или профилактики осложнений как можно раньше. Нынешняя пандемическая угроза — инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, — сильно отличается от классических острых инфекционных заболеваний.

Весь объем лечебно-диагностических мероприятий, безусловно, максимально эффективен при ранней

¹ Ряд статей сотрудников академии по представленным в статье вопросам еще находится на стадии опубликования

диагностике инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В то же время начальный период этого заболевания может растягиваться на 6–8 дней, в это время пациент часто чувствует себя относительно хорошо, а при исследовании органов грудной клетки не выявляются клинически значимые изменения легких. Такое развитие событий ослабляет бдительность прежде всего медицинского персонала первичного звена, пациенту не назначается адекватный объем диагностических исследований (коагулограмма, D-димер, фибриноген, С-реактивный белок, ферритин, альбумин) и лечебных мероприятий (противовирусная, превентивная противовоспалительная и антикоагулянтная терапия). В итоге большое количество пациентов поступает в стационары позже 8-х суток от начала болезни и часто с клинической картиной острой дыхательной недостаточности, то есть в периоде легочной инфекции и гипервоспаления, что приводит к быстрому исчерпанию ресурсов здравоохранения и, в ряде случаев, к неблагоприятному исходу для больного. Широко применяются как достаточно хорошо известные методики исследования, так и относительно редкие и новые, например, ультразвуковое исследование (УЗИ) для быстрой оценки состояния легких. При сопоставлении данных компьютерной томографии (КТ) и УЗИ легких была определена высокая степень совпадения результатов. Если при КТ выявляли признаки инфильтрации легочной ткани, вплоть до «матового стекла», то при УЗИ определяли В-линии различной интенсивности, вплоть до «белого легкого». Если при КТ выявляли консолидацию, то ее же находили и при УЗИ. Свободная жидкость в плевральной полости с одинаковой успешностью определяется и КТ, и УЗИ [18–30].

Доказательств бесспорной клинической эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов крайне мало. Анализ литературных данных по опыту лечения пациентов, страдающих атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, а также приобретенный опыт лечения пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволил выделить несколько препаратов различных групп. К ним относятся фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, риамиловир, рибавирин, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), а также препараты интерферона-альфа и антиковидная плазма.

На кафедрах академии также были проведены исследования по оценке клинической эффективности и безопасности различных этиотропных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия в лечении пациентов, болеющих SARS-CoV-2 средней степени. Исследования показывают по различным препаратам статистически значимое снижение длительности лихорадки, кашля, аносмии и более быструю элиминацию вируса из организма [31–34].

Использование плазмы реконвалесцентов в ранние сроки заболевания сокращает количество пациентов,

нуждающихся в искусственной вентиляции легких. Но высокий титр противовирусных антител имеется далеко не у всех переболевших. С появлением отечественной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» появилась возможность получать иммунную плазму от вакцинированных лиц. Оказалось, что уровень противовирусных антител в их плазме существенно превышает этот показатель в плазме реконвалесцентов.

Антиковидная плазма назначается в случае, когда потенциальная эффективность трансфузионной терапии превосходит потенциальные риски (прежде всего, острых функциональных расстройств системы кровообращения), в дозе не менее 3,125 мл на 1 кг массы тела однократно (общий объем трансфузии не должен превышать 20 мл на 1 кг массы тела).

Опыт применения иммунной антиковидной, патоген-редуцированной плазмы в условиях клиники инфекционных болезней ВМА продемонстрировал клиническую эффективность применения данного иммунобиологического препарата при лечении инфекции, вызванной SARS-CoV-2 тяжелого течения. В группе пациентов, получавших антиковидную плазму, наблюдалась статистически значимая более быстрая элиминация вируса из организма по результатам ПЦР назофарингеальных мазков, чем в контрольной группе пациентов (8,8 против 13,3 дня). Кроме того, при использовании иммунной антиковидной, патоген-редуцированной плазмы у тяжелых пациентов наблюдалось более быстрое восстановление нормального содержания кислорода артериальной крови и более короткие сроки проведения оксигенотерапии [35, 36].

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора при проведении противовоспалительной терапии пациентам, инфицированным COVID-19. Проведенные последние клинические исследования в Европе показали, что в группе пациентов, болеющих COVID-19, находившихся на инвазивной искусственной вентиляции легких или кислородной поддержке применение дексаметазона в дозировке 6 мг 1 раз в день в течение 10 дней приводило к достоверному снижению летальности в течение периода наблюдения (28 дней). В то же время для профилактики или лечения коронавирусной инфекции легкой и средней степени (у пациентов, не получающих кислород) использовать ГКС не рекомендуется.

Опыт применения данных препаратов в клиниках ВМА у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, показал, что упреждающая противовоспалительная терапия должна проводиться как можно раньше (в среднем на 7–8-й день болезни) до полного развития симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний: специфического вирусного поражения легких, ОРДС, ДВС-синдрома и признаков полиорганной недостаточности. Оценка эффективности применения комплексной противовоспалительной

терапии ГКС, ингибиторами интерлейкина-6 и янус-киназ в терапии пациентов, болеющих новой коронавирусной инфекцией, в условиях клиники инфекционных болезней ВМА показала, что пациенты с выраженным провоспалительным ответом, своевременно получавшие данную терапию, демонстрировали статистически значимые более низкие показатели летальности (7,4 против 23%) по сравнению с группой пациентов, получавших терапию только ГКС [37–39].

На фоне высвобождения цитокинов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, зачастую наблюдается развитие нарушений свертывания крови. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции и ДВС-синдрома. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови в виде сильного повышения концентрации D-димера в крови без существенных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов. ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается лишь у 0,6% выживших больных и в 71,4% у умерших пациентов. Развитие гиперкоагуляции сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Данные электронной микроскопии свидетельствуют о наличии выраженного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки вирусов SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неопластического генеза [40, 41].

В случаях снижения сатурации крови кислородом (SpO₂) при дыхании атмосферным воздухом менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии до достижения SpO₂ 96–98% при помощи назальных канюль (поток кислорода с низкой скоростью 3–15 л). При отсутствии эффекта на первом этапе рекомендовано использовать высокопоточную оксигенацию с потоком 30–60 л/мин вместо стандартной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких в связи с ее преимуществом в обеспечении адекватной оксигенации и минимального риска передачи инфекции. При использовании высокопоточной оксигенотерапии целесообразно надеть на пациента защитную маску. Рекомендовано сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе (прон-позиция) не менее 12–16 ч сутки, что приводит к улучшению оксигенации. При отсутствии эффекта от оксигенотерапии в течение 2 ч, нарастании дыхательной недостаточности необходим перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии [42].

Важным направлением стало изучение влияния пандемии на психологическое состояние населения. На протяжении всего неблагоприятного эпидемиологического периода особенности психологического реагирования населения находились в диапазоне между «гиперчувствительным» («тревожным») и «вытесняющим» полюсами. Начальный период (январь 2020 г.),

характеризовался появлением в медиапространстве информации о новой коронавирусной инфекции в г. Ухань (Китайская Народная Республика). В связи с этим появление COVID-19 не воспринималось населением большинства стран мира в качестве серьезной для их жизни потенциальной угрозы, а психологические паттерны реагирования характеризовались минимальной тревогой и, в большинстве своем, отрицанием (непринятием) возможных серьезных последствий.

Период отдаленных (вне страны) эпидемических вспышек (распространение за пределы первичного очага) и постепенного «информационного насыщения» (февраль — март 2020 г.) характеризовался появлением в информационных ресурсах новых и нередко противоречивых данных о стремительном распространении COVID-19, степени его опасности для жизни, а также первых вводимых ограничений для граждан России (как правило, связанных с запрещением выезда в ряд стран). Особенности психологического реагирования населения в это время проявлялись двумя полярными радикалами — недифференцированной слабо выраженной постоянной тревогой и практически полным отрицанием серьезной угрозы для своего здоровья (в связи с отсутствием летальных исходов в начале эпидемии и их относительно небольшим количеством в первые недели).

Период роста заболеваемости и инициального (первичного) психологического реагирования (вторая половина марта 2020 г.) определялся увеличением частоты случаев заболеваемости и смертности от COVID-19 в Российской Федерации и проявлялся также двумя основными вариантами реагирования. Первый был представлен более четкой конкретизацией содержания тревожных переживаний («кристаллизацией» угрозы), которая сопровождалась различными «защитными» видами деятельности (переезд за город, закупка лекарств, продуктов и бытовых товаров (неделя «гречки и туалетной бумаги»), направленными на снижение уровня внутреннего напряжения и беспокойства за своих близких. Вторым, не менее распространенным вариантом, являлось «психологическое вытеснение» значимости угрозы. Это во многом было обусловлено влиянием средств массовой информации, медиапространства, социальных сетей и мессенджеров (публикациями об «особом иммунитете населения России», «генетических и возрастных особенностях» и т. п.), противоречиво подаваемых сведений (вплоть до провокационных), дезавуирования принимаемых профилактических мер в различных увеселительных шоу-программах, транслируемых в прайм-тайм. Такие формы реагирования были особенно типичны для молодежной среды.

Психологические и психопатологические феномены периода разгара эпидемии самоизоляции (с конца марта 2020 г.) имели наибольшую полиморфность и определялись различными обстоятельствами, и прежде всего характером соблюдения ограничительных

мероприятий, возрастными и половыми особенностями человека, особенностями его профессиональной деятельности, а также другими медико-биологическими и социальными факторами.

Психологические и психопатологические феномены периода выхода из самоизоляции (с 09 июня 2020 г.) и постепенной «реадаптации» к обычному образу жизни в настоящее время являются наименее изученными. Очевидным представляется факт того, что за период нахождения в режиме самоизоляции у многих лиц сформировалась своеобразная «нажитая адаптация» к новым (непривычным ранее) условиям и образу жизни (отсутствие режима, нагрузок, профессиональной ответственности и т. д.), в связи с чем возвращение к «доэпидемическому» стилю жизнедеятельности вызывает дополнительную психологическую нагрузку, последствия которой можно будет оценивать лишь спустя определенное время [43–45].

Мероприятия по медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, направлены на восстановление функционирования пациента для достижения следующих основных задач: улучшение вентиляции легких, газообмена и бронхиального клиренса; продолжение нутритивной поддержки; повышение общей физической выносливости; коррекция нарушений памяти, внимания, сна, мышечной слабости; повышение мобильности; преодоление стресса, беспокойства или депрессии.

Конкретный состав индивидуальной программы реабилитации определяется специалистами в зависимости от степени нарушения функции различных органов и систем пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию COVID-19, и включает следующие реабилитационные технологии: лечебные физические факторы, лечебную физическую культуру, медицинский массаж, методики психологической коррекции, нутритивную поддержку, фармакологическую коррекцию, обучение и эрготерапию, использование технических средств реабилитации и другие технологии. Определенное значение в разработке этих мероприятий имели результаты ранее проведенных исследований [46–52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом комплексные исследования в рамках НИИ проблем новой коронавирусной инфекции позволили получить необходимую информацию для организации оказания медицинской помощи, оперативно распространить ее в Вооруженных силах в виде методических рекомендаций, подготовленных в соответствии с современными взглядами [53], и научно-медицинском пространстве России в виде статей. Наиболее приоритетными являются результаты, связанные с разработкой и использованием отечественной вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Загородников Г.Г., Улюкин И.М., Орлова Е.С., и др. Обоснование задач регистра военнослужащих, инфицированных SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 3. С. 153–158.
2. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // Медицинский совет. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
3. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Опыт медицинского обеспечения кораблей и частей иностранных армий в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Морская медицина 2021. Т. 7, № 1. С. 69–77. DOI: 10.22328/2413-5747-2021-7-1-69-77
4. Аминев Р.М., Свистунов С.А., Шипицын К.С., и др. Опыт работы медицинских групп по оказанию помощи Республике Сербия в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 6. С. 4–11. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_6_04
5. Кузин А.А., Зобов А.Е., Ланцов Е.В., и др. Особенности санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий среди личного состава лагерных сборов в военных образовательных организациях в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 4. С. 142–147.
6. Воробьев В.С., Нагорнов В.В., Крюков Е.В., и др. Санитарно-авиационная эвакуация пациента с COVID-19 на искусственной вентиляции лёгких в транспортировочном изолирующем боксе // Медицина катастроф. 2020. № 3. С. 65–68. DOI: 10.33266/2070-1004-2020-3-65-68
7. Кузин А.А., Юманов А.П., Дегтярев А.А., Еремин Г.Г. Особенности применения средств индивидуальной защиты в очагах новой коронавирусной инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 6. С. 4–7. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-6-4-7
8. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Реутский И.А., и др. Дифференцированный подход к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий среди военнослужащих на основе шкалы оценки рисков заболевания COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 31–38. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38
9. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051

10. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Старый новый коронавирус // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 2. С. 182–188.
11. Гумилевский Б.Ю., Москалев А.В., Гумилевская О.П., и др. Особенности иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma63654
12. Logunov D.Yu., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // *Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10255. P. 887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
13. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Салухов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // Вестник РАМН. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
14. Крюков Е.В., Жданов К.В., Козлов К.В., и др. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 2. С. 5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13
15. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. С. 248–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
16. Степанова Т.В., Салухов В.В., Чугунов А.А. Определение исходов патогенетической терапии у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией // Известия Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № 1. С. 27–33. DOI: 10.17816/rmmar64474
17. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // Вестник РАМН. 2021. Т. 76, № 3. С. 287–297. DOI: 10.15690/vramn1474
18. Жданов К.В., Козлов К.В., Буланьков Ю.И., и др. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 2. С. 7–10.
19. Жирнова Е.А., Лахин Р.Е., Щеголев А.В., Грачев И.Н. Сравнение ультразвуковых протоколов для диагностики поражения при пневмонии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 21, № 4. С. 28–34.
20. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
21. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечащий врач. 2020. № 6. С. 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
22. Зиновьев Е.В., Мануковский В.А., Костяков Д.В., и др. Лабораторный мониторинг показателей у обожженных при инфицировании COVID-19 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 109–120. DOI: 10.17816/brmma63580
23. Ипатов В.В., Магомедова С.А., Шершнев С.В., и др. Медицинская визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 82–94.
24. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19 // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 1. С. 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36
25. Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В., и др. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование // Вестник интенсивной терапии. 2021. № 2. С. 82–93. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-2-82-93
26. Ойроткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., и др. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020. № 3. С. 5–19. DOI: 10.26269/Oty-1f32
27. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Черняк А.В., и др. Диффузионная способность легких при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 4. С. 34–38.
28. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., и др. Возможности импульсной осцилометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 4. С. 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398
29. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
30. Жданов К.В., Козлов К.В., Иванов К.С., и др. Военная инфектология в системе обеспечения биологической безопасности // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27, № 4. С. 38–50. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-38-50
31. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Москва, 2015. 59 с.
32. Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного простациклина у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 3. С. 34–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41
33. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамилвира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65, № 11–12. С. 16–21. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21
34. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамилвира в комплексной терапии больных COVID-19 // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 3. С. 290–294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719
35. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Чернов С.А. Использование антиковидной плазмы от здоровых привитых

людей в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 2. С. 66–68.

36. Ромашова Ю.Е., Вильянинов В.Н., Бельгесов Н.В., Калеко С.П. Обследование потенциальных доноров на наличие иммуноглобулинов М и G к новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 49–54. DOI: 10.17816/brmma64965

37. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии // Медицинский совет. 2021. № 12. С. 162–172. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172

38. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 1. С. 43–51. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51

39. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульстерапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/смас.2020.2.88-91

40. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких // Медицинский совет. 2020. № 21. С. 230–237. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-237

41. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684

42. Цыганков К.А., Грачев И.Н., Шаталов В.И., и др. Влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18, № 1. С. 47–56. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56

43. Хритинин Д.Ф., Шамрей В.К., Фисун А.Я., Курасов Е.С. Психолого-психиатрические аспекты непривычных условий существования, вызванных пандемией COVID-19 // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2020. № 9. С. 9–19. DOI: 10.33920/med-01-2009-01

44. Демкин А.Д., Овчинников Д.В., Юсупов В.В., и др. Психологические особенности медицинского персонала и курсантов (студентов) в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 2. С. 55–60.

45. Попов В.И., Марченко Л.О., Левич С.Н., и др. Психологическая готовность медицинского персонала к работе по специальности в период эпидемиологического неблагополучия // Вестник психотерапии. 2020. № 76. 134–147.

46. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Фролов Д.В., и др. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) в стационаре // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 9. С. 13–19.

47. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // Медицинский алфавит. 2020. № 25. С. 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12

48. Фролов Д.В., Крюков Е.В., Светлицкая М.В., и др. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в военном стационаре с использованием телекоммуникационных технологий // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2020. Т. 19, № 4. С. 266–274. DOI: 10.17816/1681-3456-2020-19-4-10

49. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.

50. Новоженев В.Г., Крюков Е.В., Попов И.В. Влияние белковой недостаточности на клиническое течение пневмонии и иммунологические показатели у лиц молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 1996. Т. 317, № 6. С. 65–68.

51. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 11. С. 72–73.

52. Новоженев В.Г., Крюков Е.В. Эффективность антиоксидантов в профилактике болезней органов дыхания у военнослужащих, участвующих в боевых действиях // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 6. С. 61–64.

53. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

REFERENCES

1. Zagorodnikov GG, Uliukin IM, Orlova ES, et al. Justification of the tasks of the register of military personnel, affected by SARS-CoV-2. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(3):153–158. (In Russ.).
2. Salukhov VV, Stepanova TV, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with covid-19-associated pneumonia in various countries and continents. *Medical Council*. 2020;21:96–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
3. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. Experience in medical support of ships and units of foreign armies during the new

coronavirus pandemic. *Marine Medicine*. 2021;7(1):69–77. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2021-7-1-69-77

4. Aminev RM, Svistunov SA, Shipitsyn KS, et al. Experience in the work of medical teams to assist the republic of Serbia in the fight against the new coronavirus infection. *Military Medical Journal*. 2021;342(6):4–11. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_6_04

5. Kuzin AA, Zobov AE, Lantsov EV, et al. Features of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures among the personnel of camp training events in military educational organizations in the context of the spread of the new COVID-19 coronavirus infection.

- Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;4:142–147. (In Russ.).
6. Vorobyev VS, Nagornov VV, Kryukov EV, et al. Sanitary Aviation Evacuation of Patient with COVID-19 on Artificial Lung Ventilation in Transport Isolation Box. *Disaster Medicine*. 2020;3:65–68. (In Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2020-3-65-68
 7. Kuzin AA, Yumanov AP, Degtyarev AA, Eremin GG. Features of the use of personal protective equipment in the foci of a new coronavirus infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):4–7. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-6-4-7
 8. Kryukov EV, Cherkashin DV, Reutskiy IA, et al. Differentiated approach to the implementation of preventive and anti-epidemic measures among military personnel based on the COVID-19 disease risk assessment scale. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):31–38. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38
 9. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
 10. Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Cygan VN. Old new coronavirus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(2):182–188. (In Russ.).
 11. Gumilevskiy BY, Moskalev AV, Gumilevskaya OP, et al. Features of immunopathogenesis of a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma63654
 12. Logunov DYU, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
 13. Trishkin DV, Kryukov EV, Salukhov VV, et al. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity After a new Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
 14. Kryukov EV, Zhdanov KV, Kozlov KV, et al. Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease. *Journal Infectology*. 2021;13(2):5–13. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13
 15. Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):248–262. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
 16. Stepanova TV, Salukhov VV, Chugunov AA. Determination of the outcomes of pathogenetic therapy in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(1):27–33. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmma64474
 17. Fisun AY, Lobzin YV, Cherkashin DV, et al. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):287–297. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1474
 18. Zhdanov KV, Kozlov KV, Bulankov Yul, et al. Optimization of diagnosis of SARS-CoV-2 infection using polymerase chain reaction in a large multi-specialty hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(2):7–10. (In Russ.).
 19. Zhirnova EA, Lahin RE, Shchegolev AV, Grachev IN. comparison of ultrasound protocols in diagnostic of lesions of pneumonia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(4):28–34. (In Russ.).
 20. Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
 21. Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach*. 2020;(6):74–79. (In Russ.). DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
 22. Zinoviev EV, Manukovskiy VA, Kostyakov DV, et al. Laboratory monitoring of indices in burnt during infection COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):109–120. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma63580
 23. Ipatov VV, Magomedova SA, Shershnev SV, et al. Medical imaging of pulmonary changes in coronavirus infection. *Practical Pulmonology*. 2020;1:82–94. (In Russ.).
 24. Kryukov EV, Savushkina OI, Chernyak AV, Kulagina ITs. Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):30–36. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36
 25. Lakhin RE, Zhirnova EA, Shchegolev AV, et al. Lung ultrasound in COVID-19 pneumonia: comparison with computed tomography. An observation prospective clinical trial. *Annals of Critical Care*. 2021;2:82–93. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2021-2-82-93
 26. Oinotkinova Osh, Maslennikova OM, Larina VN, et al. An agreed expert position on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis under COVID-19 pandemics. *Kremlin medicine journal*. 2020;3:5–19. (In Russ.). DOI: 10.26269/0tyy-1f32
 27. Savushkina OI, Zaitsev AA, Chernyak AV, et al. Lung diffusion capacity in patients recovered from COVID-19. *Practical pulmonology*. 2020;4:34–38. (In Russ.).
 28. Savushkina OI, Chernyak AV, Kameneva MYu, et al. A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction. *Pulmonologiya*. 2018;28(4):391–398. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398
 29. Kyukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial Hypertension*. 2016;22(1):41–51. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
 30. Zhdanov KV, Kozlov KV, Ivanov KS, et al. Military infectiology for biosecurity control. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4): 38–50. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-38-50
 31. Zaytsev AA, Okovitiy SV CB, Kyukov EV. *Kashel'*. Moscow; 2015. 59 p. (In Russ.).
 32. Zhdanov KV, Kozlov KV, Kasyanenko KV, et al. Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study). *Journal Infectology*. 2020;12(3): 34–41. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41
 33. Kasyanenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, et al. Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(11–12):16–21. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21

34. Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(3):290–294. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719
35. Tryshkin DV, Kryukov EV, Chernetsov VA, Chernov SA Use of anticospecial plasma from healthy vaccinated people in the treatment of patients with severe coronavirus infection. *Military Medical Journal*. 2021;342(2):66–68. (In Russ.).
36. Romashova YuE, Vilyaninov VN, Belgesov NV, Kaleko SP. Screening of potential donors for immunoglobulins M and G to new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma64965
37. Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Medical Council*. 2021;(12):162–172. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
38. Chugunov AA, Salukhov VV, Dantseva OV, et al. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronaviral infection. *MedAlliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.). DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51
39. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmacc.2020.2.88-91
40. Salukhov VV, Gulyaev NI, Dorokhina EV Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in covid-associated lung damage. *Medical Council*. 2020;(21):230–237. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-237
41. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–684 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
42. Tsygankov KA, Grachev IN, Shatalov VI, et al. The impact of non-invasive respiratory support techniques on the lethal outcome frequency in adult with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(1):47–56. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56
43. Khritinin DF, Shamrey VK, Fisun AY, Kurasov ES Psychological and psychiatric aspects of unusual living conditions caused by the COVID-19 pandemic. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;9:9–19. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-01-2009-01
44. Demkin AD, Ovchinnikov DV, Yusupov VV, et al. Psychological characteristics of medical personnel and cadet (student) in conditions adverse epidemic situation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(2):55–60. (In Russ.).
45. Popov VI, Marchenko LO, Levich SN, et al. Psychological readiness of medical personnel to occupational work during the period of epidemiological disease. *Bulletin of Psychotherapy*. 2020;76:134–147. (In Russ.).
46. Trishkin DV, Kryukov EV, Frolov DV, et al. Physical rehabilitation of patients with a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) in a hospital. *Military Medical Journal*. 2020;341(9):13–19. (In Russ.).
47. Savushkina OI, Cherniak AV, Kryukov EV, et al. Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase. *Medical Alphabet*. 2020;25:7–12. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12
48. Frolov DV, Kryukov EV, Svetlitskaya MV, et al. Physical rehabilitation of patients with the new coronavirus infection covid-19 in a military hospital using telecommunication technologies. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2020;19(4):266–274. (In Russ.). DOI: 10.17816/1681-3456-2020-19-4-10
49. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and Functional Characteristics of Patients Who Recovered from the Novel Coronavirus Infection (COVID-19). *Practical Pulmonology*. 2020;1:78–81. (In Russ.).
50. Novozhenov VG, Kryukov EV, Popov IV. Vliyaniye belkovoy nedostatochnosti na klinicheskoe techeniye pnevmonii i immunologicheskie pokazateli u liz molodogo vozrasta. *Military Medical Journal*. 1996;317(6):65–68. (In Russ.).
51. Kryukov EV Izmeneniya perekisnogo okisleniya lipidov i gemo-staza u voennosluzhashchikh v processe adaptatsii k voennoy sluzhbe. *Military Medical Journal*. 2003;324(11):72–73. (In Russ.).
52. Novozhenov VG, Kryukov EV. Effektivnost' antioxidentov v profilaktike bolezney organov dyhaniya u voennosluzhashchikh, uchastvuyushchikh v boevykh deystviyakh. *Military Medical Journal*. 2003;324(6):61–64. (In Russ.).
53. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: 79112998764@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; Scopus: 36185599800; SPIN-код: 5437-3457

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SPIN-код: 5228-1527

AUTHORS INFO

***Dmitrii V. Ovchinnikov**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: 79112998764@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; Scopus: 36185599800; SPIN code: 5437-3457

Evgeniy V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SPIN code: 5228-1527

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Богдан Николаевич Котив, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kotivbn@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-0517; SPIN-код: 4038-0855

Сергей Алексеевич Буценко, e-mail: bucenko78@mail.ru

Bogdan N. Kotiv, doctor of medical sciences, professor; e-mail: kotivbn@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-0517; SPIN code: 4038-0855

Sergey A. Bucenko, e-mail: bucenko78@mail.ru

УДК 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

Научная статья

МОНОЦИТОЗ У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

М.И. Шперлинг¹, А.В. Ковалев¹, В.С. Сукачев¹, А.А. Власов², А.С. Поляков¹, Я.А. Носков¹,
А.Д. Морозов¹, В.С. Мерзляков¹, Д.П. Звягинцев¹, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² 33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт, Вольск-18, Россия

Резюме. Исследованы особенности изменения параметров лейкоцитарной формулы периферической крови у 86 больных коронавирусной пневмонией с лейкоцитозом на фоне лечения глюкокортикоидами. Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 22 человека, у которых имелись клинические признаки бактериальной инфекции (кашель с гнойной мокротой в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом при поступлении в стационар). 2-ю группу составили 64 пациента с развившимся на фоне лечения глюкокортикоидами (дексаметазон 20 мг/сут или преднизолон 150 мг/сут, внутривенно в течение 3 дней) лейкоцитозом выше $10 \times 10^9/\text{л}$ без признаков бактериальной инфекции. Установлено, что у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой уровни лейкоцитов и нейтрофилов значимо ($p < 0,001$) превышали референтные значения при отсутствии значимых изменений по количеству моноцитов. У больных 2-й группы после трехдневного внутривенного применения глюкокортикоидов на 4 сутки госпитализации установлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества нейтрофилов и моноцитов. При сравнении количественных параметров лейкоцитарной формулы между 2-й группой на 4-е сутки госпитализации и 1-й группой при поступлении установлено отсутствие отличий по уровню лейкоцитов и нейтрофилов. Число моноцитов во 2-й группе ($1,11 (0,90; 1,34) \times 10^9/\text{л}$), напротив, статистически значимо ($p < 0,001$) превышало их уровень в 1-й группе ($0,59 (0,50; 0,77) \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, показатель количества моноцитов в периферической крови может быть перспективным дифференциально-диагностическим критерием генеза лейкоцитоза у пациентов, болеющих COVID-19. Данный параметр может являться одним из факторов, влияющих на принятие решения о назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: специфическая вирусная пневмония; вирусопосредованное повреждение тканей; репликация вируса; бактериальные осложнения; глюкокортикостероиды; индуцированный лейкоцитоз; моноцитоз; новая коронавирусная инфекция.

Как цитировать:

Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев В.С., Власов А.А., Поляков А.С., Носков Я.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С., Звягинцев Д.П., Козлов К.В., Жданов К.В. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией, на фоне лечения глюкокортикоидами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

Scientific article

MONOCYTOSIS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS PNEUMONIA AFTER TREATMENT WITH GLUCOCORTICOIDS

M.I. Shperling¹, A.V. Kovalev¹, V.S. Sukachev¹, A.A. Vlasov², A.S. Polyakov¹, Ya.A. Noskov¹, A.D. Morozov¹, V.S. Merzlyakov¹, D.P. Zvyagintsev¹, K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² 33rd Central Research Test Institute, Volsk-18, Russia

ABSTRACT: Features of variation of peripheral blood leukocyte formula parameters in 86 patients with coronavirus pneumonia with leukocytosis with a background of glucocorticoid treatment were investigated. All patients were divided into 2 groups. Group 1 was 22 individuals who showed clinical signs of the bacterial infection (purulent sputum cough in combination with neutrophilic leukocytosis at hospital admission). The 2nd group was made up of 64 patients with the glucocorticoids developed against the background of treatment with glucocorticoids (dexamethasone 20 mg/day or prednisolone 150 mg/day, intravenously for 3 days) leukocytosis $>10 \times 10^9/l$ without signs of a bacterial infection. It was found that in patients of the 1st group compared to the 2nd group, levels of the white blood cells and neutrophils significantly ($p < 0.001$) exceeded the reference values in the absence of a significant change in the number of monocytes. In patients of the 2nd group after a three-day intravenous application of the glucocorticoids on the 4th day of hospitalization, a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the number of neutrophils and monocytes was established. When comparing the quantitative parameters of the leukocyte formula between the 2nd group on the 4th day of the hospitalization and the 1st group at admission, there were no differences in the level of leukocytes and neutrophils. Number of monocytes in group 2 ($1.11 (0.90; 1.34) \times 10^9/l$), on the contrary, statistically significantly ($p < 0.001$) exceeded their level in the 1st group ($0.59 (0.50; 0.77) \times 10^9/l$). Thus, an indicator of the number of monocytes in the peripheral blood could be a promising differential diagnostic criterion for the genesis of the leukocytosis in patients with the COVID-19. This parameter may be one of the factors influencing the decision to prescribe the antibacterial therapy.

Keywords: specific viral pneumonia; virus-mediated tissue damage; viral replication; bacterial complications; glucocorticosteroids; induced leukocytosis; monocytosis; coronavirus disease.

To cite this article:

Shperling MI, Kovalev AV, Sukachev VS, Vlasov AA, Polyakov AS, Noskov YaA, Morozov AD, Merzlyakov VS, Zvyagintsev DP, Kozlov KV, Zhdanov KV. Monocytosis in patients with coronavirus pneumonia after treatment with glucocorticoids. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4): 105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в 19% случаев проявляется специфической вирусной пневмонией, требующей госпитализации и респираторной поддержки [1, 2]. Патогенез поражения легких, вызванного новой коронавирусной инфекцией, может быть описан двумя стадиями. На первой стадии во время репликации вируса происходит прямое вирусопосредованное повреждение тканей, за которым следует вторая стадия, которая характеризуется иммунным ответом с привлечением Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов с высвобождением провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон- γ и др.). Избыточный иммунный ответ приводит к «цитокиновому шторму», который характеризуется крайне высокой концентрацией провоспалительных цитокинов в плазме крови [3–5]. Данное состояние приводит к повышенной проницаемости сосудов с развитием отека легких, прямому повреждению эндотелия (как за счет вирусопосредованного воздействия на эндотелиоциты, так и за счет «цитокинового шторма») с тромбозом мелких сосудов и последующему фиброзу легочной ткани (ввиду взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с Toll-like рецепторами на поверхности макрофагов и нейтрофилов с последующей активацией синтеза интерлейкина-1 β) [6]. Присоединение бактериальной коинфекции утяжеляет течение вирусной пневмонии, однако частота бактериальных осложнений при COVID-19 составляет 7% случаев [7, 8]. При этом более 90% госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибактериальную терапию, что может привести к последующей антибиотикорезистентности и появлению нежелательных явлений [7]. Неоправданно частое назначение антибактериальных препаратов обусловлено повышенным риском неблагоприятного исхода при присоединении бактериальной флоры [9], клинико-лабораторными особенностями течения COVID-19, затрудняющими дифференциальный диагноз и прогнозирование осложнений в условиях массовой заболеваемости и ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19»¹ признаками присоединения бактериальной инфекции следует считать повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты. Уровень прокальцитонина крови

является высокоспецифичным лабораторным маркером бактериальных осложнений COVID-19, однако имеет низкую чувствительность и высокую стоимость [10, 11]. Лейкоцитоз может сопровождать как присоединение бактериальной инфекции, так и введение глюкокортикоидов (ГКС), рекомендованных в терапии COVID-19 средней и тяжелой степени [10–13]. Результаты исследований периферической крови при некоторых заболеваниях свидетельствуют о различиях в лейкоцитарной формуле при лейкоцитозе, вызванном бактериальной инфекцией и лечением ГКС [14].

Возникновение нейтрофильного лейкоцитоза в ответ на терапию глюкокортикостероидами описано многими авторами [13, 15, 16]. Одним из основных механизмов является способность ГКС вызывать супрессию апоптоза циркулирующих нейтрофилов, тем самым приводя к снижению выработки ряда молекул клеточной адгезии (sICAM-1, sECAM-1, MAC-1, L-selectin и др.) [17]. В свою очередь уменьшение количества молекул адгезии ведет к снижению адгезионной способности лейкоцитов к эндотелию, торможению трансмиграции и тканевой инфильтрации [18]. Кроме того, описаны механизмы влияния ГКС на содержание моноцитов в периферической крови. Рядом исследователей отмечено, что применение системных ГКС может сопровождаться развитием как моноцитоза, так и моноцитопении [19] что, однако, не было рассмотрено у больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Развитие синдрома активации макрофагов (САР) подразумевает усиление активности моноцитов при COVID-19 в большей мере, чем при прочих иммуновоспалительных и инфекционных заболеваниях [14, 20]. В то же время получены данные, что тяжелые формы COVID-19 с выраженным САР часто сопровождаются развитием моноцитопении, что является одним из факторов неблагоприятного прогноза [21]. Данный факт можно объяснить стремительной миграцией моноцитов в очаг воспаления, что, как следствие, приводит к снижению содержания моноцитов в системном кровотоке. Применение системных ГКС в таком случае приводит как к блокаде трансмиграции моноцитов в очаг воспаления [22], так и к стимуляции продукции их противовоспалительного пула (M2-клеток) в костном мозге [19, 23], что может приводить к увеличению количества моноцитов в периферической крови. Полученные результаты свидетельствуют о развитии абсолютного моноцитоза на фоне лечения ГКС большими среднетяжелыми формами COVID-19.

В целом, имеющиеся в литературе сведения об особенностях лейкоцитарной формулы у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, немногочисленны и противоречивы [15].

Цель исследования — изучить особенности изменения параметров лейкоцитарной формулы периферической крови у больных коронавирусной пневмонией с лейкоцитозом на фоне лечения глюкокортикоидами.

¹ Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19» Версия 13. Утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации 14.10.2021.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выборочное контролируемое аналитическое исследование были включены 86 стационарных больных COVID-19 среднетяжелого течения, находящихся на лечении во временном госпитале (парк «Патриот», Московская область, Россия). Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 22 человека, у которых имелись клинические признаки бактериальной инфекции (кашель с гнойной мокротой в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом при поступлении в стационар). 2-ю группу составили 64 пациента с развившимся на фоне лечения глюкокортикоидами (дексаметазон 20 мг/сут или преднизолон 150 мг/сут, внутривенно в течение 3 дней) лейкоцитозом выше $10 \times 10^9/\text{л}$ без признаков бактериальной инфекции. Анализировали анамнез, симптомы заболевания, а также показатели клинического анализа крови: абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$). Исследование показателей лейкоцитарной формулы проводилось на гематологических автоматических анализаторах ABX Yumizen H 500 (Франция) с разделением лейкоцитов на 5 популяций (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Численные значения анализируемых показателей каждой группы при соответствии закону нормального распределения, установленного на основании расчета *W*-критерия Шапиро — Уилка, представляли в виде

средней арифметической (*M*) и стандартного отклонения (σ), в противном случае — в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (*Q25*; *Q75*). Для определения статистической значимости различий количественных переменных между группами использовали *U*-критерий Манна — Уитни, для внутригруппового сравнения — *t*-критерий Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет статистических показателей осуществляли с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 12, Microsoft Office Excel 2016. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы статистически не различались по возрасту и полу, сопутствующим заболеваниям, тяжести COVID-19 и уровню С-реактивного белка (СРБ). Основную часть пациентов обеих групп составляли лица среднего и пожилого возраста с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). У всех обследованных при компьютерной томографии фиксировалось поражение легких (табл. 1).

У пациентов с признаками присоединения бактериальной инфекции уровни лейкоцитов и нейтрофилов значимо ($p < 0,001$) превышали референтные значения и показатели больных 2-й группы. Исходный показатель количества моноцитов в обеих группах не различался (рис. 1).

Назначение терапии ГКС во 2-й группе не сопровождалось появлением клинических признаков бактериальной инфекции (гнойной мокроты, второй волны лихорадки). При анализе динамики показателей общего анализа крови пациентов 2-й группы после 3-дневного

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели обследуемых пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic indicators of patients examined

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Возраст, лет	60 (51 ; 63)	63 (58,5 ; 66)	0,57
Мужчины, <i>n</i> (%)	10/45,4	30/46,9	0,61
Женщины, <i>n</i> (%)	12/54,6	34/53,1	0,34
ИМТ, кг/м ²	28,06 (24,13 ; 31,34)	29,76 (25,08 ; 32,20)	0,51
АГ, абс. (%)	14/63,6	43/67,2	0,39
СД, абс. (%)	7/31,8 %	18/28,1	0,66
Шкала NEWS, балл	5 (3 ; 6)	5 (3 ; 6)	0,82
Поражение легких по данным КТ, %	28 (25 ; 48)	32 (25 ; 46)	0,48
СРБ, мг/л	57,82 (37,72 ; 68,12)	48,18 (32,29 ; 64,68)	0,21
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,4 (11,34 ; 14,68)	6,35 (5,03 ; 7,88)	< 0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	10,13 (8,72 ; 11,04)	4,79 (3,59 ; 6,33)	< 0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,59 (0,50 ; 0,77)	0,71 (0,51 ; 0,86)	0,13

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет.

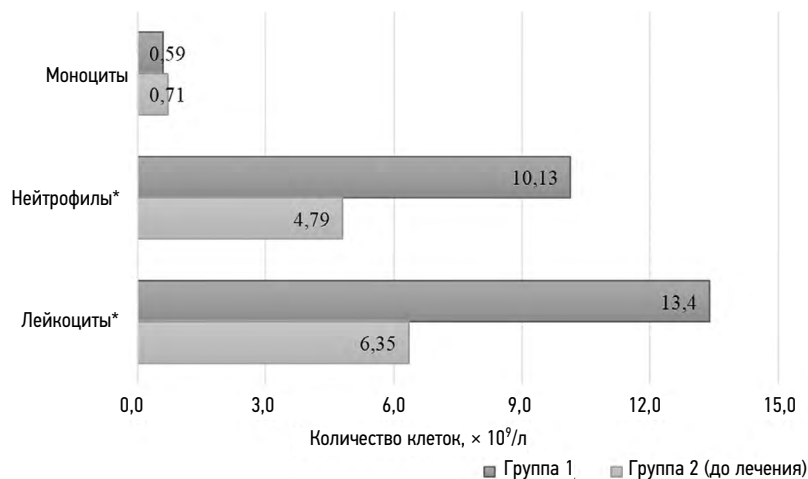
внутривенного применения ГКС установлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов. При этом уровень моноцитов у 54 (84,4%) пациентов превышал референтные значения ($> 0,8 \times 10^9/\text{л}$), табл. 2.

Количественные показатели лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов 2-й группы после лечения ГКС практически не отличались от таковых в 1-й группе. Уровень

моноцитов во 2-й группе, напротив, статистически значимо превышал их уровень в 1-й группе (рис. 2).

Сравнительная оценка показателей лейкоцитарной формулы между группами на 4-й день госпитализации не проводилась. Это связано с тем, что большей части пациентам 1-й группы также были назначены ГКС совместно с антибактериальной терапией, что оказывало непосредственное влияние на изменение параметров

Сравнение показателей лейкоцитарной формулы в исследуемых группах на момент поступления



Примечание: * — $p < 0,001$.

Рис. 1. Количество моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов у пациентов обеих групп до начала терапии ГКС

Fig. 1. Number of monocytes, neutrophils, and white blood cells in patients of both groups prior to the start of glucocorticoid therapy

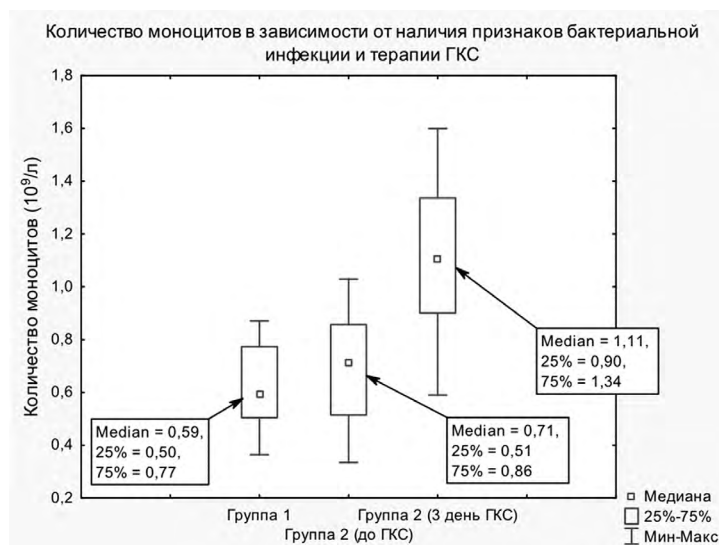


Рис. 2. Количество моноцитов периферической крови в исследуемых группах

Fig. 2. Number of peripheral blood monocytes in the study groups

Таблица 2. Показатели клинического анализа крови пациентов 2-й группы до и после лечения глюкокортикоидами

Table 2. Complete blood count parameters in the patients of 2nd group before and after the glucocorticoid therapy

Показатель	Исходно	4-е сутки	$p <$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,35 (5,03; 7,88)	12,54 (10,13; 14,09)	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,79 (3,59; 6,33)	9,71 (8,02; 11,23)	0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,71 (0,51; 0,86)	1,11 (0,90; 1,34)	0,001

лейкоцитарной формулы. Следовательно, повышение абсолютного числа моноцитов в периферической крови при использовании ГКС может являться не только отличительным признаком стероид-индуцированного лейкоцитоза от ассоциированного с бактериальной инфекцией, но и служить косвенным признаком эффективности терапии данными препаратами.

Необходимо также учитывать, что появление относительного моноцитоза у пациентов, находящихся на лечении в стационаре по поводу COVID-19, может указывать на сочетание присутствия SARS-CoV-2 и реактивации герпесвирусной инфекции (EBV-инфекции) [24]. Это также должно служить поводом к обследованию на маркеры EBV-инфекции с целью коррекции тактики ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель количества моноцитов в периферической крови может быть перспективным дифференциально-диагностическим критерием причины лейкоцитоза у пациентов, болеющих COVID-19. Данный параметр может являться одним из факторов, влияющих на принятие решения о назначении антибактериальной терапии и учитываться при разработке клинических (методических) рекомендаций [25].

Ограничения в проведенном исследовании обусловлены тем, что верификация наличия бактериальной инфекции у пациентов не является полноценной. Это связано с ограниченными лабораторными возможностями по обычной оценке уровня прокальцитонина в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Surveillances V. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // *Лечащий врач*. 2020. № 6. С. 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
3. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., et al. COVID-19: the vasculature unleashed // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, No. 7. P. 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0
4. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364
5. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
6. Wang J., Jiang M., Chen X., et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *J Leukoc Biol*. 2020. Vol. 108, No. 1. P. 17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Infect*. 2020. Vol. 81, No. 2. P. 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
8. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza // *J Infect*. 2020. Vol. 81, No. 3. P. e55–e57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
9. Crotty M.P., Akins R., Nguyen A., et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients // *medRxiv*. 2020. Vol. 2. P. 1–19. DOI: 10.1101/2020.05.29.20117176
10. Vazzana N., Dipaola F., Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes // *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2020. P. 1–5. DOI: 10.1080/17843286.2020.1824749
11. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
12. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases // *Korean J Intern Med*. 2013. Vol. 28, No. 3. P. 285–291. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.285
13. Shoenfeld Y., Gurewich Y., Gallant L.A., et al. Prednisone-induced leukocytosis // *Am J Med*. 1981. Vol. 71, No. 5. P. 773–778. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90363-6
14. Martinez F.O., Combes T.W., Orsenigo F., et al. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 59, No. 102964. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102964
15. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
16. Dubinski D., Won S.Y., Gessler F., et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma // *J Neurooncol*. 2018. Vol. 137, No. 3. P. 503–510. DOI: 10.1007/s11060-018-2761-4
17. Liles W.C., Dale D.C., Klebanoff S.J. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils // *Blood*. 1995. Vol. 86, No. 8. P. 3181–3188.
18. Burton J.L., Kehrli M.E., Kapil S., et al. Regulation of l-selectin and CD18 on bovine neutrophils by glucocorticoids: effects of cortisol and dexamethasone // *J Leukoc Biol*. 1995. Vol. 57, No. 2. P. 317–325. DOI: 10.1002/jlb.57.2.317
19. Ehrchen J.M., Roth J., Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2028. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02028
20. Gómez-Rial J., Rivero-Calle I., Salas A. Role of Monocytes/Macrophages in COVID-19 Pathogenesis: Implications

for Therapy // *Infect Drug Resist.* 2020. No. 13. P. 2485–2493. DOI: 10.2147/IDR.S258639

21. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 71. No. 15. P. 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

22. Solinas C., Perra L., Aiello M., et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19 // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020. No. 54. P. 8–23. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012

23. Liu B., Dhanda A., Hirani S., et al. CD14⁺⁺CD16⁺ Monocytes Are Enriched by Glucocorticoid Treatment and Are Functionally At-

tenuated in Driving Effector T Cell Responses // *J Immunol.* 2015. Vol. 194, No. 11. P. 5150–5160. DOI: 10.4049/jimmunol.1402409

24. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности // *Вопросы вирусологии.* 2021. Т. 66, № 2. С. 152–161. DOI:10.36233/0507-4088-40

25. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

REFERENCES

1. Surveillances V The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003

2. Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach.* 2020;(6):74–79. (In Russ.). DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014

3. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0

4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364

5. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051

6. Wang J, Jiang M, Chen X, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R

7. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

8. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect.* 2020;81(3):e55–e57. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.056

9. Crotty MP, Akins R, Nguyen A, et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv.* 2020;2:1–19. DOI:10.1101/2020.05.29.20117176

10. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2020:1–5. DOI: 10.1080/17843286.2020.1824749

11. Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in

a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):91–97. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

12. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):285–291. DOI:10.3904/kjim.2013.28.3.285

13. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, et al. Prednisone-induced leukocytosis. *Am J Med.* 1981;71(5):773–778. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90363-6

14. Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, et al. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine.* 2020;59:(102964):1–7. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102964

15. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.2.88-91

16. Dubinski D, Won SY, Gessler F, et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018;137(3):503–510. DOI: 10.1007/s11060-018-2761-4

17. Liles WC, Dale DC, Klebanoff SJ. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood.* 1995;86(8):3181–3188.

18. Burton JL, Kehrl ME, Kapil S, et al. Regulation of I-selectin and CD18 on bovine neutrophils by glucocorticoids: effects of cortisol and dexamethasone. *J Leukoc Biol.* 1995;57(2):317–325. DOI: 10.1002/jlb.57.2.317

19. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol.* 2019;10:2028. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02028

20. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A. Role of Monocytes/Macrophages in COVID-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2485–2493. DOI: 10.2147/IDR.S258639

21. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

22. Solinas C, Perra L, Aiello M, et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:8–23. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012

23. Liu B, Dhanda A, Hirani S, et al. CD14⁺⁺CD16⁺ Monocytes Are Enriched by Glucocorticoid Treatment and Are Functionally Attenuated in Driving Effector T Cell Responses. *J Immunol.* 2015;194(11):5150–5160. DOI: 10.4049/jimmunol.1402409

24. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, et al. Reactivation of Epstein – Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) infection during COVID-19: epidemiological features. *Problems of Virology*. 2021;66(2):152–161 (In Russ.). DOI:10.36233/0507-4088-40

25. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

ОБ АВТОРАХ

***Максим Игоревич Шперлинг**, ординатор;
e-mail: mersisaid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3274-2290;
SPIN-код 7658-7348

Алексей Викторович Ковалев, ординатор;
e-mail: kovalev.mmeda@yandex.ru; SPIN-код 3478-3858

Виталий Сергеевич Сукачев, кандидат медицинских наук; e-mail: dr.sukachev@gmail.com; SCOPUS: 54890504800; Researcher ID: H-6303-2016; SPIN-код 4140-6250

Андрей Александрович Власов, кандидат медицинских наук; e-mail: vlasovandrej@mail.ru; SPIN-код 2801-1228

Алексей Сергеевич Поляков, кандидат медицинских наук; e-mail: doctorpolyakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9238-8476; SCOPUS: 56583551700; Researcher ID M-4229-2016; SPIN-код 2700-2420

Ярослав Алексеевич Носков, кандидат медицинских наук; e-mail: dady-08@mail.ru; SPIN-код 1645-2231

Александр Дмитриевич Морозов, кандидат медицинских наук; e-mail: m14232@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2258-5914; SPIN-код 3874-8152;

Виктор Сергеевич Мерзляков, курсант;
e-mail: sidmma@yandex.ru.

Дмитрий Петрович Звягинцев, курсант;
e-mail: zvyagintsev321@mail.ru.

Константин Вадимович Козлов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kosttiak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4398-7525; SCOPUS: 56924908500; Researcher ID H-9944-2013; SPIN-код 7927-9076

Константин Валерьевич Жданов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com; SCOPUS: 6602691874; SPIN-код 7895-2075

AUTHORS INFO

***Maxim I. Shperling**, intern; e-mail: mersisaid@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3274-2290; SPIN code 7658-7348

Alexey V. Kovalev, intern; e-mail: kovalev.mmeda@yandex.ru; SPIN code 3478-3858

Vitaliy S. Sukachev, candidate of medical sciences; e-mail: dr.sukachev@gmail.com; SCOPUS: 54890504800; Researcher Id H-6303-2016; SPIN code 4140-6250

Andrey A. Vlasov, candidate of medical sciences; e-mail: vlasovandrej@mail.ru; SPIN code 2801-1228

Alexey S. Polyakov, candidate of medical sciences; e-mail: doctorpolyakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9238-8476; SCOPUS: 56583551700; Researcher ID M-4229-2016; SPIN code 2700-2420

Yaroslav A. Noskov, candidate of medical sciences; e-mail: dady-08@mail.ru; SPIN code 1645-2231

Alexandr D. Morozov, candidate of medical sciences; e-mail: m14232@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2258-5914; SPIN code 3874-8152

Victor S. Merzlyakov, cadet;
e-mail: sidmma@yandex.ru

Dmitry P. Zvyagintsev, cadet;
e-mail: zvyagintsev321@mail.ru

Konstantin V. Kozlov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: kosttiak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4398-7525; SCOPUS: 56924908500; Researcher ID H-9944-2013; SPIN code 7927-9076

Konstantin V. Zhdanov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com; SCOPUS: 6602691874; SPIN code 7895-2075

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.891.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79265>

Научная статья

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ШИЗОИДНОГО РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ, ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО В ПРИЗЫВНОМ ВОЗРАСТЕ

Е.А. Григорьева¹, О.В. Лисаускене², Е.Ю. Абриталин^{3, 4}, А.И. Колчев³¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия² Ярославская областная психиатрическая больница, Ярославль, Россия³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследовалась динамика шизоидного расстройства личности 45 призывников, признанных негодными или ограниченно годными к несению военной службы. Изучался анамнез, оценивалась выраженность психических расстройств и качество социальной адаптации на момент призыва и в течение дальнейших пяти лет. Выявлено два типа шизоидного расстройства личности: экспансивный и сенситивный. Для призывников с преобладанием сенситивных черт (32 (71,11%) человека) были характерны: формально сохраненный интеллект, высокий уровень образования, замкнутость, незаинтересованность в установлении или поддержании близких дружеских связей, трудности в социальном взаимодействии с незнакомыми людьми, избегание сексуальных контактов. Обследованные с экспансивными чертами характера (13 (28,89%) человек) отличались более низким интеллектуальным уровнем, решительностью, стеничностью, эгоцентричностью; отношения с окружающими отличались официальностью, формальностью, неспособностью к сопереживанию. Обе группы объединяли такие особенности, как социальная замкнутость, дискомфорт при общении с людьми, неспособность к формированию эмоциональных связей с окружающими, неразвитость эмпатии, отстраненность от реальных целей и обращенность в сферу внутренних переживаний. Катамнестический анализ в пятилетней динамике показал, что основные психопатологические проявления сенситивного и экспансивного типов (чрезмерная чувствительность и астенический аффект, эмоциональная холодность и стенический аффект) сглаживаются, но усложняются другими дополнительными симптомами (своеобразие увлечений, субъективизм мышления, ослабление активности психических процессов, аддиктивные проявления). Отчетливое снижение у некоторых пациентов уровня общего функционирования может указывать на возможный неблагоприятный патоморфоз: шизоидное расстройство личности — шизотипическое расстройство личности — шизотипическое расстройство. Проведенное исследование указывает на целесообразность развития терапевтических мероприятий (фармакологических, психокоррекционных, социально-реабилитационных) в отношении молодых пациентов, страдающих шизоидным расстройством личности в связи с дальнейшим усложнением психопатологической картины и появлением у ряда пациентов признаков эндогенного процесса.

Ключевые слова: военнослужащие; призывники; сенситивный тип; экспансивный тип; шизоидное расстройство личности; шизотипическое расстройство; шизоидная психопатия.

Как цитировать:

Григорьева Е.А., Лисаускене О.В., Абриталин Е.Ю., Колчев А.И. Динамика клинических особенностей шизоидного расстройства личности, впервые диагностированного в призывном возрасте // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 113–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79265>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79265>

Scientific article

DYNAMICS OF CLINICAL FEATURES OF SCHIZOID PERSONALITY DISORDER FIRST DIAGNOSED IN MILITARY AGE

E.A. Grigorieva¹, O.V. Lisauskene², E.Yu. Abritalin^{3,4}, A.I. Kolchev³¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia² Yaroslavl Regional Psychiatric Hospital, Yaroslavl, Russia³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The dynamics of the schizoid personality disorder of 45 conscripts recognized as unfit or partially fit for the military service was investigated. Anamnesis was studied, the severity of the mental disorders and the quality of social adaptation at the time of the call and over the next five years were assessed. Two types of the schizoid personality disorder have been identified: expansive and sensitive. For recruits with a predominance of the sensitive traits (32 (71.11%) people) were characterized by: formally intact intelligence, high level of education, isolation, disinterest in establishing, or maintaining close friendships, difficulties in the social interaction with strangers, avoidance of sexual contacts. Those surveyed with expansive character traits (13 (28.89%) people) were distinguished by a lower intellectual level, decisiveness, high capacity for work, egocentricity; relations with others were distinguished by the formality and an inability to empathize. Both groups were united by the features such as: social isolation, discomfort when communicating with people, inability to form emotional ties with others, underdeveloped empathy, detachment from the real goals, and turning to the sphere of inner experiences. Follow-up analysis in 5-year dynamics showed that the main psychopathological manifestations of the sensitive and expansive types (excessive sensitivity and asthenic affect, emotional coldness and stenic affect) are smoothed out, but they are complicated by the other additional symptoms (originality of hobbies, subjectivism of thinking, weakening of the activity of the mental processes, addictive manifestations) ... A distinct decrease in the level of general functioning in some patients may indicate a possible adverse pathomorphosis: schizoid personality disorder — schizotypal personality disorder — schizotypal disorder. The study indicates the feasibility of developing the therapeutic measures (pharmacological, psychocorrective, social rehabilitation) in relation to the young patients suffering from schizoid personality disorder due to the further complication of the psychopathological picture, and the appearance of signs of an endogenous process in the several patients.

Keywords: military service; conscripts; sensitive type; expansive type; schizoid personality disorder; schizotypal disorder; schizoid psychopathy.

To cite this article:

Grigorieva EA, Lisauskene OV, Abritalin EYu, Kolchev AI. Dynamics of clinical features of schizoid personality disorder first diagnosed in military age. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):113–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79265>

Received: 16.10.2021

Accepted: 23.11.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения заболеваемости психическими расстройствами среди призывного контингента определяется необходимостью укрепления психического здоровья военнослужащих, которое рассматривается как один из факторов боеготовности Вооруженных сил и национальной безопасности России [1]. Среди психических расстройств у призывников нередко встречаются расстройства личности, при этом чаще всего диагностируются шизоидная и мозаичная психопатии [2, 3].

Для молодых людей, страдающих шизоидным расстройством личности, характерны тревожно-фобические и эксплозивные проявления, трудности в установлении взаимоотношений с окружающими [4]. Лицам с шизоидным расстройством личности свойственно снижение компонентов вербального интеллекта, проявляющееся ухудшением способности ориентироваться в социальных ситуациях с опорой на собственный опыт, а также ограниченность познавательных навыков, что выражается в социальной незрелости [5]. Данные факторы могут препятствовать несению военной службы.

Выделяется два подхода к квалификации шизоидного расстройства личности: при первом шизоидные личностные особенности считаются преморбидом (продромом) шизофрении, а при втором шизоидное расстройство личности рассматривается как конституциональная аномалия с собственными вариантами развития [6]. В одном из катamnестических исследований было показано, что на протяжении 5–8 лет катamnеза диагноз шизоидного расстройства личности подтвердился в 71% случаев, а шизофрения выявлялась в 5% [7]. В целом, несмотря на имеющиеся публикации по результатам исследований шизоидного расстройства личности, проявления данной патологии у призывников в настоящее время изучены не в полной мере.

Цель исследования — проследить динамику шизоидного расстройства личности в течение пяти лет от момента призыва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе анализировались данные медицинской документации: архивные истории болезни и амбулаторные карты призывников, проходивших медицинское освидетельствование в условиях подросткового отделения Ярославской областной психиатрической больницы, сведения от близких родственников, амбулаторные карты из общесоматических поликлиник, школьные и производственные характеристики. Все обследованные были признаны негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву в связи с диагностированным у них шизоидным расстройством личности в соответствии с приказами Министра обороны № 260 от 1987 г. и № 315 от 1995 г.

Всего обследовано 45 призывников, страдающих шизоидным расстройством личности, (средний возраст $18,08 \pm 1,03$ лет): изучался психический статус, оценивалась выраженность психических расстройств и качество социальной адаптации. С помощью «Экспериментально-психологической анкеты анамнестического исследования призывников» исследовались особенности личности, память, внимание, логическое мышление, способность к обобщению, эмоционально-волевая сфера. Дополнительно заполнялась «Анкета анамнестического исследования призывника», включающая анамнестические сведения о преморбидных факторах риска развития шизоидного расстройства личности, феноменологическую и уровневую оценку психического состояния, характеристики социального функционирования, материальное положение, формы воспитания [8]. Проведен факторный анализ выявленных показателей с целью установления устойчивых сочетаний симптомов, на которые может быть направлено терапевтическое воздействие.

На втором этапе проведено клинко-катamnестическое (в течение 5 лет) обследование лиц, признанных ранее негодными или ограниченно годными к несению военной службы. Сведения заносились в «Анкету катamnестического исследования призывника» [9]. Проводилось сравнение первого и последующих обследований спустя 2, 3, 4 и 5 лет, факторный анализ полученных результатов для выявления наиболее устойчивых связей, способствующих оформлению шизоидного расстройства личности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с психическими особенностями на момент призыва обследованные лица были разделены на две группы: с сенситивными или экспансивными чертами характера. Для призывников с преобладанием сенситивных черт (32 (71,11%) человека) были характерны: формально сохранный интеллект, высокий уровень образования, замкнутость, незаинтересованность в установлении или поддержании близких дружеских связей, трудности в социальном взаимодействии с незнакомыми людьми, избегание сексуальных контактов. Предпочтение уединенной деятельности было обусловлено отсутствием внутренней потребности в общении. Деловые отношения налаживались в основном по рациональным механизмам, но оставались при этом сугубо формальными. Длительное переживание даже мелких обид («сверхнежная» внутренняя организация, болезненная чувствительность по Э. Кречмеру) сочеталось с ослаблением эмоционального резонанса и эмпатии, холодностью в общении с близкими, избеганием бурного проявления чувств, равнодушием к практическим нуждам семьи (психэстетическая пропорция). Кроме того, в некоторых случаях (у 8 (17,78%) обследованных) имели место ослабление мотивации, активности психических

процессов, социальной активности, склонность к самоанализу, сомнениям, самонаблюдению; тонкая и глубокая чувственность сочеталась с внутренней напряженностью, тревожностью, настороженностью по отношению к людям и неуверенностью в себе.

В группе лиц с экспансивными чертами характера (13 (28,89%) человек) отмечался более низкий интеллектуальный уровень по сравнению с первой группой, и, соответственно, более низкий уровень образования. Обследованные данной группы отличались решительностью, стеничностью, эгоцентричностью. Они не считались с чужим мнением и во всем полагались на свои взгляды. Взаимодействие с социумом носило несколько отстраненный от реальности характер и нередко сопровождалось вычурными увлечениями. Отношения с окружающими отличались официальностью, формальностью, неспособностью к сопереживанию.

В целом обе группы объединяли такие особенности, как социальная замкнутость, дискомфорт при общении с людьми, неспособность к формированию эмоциональных связей с окружающими, неразвитость эмпатии, отстраненность от реальных целей и обращенность в сферу внутренних переживаний.

Согласно данным анамнестического анкетирования в общей выборке 9 (20%) человек жалоб не предъявляли, у 36 (80%) обследованных были жалобы на периодически возникающую апатию, сезонное снижение настроения, тревогу, внутреннее напряжение, постоянные трудности в общении, неустойчивый сон. Материальное положение семьи у 10 (22,22%) призывников было благополучным, у 30 (66,67%) — удовлетворительным, у 5 (11,11%) — неудовлетворительным. В условиях непатологических методов воспитания выросли 32 (71,11%) человека, в условиях гипоопеки — 13 (28,9%).

Наследственной отягощенности у родственников первой группы родства по психическим заболеваниям в 16 (35,56%) случаях выявить не удалось, у 4 (8,89%) призывников обнаружена наследственная отягощенность по алкоголизму у одного или обоих родителей, в 25 (55,56%) случаях — по другим психическим заболеваниям: шизофрения у матери или отца (14 (31,11%) случаев), олигофрения (1 (2,22%) случай), депрессия с суицидальной попыткой (5 (11,11%) случаев). Психическая патология у родственников второй линии родства (эпилепсия, расстройства личности) наблюдалась у 5 (11,11%) призывников.

В 36 (80%) случаях не выявлено патологии беременности и родов у матерей, 6 (13,33%) призывников были рождены путем кесарева сечения, в 3 (6,67%) случаях имела место сочетанная патология беременности и родов в виде выраженного токсикоза, угрозы прерывания беременности, родов со стимуляцией. У 34 (75,56%) призывников серьезных болезней, перенесенных в детском возрасте, не выявлено. У остальных отмечались единичные случаи энуреза и энкопреза до 5–8 лет (по 2 (8,88%)

случая при каждой патологии, невротические реакции выявлены у 6 (13,33%) призывников и тревожно-фобическое расстройство в детстве — у 1 (2,22%).

На момент обследования 13 (28,89%) призывников имели оконченное среднее образование, 4 (8,89%) — неоконченное (9 классов). Среднее профессиональное образование успели получить 11 (24,44%) призывников, продолжали получать среднее и высшее образование 13 (28,89%) человек. Не окончили образование и не учились на момент обследования 4 (8,89%) человека.

Никаких аддиктивных проявлений не было у 36 (80%) призывников, остальные курили и употребляли алкоголь. У 5 (11,11%) призывников отмечались выраженные нарушения поведения в виде постоянных прогулов занятий без уважительных причин, участия в драках. Суицидальные мысли неоднократно высказывали 3 (6,67%) обследованных, еще у 3 (6,67%) отмечались суицидальные попытки (порезы на предплечье, однократные приемы больших доз транквилизаторов). Вычурные увлечения (хардрок, оккультные науки, религия, философия, молодежное течение эмо (*англ.* emo: от emotional — эмоциональный) имели место у 19 (42,22%) призывников. Таким образом, у обследованных лиц на момент призыва в Вооруженные силы выявлены множественные патологические особенности, которые могут препятствовать успешной социальной адаптации и ограничивать возможность службы в армии.

В катamnестическом исследовании приняли участие 38 человек (7 обследованных выбыли из-за смены места жительства или отказа от дальнейшего обследования). За прошедший 5-летний период не было зарегистрировано дополнительных заболеваний у 33 (86,84%) пациентов, в 5 (13,16%) случаях отмечались черепно-мозговые травмы. Образовательный уровень обследованных повысился: 12 (31,58%) человек окончили вуз, 5 (13,16%) человек получили среднее профессиональное образование, 17 (44,74%) еще продолжали послешкольное обучение по завершении 5-летнего периода наблюдения.

Аддиктивные проявления в виде курения и употребления алкоголя отмечались у 17 (44,74%) человек. Увеличилось количество обследованных с нарушениями поведения в виде постоянных прогулов занятий без уважительных причин и участия в драках (11 (28,95%) человек). Суицидальных мыслей и попыток за истекший период ни у кого не отмечалось, частота встречаемости вычурных увлечений (хардрок, оккультные науки, философия, молодежные течения эмо) выросла до 50%.

Клиника двух типов шизоидного расстройства личности во многом сгладилась, но основные психопатологические изменения, по которым все обследованные на момент призыва были разделены по группам (чрезмерная чувствительность и астенический аффект с одной стороны и эмоциональная холодность и стенический аффект с другой), сохранились. В обеих группах у ряда больных снизилась социальная активность, нарастала

холодность в общении с близкими, снижались эмоциональный резонанс и эмпатия, усилилась замкнутость, общение ограничивалось формальными отношениями, нарастала уязвимость к собственной персоне, неуверенность в себе, внутренняя напряженность, тревожность и настороженность. Различия в основных показателях анамнестического и катamnестического (через 5 лет) исследований представлены в таблице.

Учитывая многофакторность шизоидного расстройства личности методом главных компонент (факторов) были выделены устойчивые патологические связи симптомов, на которые может быть направлено терапевтическое воздействие (медикаментозное, психолого-коррекционное, реабилитационное и проч.). Каждый год исследовалось 5 факторов, которые на момент призыва описывали 57,42% всех обследованных призывников, на 2 год катamnестического исследования — 57,93%, на 3 год — 60,08%, на 4 год — 62,35% случаев и, наконец, через пять лет после первого обследования — 61,21% лиц от полной дисперсии.

На момент призыва первый фактор характеризовал 17,25% случаев от полной дисперсии и включал следующие взаимосвязанные симптомы: решительность, стеничность, эгоцентричность, высокомерие в совокупности с импульсивным поведением и наследственной отягощенностью. Таким образом первый фактор описывал наиболее типичные экспансивные клинические проявления. Второй фактор (12,26% от общей дисперсии) свидетельствовал о замкнутости, интравертированности, трудности в установлении контактов в сочетании с неуверенностью в себе, склонностью к сомнениям и самоанализу, т. е. данный фактор определял сенситивные особенности. Третий фактор (10,63%) объединял методы воспитания (гипоопека) и невысокий интеллект. Четвертый фактор (10,05%) указывал на ослабление мотивации и активности психических процессов (памяти, внимания, сообразительности). Наконец, пятый фактор (7,23%) объединил такие особенности анамнеза, как наличие

патологии беременности и родов у матери и своеобразие увлечений у призывника.

На втором году катamnестического исследования первый фактор (18,44% случаев от полной дисперсии) включал такие показатели, как решительность, стеничность, эгоцентричность, высокомерие с импульсивным поведением (исключилась наследственная отягощенность), т. е. фактически дублировался первый фактор первоначального обследования. Кроме того, прибавились симптомы, которые находились в реципрокных отношениях с первыми: неуверенность в себе, склонность к сомнениям, самоанализу — эти симптомы при первоначальном обследовании включались во второй фактор. Иными словами, при нарастании неуверенности в себе, склонности к сомнениям и самоанализу ослабевала решительность, стеничность, эгоцентричность и высокомерие с импульсивным поведением, т. е. с течением времени отмечалось сближение двух типов шизоидного расстройства личности. Второй фактор (11,46%) указывал на связь психопатологически отягощенной наследственности и нарушений поведения. Третий (10,53%), четвертый (9,03%) и пятый (8,4%) факторы совпали по наполнению с аналогичными факторами первоначального исследования.

На третий год катamnестического наблюдения первый фактор (20,42%) содержал в себе такие симптомы, как снижение эмоционального резонанса, эмпатии, социальной активности, адаптации, наряду с неуверенностью в себе, склонностью к сомнениям и самоанализу. Второй фактор (12,79%) дублировал третий фактор первоначального исследования (связь воспитания по типу гипоопеки и более низкого интеллекта). Третий фактор (10,23%) охватывал такие показатели, как неполная семья, ослабление мотивации и активность психических процессов (памяти, внимания, сообразительности), — сочетание этих особенностей ранее не фигурировало. Четвертый фактор (9,2%) включал только наследственную отягощенность. Наконец, пятый фактор (7,44%)

Таблица. Различия показателей анамнестического и катamnестического (через 5 лет) исследований

Table. Differences in anamnestic and catamnestic (after five years) studies

Показатель	Данные				p <
	анамнеза		катамнеза		
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствие жалоб	9	20,0	18	47,37	0,01
Жалобы на раздражительность, конфликтность, временами агрессивность	4	8,89	8	21,05	0,01
Неудовлетворительное материальное положение	5	11,11	2	5,26	0,05
Курение, алкоголизация	3	6,67	12	31,58	0,01
Нарушение учебной и трудовой дисциплины, конфликты, драки	5	11,11	11	28,95	0,01
Вычурные увлечения	19	42,22	19	50,0	0,05

был аналогичен такому же фактору во время призыва (патология беременности и родов у матерей и своеобразие увлечений). Таким образом, на третий год катamnестического наблюдения первый фактор включал некоторые негативные симптомы, что свидетельствует о возможной трансформации шизоидного расстройства личности у некоторых пациентов в шизотипическое расстройство (шизотипическое расстройство личности, в частности).

На четвертый год катamnеза первый фактор (22,32%) полностью дублировал аналогичный фактор третьего года наблюдения, что указывает на его стойкость. Вторым фактор (12,03%) содержал связь образования и интеллекта. Третий (10,18%), четвертый (9,17%) и пятый (8,65%) факторы включали показатели, ранее не встречавшиеся: аддиктивные нарушения (в третьем факторе), своеобразие увлечений (философия, оккультные науки и др. — в четвертом факторе), неудовлетворительные материальные условия жизни (в пятом факторе). Таким образом, появившиеся через четыре года катamnестического наблюдения дополнительные патологические маркеры (аддиктивные нарушения, своеобразные увлечения и неудовлетворительные материальные условия) свидетельствовали об усложнении клинической картины расстройства и возможном ухудшении социальной адаптации.

Через 5 лет после первого обследования первый фактор (26,41%) включал те же взаимосвязанные симптомы аналогичного фактора третьего и четвертого годов наблюдения (снижение эмоционального резонанса, эмпатии, социальной активности и адаптации, неуверенность в себе, склонность к сомнениям и самоанализу), а также к ним добавился показатель «отсутствие постоянного места работы». Вторым фактор (10,77%) описывал взаимосвязь материальных условий и интеллекта. Третий фактор (9,62%) соответствовал второму фактору четвертого года наблюдения (связь образования и интеллекта). Четвертый фактор (7,7%) включал симптомы аналогичного фактора предыдущего года наблюдения (своеобразие увлечения) и дополнительно усложнился новой симптоматикой: элементами субъективизма в мышлении. Пятый фактор (7%) повторял третий фактор четвертого года наблюдения (аддиктивные нарушения).

Таким образом, шизоидное расстройство личности, диагностированное при призыве в армию, можно в целом рассматривать как устойчивое патологическое состояние с определенной системной организацией психопатологических феноменов. Однако известно, что в любой системе есть более устойчивые и менее устойчивые связи («жесткие» и «гибкие» звенья) [10, 11]. Изменения «жесткого» звена, стержневого паттерна системы, быстро и радикально «расшатывает» устойчивое патологическое состояние. «Расшатывание» «гибких» звеньев системы приводит к более

плавным изменениям состояния, но при этом нужно учитывать, что при ликвидации одних связей между симптомами, как было показано выше, могут возникать другие.

При первичном обследовании наиболее устойчивые сочетания образовывали симптомы, соответствующие основным клиническим типам шизоидного расстройства личности (экспансивному и сенситивному). Позднее наблюдались трансформации сочетаний симптомов и включение в факторы новых признаков. С помощью факторного анализа при катamnестическом наблюдении еще раз подчеркнута не только многофакторность шизоидного расстройства личности, но и его динамичность, проявляющаяся в отдельных случаях признаками перехода шизоидного расстройства личности в эндогенный процесс.

А.Ю. Александровский [8] указывает на то, что в клинике непсихотических психических расстройств, в том числе расстройств личности, есть нарушения с признаками как конституциональных, так и аутохтонных изменений. Шизоидное расстройство личности вызывает особую сложность. В одних случаях при развитии этой патологии наблюдается стойкая стабилизация состояния с достаточной компенсацией патологических проявлений. В других случаях происходит заострение проявлений анестетического полюса, в частности дефицита эмоциональных проявлений, невосприимчивость к мнению окружающих и др. [7]. В проанализированных наблюдениях есть и те и другие случаи. По результатам проведенного исследования пока сложно определить степень прогредиентности, на то, что у некоторых пациентов снижается уровень общего функционирования, может указывать на описанный А.П. Коцюбинским [12] возможный неблагоприятный патоморфоз: шизоидное расстройство личности — шизотипическое расстройство личности — шизотипическое расстройство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У призывников, страдающих шизоидным расстройством личности, определены два типа шизоидного расстройства личности: экспансивный и сенситивный. При первом варианте наблюдается решительность, стеничность, эгоцентричность и высокомерие. Сенситивный вариант характеризуется замкнутостью, интровертированностью, трудностями в установлении контактов, неуверенностью в себе, склонностью к сомнениям и самоанализу.

Динамический анализ клинических особенностей шизоидного расстройства личности в течение 5 лет показал, что основные психопатологические проявления сенситивного и экспансивного типов несколько стираются и усложняются другими дополнительными симптомами: своеобразием увлечений, субъективизмом мышления, ослаблением активности психических

процессов, аддиктивными нарушениями. Кроме того, у некоторых пациентов большее значение приобретают и другие аспекты: конституционно-биологические (наследственная отягощенность) и ситуационно-психогенные (воспитание по типу гипоопеки, низкое образование и интеллект, неблагоприятные условия жизни, неполная семья). В отдельных случаях патоморфоз шизоидного

расстройства личности характеризуется появлением малопрогрессирующих признаков эндогенного процесса, в связи с чем целесообразно развивать терапевтические мероприятия (фармакологические, психокоррекционные, социально-реабилитационные) в отношении молодых пациентов, страдающих шизоидным расстройством личности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шамрей В.К. Сегодня психическое здоровье военнослужащих рассматривается как один из факторов боеготовности Вооруженных сил и национальной безопасности России // Доктор.Ру. 2018. № 1. С. 4–5.
2. Борисова Д.Ю. Социальная адаптация подростков с шизоидным расстройством личности (клинико-катамнестическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 25 с.
3. Нечипоренко В.В., Шелепова Е.В. Значимость психотравмирующих факторов в развитии пограничных психических расстройств у военнослужащих срочной службы // Военно-медицинский журнал. 1995. № 1. С. 57–58.
4. Бухаров В.Г., Семин И.Р. Сравнительный анализ диагностики расстройств личности (психопатий) у призывников 1998 и 2003 гг. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 4. С. 27.
5. Шамрей В.К., Марченко А.А., Курасов Е.С., и др. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих // Доктор.Ру. 2018. № 1. С. 27–33.
6. Ситчихин П.В., Беличенко В.В. Структура психических расстройств у призывного контингента в г. Краснодар // Кубанский медицинский вестник. 2014. № 4. С. 103–106. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-4-103-106
7. Смуглевич А.Б. Расстройства личности. Москва: Медицинское информационное агентство, 2012.
8. Александровский А.Ю. Пограничная психиатрия. Москва: РЛС, 2006. 1280 с.
9. Марченко А.А. Катамнез лиц, уволенных из вооруженных сил с пограничными психическими расстройствами: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003. 215 с.
10. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Ленинград: Медицина, 1971. 152 с.
11. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Ленинград: Наука, 1980. 208 с.
12. Коцюбинский А.П. Многомерная (холестичекая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы). Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. 285 с.

REFERENCES

1. Shamrey VK. The mental health of servicemen is considered as one of the factors of the combat readiness of the armed forces and national security of Russia today. *Doktor.Ru*. 2018;(145):4–5. (In Russ.).
2. Borisova D.Yu. Social adaptation of adolescents with schizoid personality disorder. [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.).
3. Nechiporenko VV, Shelepova EV. Znachimost' psihotravmirujushhih faktorov v razvitii pogranychnih psicheskikh rasstrojstv u voennosluzhashhih srochnoj sluzhby. 1995(1):57–58. *Military Medical Journal*. 1995;1:57–58. (In Russ.).
4. Bukharov VG, Semin IR. Comparative analysis of personality disorders (psychopathies) diagnostics among conscripts in 1998 and 2003. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2014;(4):27. (In Russ.).
5. Shamrey VK, Marchenko AA, Kurasov ES, et al. Prospects for objective monitoring and forecasting of the servicemen mental health. *Doktor.Ru*. 2018;(1):27–33. (In Russ.).
6. Sitchikhin PV, Belichenko VV. The structure of mental disorders among the conscript contingent in Krasnodar. *Kubanskiy meditsinskiy vestnik*. 2014;4:103–106. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2014-4-103-106
7. Smulevich AB. Rasstrojstva lichnosti. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2012. (In Russ.).
8. Aleksandrovsky AYU. *Pogranichnaja psihiatrija*. Moscow: RLS; 2006. 1280 p. (In Russ.).
9. Marchenko AA. Katamnez lic, uvolennyh iz vooruzhennyh sil s pogranychnymi psicheskimi rasstrojstvami. [dissertation]. Saint Petersburg; 2003. 215 c. (In Russ.).
10. Behtereva NP. Neirofiziologicheskie aspekty psicheskoy dejatel'nosti cheloveka. Leningrad: Medicina; 1971. 152 p.
11. Behtereva NP. Zdorovij i bol'noj mozg cheloveka. Leningrad: Nauka; 1980. 208 p.
12. Kocjubinskij AP. Mnogomernaja (holestichekaja) diagnostika v psihiatrii (biologicheskij, psihologicheskij, social'nyj i funkcional'nyj diagnozy). Saint Petersburg: SpecLit; 2017. 285 p.

ОБ АВТОРАХ

***Елена Алексеевна Григорьева**, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 8294-4308

Ольга Владимировна Лисаускене, врач-психиатр

Евгений Юрьевич Абриталин, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-9239-2221; SPIN-код: 6886-0304

Александр Иванович Колчев, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 4128-7377

AUTHORS INFO

***Elena A. Grigoryeva**, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 8294-4308

Olga V. Lisauskene, psychiatrist

Evgeny Y. Abritalin, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-9239-2221; SPIN code: 6886-0304

Alexander I. Kolchev, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 4128-7377

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.248, 616.432

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

Научная статья

ДИСФУНКЦИЯ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

М.А. Харитонов¹, В.В. Салухов¹, М.В. Куандыкова², Ю.В. Рудаков¹¹ Военно-медицинская академия МО РФ, имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Резюме. Исследуется функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у 90 мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и 35 здоровых добровольцев. По степени тяжести заболевания пациентов стратифицировали на две группы: средней и тяжелой степени. Для оценки симптомов андрогенного дефицита и нарушений половой функции применяли «Опросник симптомов старения мужчины» и «Международный индекс эректильной функции». Активность гипофизарно-гонадной системы оценивали путем определения сывороточных уровней тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, пролактина, эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, кортизола радиоиммунологическим методом. Установлено, что у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, достоверно чаще, чем у здоровых мужчин среднего возраста, выявляются симптомы андрогенодефицита и половой дисфункции, причем выраженность этих нарушений зависит от тяжести заболевания. При этом у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, до лечения отмечалось достоверное в сравнении со здоровыми обследуемыми снижение сывороточного уровня андрогенов, кортизола и повышение глобулина, связывающего половые гормоны, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, зависящее от степени тяжести заболевания. После лечения уровни глобулина, связывающего половые гормоны, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона восстанавливались, а уровень андрогенов и кортизола сохранялись сниженными. Значимое снижение уровня пролактина выявлено только после лечения у пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой. Таким образом, у мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы симптомы андрогенодефицита и дисфункция гипофизарно-гонадной и половой систем встречаются достоверно чаще, чем у здоровых лиц того же возраста. Причем на выраженность этих нарушений влияет не только тяжесть бронхиальной астмы, но и лечение системными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма; гипофизарно-гонадная система; глюкокортикостероиды; либидо; тестостерон; андрогенодефицит; эректильная дисфункция.

Как цитировать:

Харитонов М.А., Салухов В.В., Куандыкова М.В., Рудаков Ю.В. Дисфункция гипофизарно-гонадной системы у мужчин среднего возраста с неконтролируемым течением бронхиальной астмы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 121–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

Scientific article

PITUITARY-GONADAL SYSTEM DYSFUNCTION IN MIDDLE-AGED MEN WITH AN UNCONTROLLED ASTHMA

M.A. Kharitonov¹, V.V. Salukhov¹, M.V. Kuandikova², Yu.V. Rudakov¹¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow, Russia

ABSTRACT: The functional state of the pituitary-gonadal system is investigated in 90 middle-aged men with the uncontrolled asthma and 35 healthy volunteers. According to the severity of the disease, the patients were stratified into two groups: moderate and severe. To assess the symptoms of an androgen deficiency and sexual dysfunction, the “Aging Males’ Symptoms” and the “International Index of the Erectile Function” were used. The activity of the pituitary-gonadal system was assessed by determining the serum levels of testosterone, sex hormone binding globulin, prolactin, estradiol, luteinizing and follicle-stimulating hormone as well as cortisol. It was found that in patients suffering from asthma, symptoms of androgen deficiency and sexual dysfunction are revealed significantly more often than in the healthy middle-aged men, and the severity of these disorders depends on the severity of the disease. At the same time, in patients suffering from asthma, before the treatment, there was a significant decrease in the serum level of androgens, cortisol, and an increase in the sex hormone binding globulin, luteinizing and follicle-stimulating hormone, depending on the severity of the disease, in comparison with healthy subjects. After the treatment, the levels of sex hormone binding globulin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone were restored, while the levels of androgens and cortisol remained reduced. A significant decrease in the level of prolactin was detected only after the treatment in patients suffering from a severe asthma. Thus, in middle-aged men with an uncontrolled asthma, symptoms of androgen deficiency, and dysfunction of the pituitary-gonadal and reproductive systems are significantly more common than in the healthy individuals of the same age. Moreover, the severity of these disorders is influenced not only by the severity of the asthma, but also by the treatment with the systemic corticosteroids.

Keywords: asthma; pituitary-gonadal system; corticosteroids; libido; testosterone; androgen deficiency; erectile dysfunction.

To cite this article:

Kharitonov MA, Salukhov VV, Kuandikova MV, Rudakov YuV. Pituitary-gonadal system dysfunction in middle-aged men with an uncontrolled asthma. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):121–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63706>

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных во всем мире хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 339 миллионов человек страдают БА, около 400 000 из которых в течение года умирают [1]. В зависимости от пола и возраста пациентов, страдающих БА, существуют разительные различия в заболеваемости, распространенности и тяжести астмы [2, 3]. I. Koren, K. Hufnagl, R. Ehmann [4] указывают на то, что мужчины чаще болеют астмой в детстве, тогда как женщины — в подростковом и взрослом возрасте, предполагается участие половых гормонов в возникновении данных эффектов.

Популяционные исследования, выполненные в Соединенных Штатах Америки (США) [5] и Великобритании [6], продемонстрировали, что сывороточные уровни половых гормонов ассоциированы с риском и тяжестью БА у взрослых. Так, при обследовании 7615 взрослых (3953 мужчины и 3662 женщины) в возрасте 18–79 лет, страдающих БА, участвовавших в национальном обследовании здоровья и питания в США (NHANES) в 2013–2014 и 2015–2016 гг., обнаружено, что повышенные сывороточные уровни свободного тестостерона (Ts) и эстрадиола (E2) были связаны с уменьшением вероятности БА у женщин, страдающих ожирением, а повышенные уровни E2 в сыворотке — с уменьшением вероятности БА у мужчин, не страдающих ожирением [5]. Крупное проспективное популяционное британское исследование (9,2 млн человек в возрасте 40–69 лет, обследованные в период 2006–2010 гг., 256 419 из которых страдали БА) продемонстрировало, что повышенные сывороточные уровни свободного Ts были связаны с уменьшением риска БА у женщин и мужчин среднего и старшего возраста. Более того, повышенный сывороточный уровень свободного Ts был связан со снижением вероятности госпитализации по поводу БА у женщин и с более высокими значениями объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у мужчин, что предполагает противовоспалительное и бронходилатирующее действие тестостерона [6,7]. Предполагается, что эстрогены и прогестерон могут усиливать аллергическое воспаление дыхательных путей, вызванное Т-хелперами 2-го типа (Th2), в то время как андрогены, такие как Тси 5-альфа-дигидротестостерон (5-альфа-ДГТ), наоборот, уменьшают такое воспаление, подавляя врожденные и адаптивные иммунные ответы [8]. Специалисты из Бристольского университета отобрали данные из долгосрочного исследования AVON, в котором уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), Ts и развитие астмы отслеживались у родителей и их детей, а также из проекта «Биобанк Великобритании»,

в котором собрана информация о генотипе почти 38 тыс. людей, страдающих БА. Обе выборки были проанализированы с использованием рандомизации Менделя. Результаты исследования показали, что у мужчин отмечается слабый защитный эффект генетически обусловленного повышенного уровня Тси ГСПГ в отношении БА, при этом, защитный эффект ГСПГ был наиболее очевиден у женщин [9]. Однако чтобы определить молекулярные механизмы, через которые гормоны влияют на БА, необходимы дополнительные исследования.

Данные экспериментальных работ, проведенных на лабораторных животных, и ограниченного количества обсервационных исследований, позволяют предположить, что патологическое изменение уровня половых гормонов может быть связано с риском неконтролируемого течения и тяжестью БА у взрослых мужчин. В то же время сама БА может способствовать возникновению системного воспаления, гипоксии с повреждением эндотелиальных клеток сосудов пещеристого тела и тем самым усугублять эректильную дисфункцию (ЭД) [10–13].

Дисрегуляция содержания половых гормонов у пациентов, страдающих БА, может возникнуть, как на уровне гонад, так и на уровне гипофизарно-гонадной системы (ГГС). Известно, что содержание половых гормонов и половая функция имеют значительные колебания в зависимости от возраста. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос о влиянии БА на функцию ГГС и сексуальную активность мужчин, особенно среднего возраста.

Таким образом, в настоящее время имеются скудные данные о снижении андрогенной функции половых желез и ЭД у мужчин, страдающих БА, [3] в том числе среднего возраста. Все вышеперечисленное, ограниченность и противоречивость литературных данных диктует необходимость исследовать функциональное состояние ГГС у данной категории больных.

Цель исследования — оценить половую функцию и определить содержание в крови некоторых гормонов ГГС у взрослых мужчин, среднего возраста, в период неконтролируемого течения БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2009 г. проведено проспективное исследование «случай — контроль» 90 мужчин в возрасте $50,8 \pm 2,2$ лет, получавших стационарное лечение в пульмонологическом отделении 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, по поводу обострения БА и 35 практически здоровых мужчин, репрезентативных по полу и возрасту, составивших группу контроля (КГ). Все обследуемые имели традиционную половую ориентацию, были способны совершить половой акт и имели постоянную половую партнершу.

На проведение клинического исследования получено одобрение от независимого этического комитета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. До начала клинического исследования все участники подписали добровольное информированное согласие, полученное после детального ознакомления с материалами исследования.

Диагностика и стратификация тяжести БА проводилась согласно зарубежных и отечественных рекомендаций, актуальных в то время [14]. По степени тяжести БА пациенты были стратифицированы на две группы: среднюю (БАС; $n = 70$) и тяжелую (БАТ; $n = 20$). Основные клинично-демографические показатели пациентов, страдающих БА, отражены в табл. 1.

Для купирования обострения БА применяли системные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозах эквивалентных 30–40 мг преднизолона в таблетках (4–6 мг/сут дексаметазона в таблетках). ГКС вводили внутривенно с учетом наступления более быстрого эффекта в сравнении с таблетированными формами, пересчитывая дозу в соотношении 1:4 (доза в таблетках к парентеральной дозе) [15, 16]. В большинстве случаев применялся дексаметазон внутривенно в суточной дозе 12–24 мг/сут на протяжении 7–10 дней. После купирования обострения БА (уменьшение частоты и интенсивности симптомов заболевания) назначалась базисная ингаляционная терапия в соответствии с рекомендациями международного консенсуса, актуального в то время [14].

Для оценки симптомов андрогенного дефицита применяли «Опросник симптомов старения мужчины» (Aging Males Symptoms — AMS) [17], общий балл определялся составляющими по психологической, соматической и сексологической шкалам. При 17–26 баллах считали, что симптомы андрогенодефицита не выражены, 27–36 — слабо выражены, 37–49 — средней выраженности, более 50 — резко выражены.

Для выявления нарушений половой функции проводили анкетирование по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15) [18]. Спирографию выполняли на компьютерном спирографе Fukuda-ST 300 (Япония) по стандартной методике [19].

Исследование функциональной активности ГГС проводилось путем определения сывороточных уровней Ts, E2, ГСПГ, пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с помощью радиоиммунологического метода с применением наборов RIA-Immunotech фирмы A Beckman Coulter Company (Чехия). Причем исследование этих показателей было выполнено исходно до начала стационарного лечения (период обострения БА) и перед выпиской из стационара после окончания лечения (период ремиссии БА). С учетом того, что пациенты получали терапию системными ГКС, сывороточный уровень кортизола (КОР) исследовали в динамике, используя те же методики.

Концентрацию свободного тестостерона (СТс) рассчитывали по формуле:

$$СТс = ([Ts] - (N \times [CTs])) / K \{ГСПГ - [Ts] + N [CTs]\},$$

где СТс — концентрация свободного тестостерона; Ts — концентрация общего тестостерона;

$$N = K \times C + 1,$$

где K — константа ассоциации; $K = 3,6 \times 10^4$; C — концентрация альбумина.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 6 (разработчик — StatSoft Inc., США). Для оценки достоверности полученных результатов в сравниваемых группах использовались методы параметрической статистики (с вычислением t -критерия Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)). Количественные

Таблица 1. Клинично-демографические показатели больных бронхиальной астмой, $M \pm m$

Table 1. Clinical and demographic indicators of patients with a bronchial asthma, $M \pm m$

Показатель	БАС	БАТ
Средний возраст, лет	52,3 ± 2,2	52,1 ± 2,9
Длительность заболевания, лет	10,7 ± 1,1	13,4 ± 1,8
Количество обострений в год	3,7 ± 0,1	6,5 ± 1,2
Количество приступов в неделю	4,6 ± 0,3	6,2 ± 0,4
Количество дневных приступов	2,1 ± 0,4	3,9 ± 1,8
Количество ночных приступов	1,4 ± 0,5	2,3 ± 0,9
Кратность применения β2-агонистов в сутки	3,6 ± 1,1	6,5 ± 1,6

переменные приведены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (m), качественные — в виде процентных долей. Для оценки степени взаимосвязей применяли коэффициент корреляции (R , r) Пирсона — параметр, характеризующий степень линейной взаимосвязи между выборками. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 25,7% практически здоровых мужчин, среднего возраста имеют слабо выраженные симптомы андрогенодефицита (средний общий балл по опроснику AMS — $22,8 \pm 0,8$). В группах БАС и БАТ симптомы слабо- и средней выраженности андрогенного дефицита встречались достоверно чаще в 85,7 (средний общий балл по опроснику AMS — $36,1 \pm 1,3$) и 100% (средний общий балл по опроснику AMS — $42,4 \pm 1,2$) случаев соответственно ($p < 0,05$).

По шкале МИЭФ-15 в группе БАС у 78,6% пациентов, выявлено снижение либидо и в 68,6% случаев имелась ЭД, а также у 40% обследованных регистрировалось снижение качества оргазма. 55,7% обследованных предъявляли жалобы на неудовлетворенность половым актом и 71,4% сексуальной жизнью в целом. Все пациенты группы БАТ отмечали снижение полового влечения, а 95% — признаки ЭД.

Таким образом, у пациентов, страдающих БА, симптомы андрогенного дефицита и признаки половой

дисфункции выявлялись достоверно чаще, чем у здоровых лиц, при этом выраженность нарушений зависела от степени тяжести заболевания, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [12,20].

У больных БАС и БАТ при обострении заболевания до начала лечения отмечалось достоверное снижение уровня общего и свободного Ts и повышение сывороточной концентрации ЛГ и ФСГ в сравнении с практически здоровыми мужчинами ($p < 0,05$), вероятно, по эффекту обратной связи за счет компенсаторной гиперфункции гипофиза и увеличения синтеза ЛГ и ФСГ. При этом уровни Ts и СТс были значимо ниже у пациентов БАТ чем, у пациентов БАС ($p < 0,05$). Кроме того, для Ts и СТс данный тренд сохранялся и после лечения, а уровни ЛГ и ФСГ, наоборот, восстанавливались и значимо не отличались от уровня у здоровых лиц. Отсутствие четкой обратной корреляции между уровнем андрогенов и гонадотропных гормонов после лечения, возможно, обусловлено блокированием рецепторов гонадотропных гормонов аденогипофиза в периферических тканях вследствие дисрегуляции ГГС (табл. 2).

Содержание эстрогенов у мужчин, страдающих БА, значимо не отличалось от КГ как до лечения, так и после лечения. Уровень ПРЛ достоверно повысился только у пациентов БАТ после лечения, что, вероятно, обусловлено компенсаторной реакцией по эффекту обратной связи на снижение уровня кортизола, который был максимально низким в этот период. Установлено, что ГКС

Таблица 2. Сывороточные уровни гормонов у обследованных лиц, $M \pm m$

Table 2. Serum hormone levels in the examined individuals, $M \pm m$

Показатель	КГ	БАС		БАТ	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ts, нг/мл	$5,7 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,2^{*\infty}$	$1,8 \pm 0,1^*\Delta$	$1,3 \pm 0,1^*\Delta\infty$
СТс, нг/мл	$0,12 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,004^*$	$0,05 \pm 0,003^{*\infty}$	$0,03 \pm 0,003^*\Delta$	$0,02 \pm 0,003^*\Delta\infty$
ГСПГ, нмоль/л	$37,8 \pm 2,5$	$49,2 \pm 3,4^*$	$39,4 \pm 2,5\infty$	$63,3 \pm 6,2^*\Delta$	$43,1 \pm 4,7 \infty$
ПРЛ, нг/мл	$6,9 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,8^{*\infty}$
ЭСТР, пг/мл	$48,5 \pm 3,0$	$52,3 \pm 2,3$	$47,8 \pm 1,7$	$47,9 \pm 4,6$	$44,7 \pm 3,1$
ЭСТР/Ts	$8,5 \pm 0,7$	$16,8 \pm 1,5^*$	$20,9 \pm 1,7^* \infty$	$26,6 \pm 5,6^*\Delta$	$36,2 \pm 2,6^*\Delta\infty$
ЛГ, МЕ/л	$4,4 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,2\infty$	$6,2 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,9 \infty$
ЛГ/Ts	$0,79 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,2\infty$	$3,7 \pm 1,8^*$	$3,4 \pm 1,1^*\Delta$
ФСГ, МЕ/л	$4,5 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,3^*$	$6,3 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,7^*$	$6,1 \pm 0,5$
КОР, нмоль/л	$407,2 \pm 21,9$	$157,0 \pm 17,7^*$	$123,1 \pm 13,3^*$	$68,5 \pm 11,9^*\Delta$	$42,4 \pm 6,8^*$

Примечание: ЭСТР — эстрадиол; * — различия в сравнении с КГ; Δ — в сравнении с БАС; ∞ — в сравнении с показателями до лечения; $p < 0,05$.

обладают дозозависимым эффектом на концентрацию ПРЛ в крови: низкие дозы кортизола стимулируют освобождение ПРЛ, а высокие — угнетают [21].

До лечения сывороточный уровень ГСПГ у пациентов, страдающих БА, был достоверно выше, чем у здоровых лиц, и значимо снижался после лечения. Причем его уровень до лечения был значимо выше у пациентов БАТ, чем у пациентов БАС ($p < 0,05$). G.L. Hammond [22] указывает на то, что Ts ингибирует секрецию ГСПГ печенью, следовательно, уровень ГСПГ находится в обратной корреляционной зависимости от уровня Ts.

Таким образом, снижение сывороточного уровня Ts могло способствовать увеличению уровня ГСПГ. В свою очередь, ГСПГ связывает Ts, ограничивая его доступ к тканям-мишеням за счет уменьшения доли его свободной формы, что составляет своеобразный «порочный круг». Есть мнение, что ГСПГ может оказывать защитный эффект при БА, особенно у женщин, однако точные молекулярные механизмы его повышения у пациентов, страдающих БА, остаются мало изученными [9].

У пациентов, страдающих БА, установлена прямая корреляционная связь между величиной ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ и сывороточным уровнем Ts ($r = -0,3-0,7$; $p < 0,05$), а также ЭД ($r = -0,3-0,7$; $p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии Ts на бронхиальную обструкцию [7, 8].

Содержание кортизола в крови у пациентов, страдающих БА, в период неконтролируемого течения значимо снижалось в сравнении со здоровыми лицами, причем у пациентов с БАТ уровень кортизола был достоверно

ниже, чем у пациентов БАС ($p < 0,05$). После лечения уровень кортизола значимо снижался в сравнении с периодом до лечения, вероятно, вследствие подавляющего действия системных ГКС на надпочечники [23].

Таким образом, у мужчин среднего возраста, больных БА, в период неконтролируемого течения заболевания возникает дисфункция ГГС, сопровождающаяся нарушениями половой функции и изменением содержания гонадотропных гормонов гипофиза, андрогенов и ГСПС. Выявленные изменения утяжеляют течение БА, способствуя ее прогрессированию. Проводимая системная ГКС-терапия, может временно подавлять синтез кортизола и способствовать снижению его сывороточного уровня, что требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин среднего возраста в период неконтролируемого течения БА возникают симптомы умеренного андрогенного дефицита и нарушения половой функции, которые ассоциированы с тяжестью заболевания и низким сывороточным уровнем общего и свободного Ts. При этом отмечается увеличение уровня в крови ГСПГ, ПРЛ, ЛГ и ФСГ, что отражает дисфункцию гипофизарно-гонадной системы.

2. Применение системных ГКС у пациентов, страдающих БА, в период неконтролируемого течения может способствовать снижению сывороточного уровня кортизола и усугублять дисфункцию гипофизарно-гонадной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Изменения в рекомендациях по лечению бронхиальной астмы с 2019 г. Обзор данных в помощь врачу первичного звена // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24, № 5. С. 72–80. DOI: 10.17116/profmed20212405172
2. Silveyra P., Fuentes N., Rodriguez Bauza D.E. Sex and Gender Differences in Lung Disease // *Adv Exp Med Biol*. 2021. Vol. 1304. P. 227–258. DOI:10.1007/978-3-030-68748-9_14
3. Chiarella S.E., Cardet J.C., Prakash Y.S. Sex, Cells, and Asthma // *Mayo Clin Proc*. 2021. Vol. 96, No. 7. P. 1955–1969. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.007
4. Koper I., Hufnagl K., Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and update // *World Allergy Organ J*. 2017. No. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s40413-017-0177-9
5. Han Y.Y., Forno E., Celedón J.C. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of US. Adults // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 201, No. 2. P. 158–166. DOI: 10.1164/rccm.201905-0996OC
6. Han Y.Y., Yan Q., Yang G., et al. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalisations and lung function in British adults // *Thorax*. 2020. Vol. 75, No. 10. P. 849–854. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214875
7. Bulkhi A.A., Shepard K.V., Casale T.B., Cardet J.C. Elevated Testosterone Is Associated with Decreased Likelihood of Current Asthma Regardless of Sex // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, No. 9. P. 3029–3035.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.022
8. Fuseini H., Newcomb D.C. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017. Vol. 17, No. 3. P. 19. DOI: 10.1007/s11882-017-0686-1
9. Arathimos R., Granell R., Haycock P., et al. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma // *Thorax*. 2019. Vol. 74, No. 7. P. 633–642. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212207
10. Wang J., Gong X., Deng S., et al. Effect of Asthma on Erectile Dysfunction in Rats as Determined by Biological Network Analysis // *Med Sci Monit*. 2020. Vol. 26. P. e927491. DOI: 10.12659/MSM.927491
11. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 120, No. 5. P. 488–494. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.016

12. Kilic T., Kilic Aydın N., Kirici Berber N., Kaya O. Evaluation of erectile dysfunction in patients with asthma // *Int J Clin Pract.* 2021. Vol. 75, No. 9. P. e14300. DOI: 10.1111/ijcp.14300
13. Kalidhindi R.S.R., Ambhore N.S., Balraj P., et al. Androgen receptor activation alleviates airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021. Vol. 320, No. 5. P. L803–L818. DOI: 10.1152/ajplung.00441.2020
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. Чучалина А.Г. Москва: Атмосфера, 2008. 108 с.
15. Емельянов А.В., Лукьянов С.В. Глюкокортикоиды // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Москва: 2004. С. 70–83.
16. Игнатенко О. В. Глюкокортикоидные гормоны в практике терапевта // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2006. № 1. С. 7–13.
17. Heinemann L., Zimmermann T., Vermeulen A., Thiel C.A. New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale // *The Aging Male.* 1999. Vol. 2, No. 2. P. 105–114. DOI: 10.3109/13685539909003173
18. Rosen R.C., Riley A., Wagner G., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // *Urology.* 1997. Vol. 49, No. 6. P. 822–830. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
19. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry // *Eur Respir J.* 2005. Vol. 26, No. 2. P. 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
20. Soto Campos J.G., Rojas Villegas J., Padilla Galo A., et al. Impact of Asthma on the Sexual Functioning of Patients. A Case-Control Study // *Arch Bronconeumol.* 2017. Vol. 53, No. 12. P. 667–674. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.011
21. Clapp C., et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2015. Vol. 846. P. 83–95 DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_4
22. Hammond G.L. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction // *Biology of Reproduction.* 2011. Vol. 85, No. 3. P. 431–441. DOI:10.1095/biolreprod.111.092593
23. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикоидной терапии. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. 2004. № 3. С. 14–19.

REFERENCES

1. Smirnova MI, Antipushina DN, Drapkina OM. Changes in the recommendations for the treatment of bronchial asthma from 2019. Review of data to assist the primary care physician. *Preventive Medicine.* 2021;24(5):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212405172
2. Silveyra P, Fuentes N, Rodriguez Bauza DE. Sex and Gender Differences in Lung Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1304:227–258. DOI:10.1007/978-3-030-68748-9_14
3. Chiarella SE, Cardet JC, Prakash YS. Sex, Cells, and Asthma. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(7):1955–1969. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.007
4. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* 2017;(1):46. DOI: 10.1186/s40413-017-0177-9
5. Han YY, Forno E, Celedón JC. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of US. Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(2):158–166. DOI: 10.1164/rccm.201905-0996OC
6. Han YY, Yan Q, Yang G, et al. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalisations and lung function in British adults. *Thorax.* 2020;75(10):849–854. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214875
7. Bulki AA, Shepard KV, Casale TB, Cardet JC. Elevated Testosterone Is Associated with Decreased Likelihood of Current Asthma Regardless of Sex. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3029–3035.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.022
8. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):19. DOI: 10.1007/s11882-017-0686-1
9. Arathimos R, Granell R, Haycock P, et al. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma. *Thorax.* 2019;74(7):633–642. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212207
10. Wang J, Gong X, Deng S, et al. Effect of Asthma on Erectile Dysfunction in Rats as Determined by Biological Network Analysis. *Med Sci Monit.* 2020;26:e927491. DOI: 10.12659/MSM.927491
11. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):488–94. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.016
12. Kilic T, Kilic Aydın N, Kirici Berber N, Kaya O. Evaluation of erectile dysfunction in patients with asthma. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14300. DOI: 10.1111/ijcp.14300
13. Kalidhindi RSR, Ambhore NS, Balraj P, et al. Androgen receptor activation alleviates airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(5):L803–L818. DOI: 10.1152/ajplung.00441.2020
14. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (revision 2007) Chuchalina AG, Ed. Moscow: Atmosphere; 2008. 108 p. (In Russ.).
15. Emel'yanov AV, Luk'yanov SV. Glyukokortikoidy. *Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij organov dyxaniya.* Moscow: 2004. P. 70–83. (In Russ.).
16. Ignatenko OV. Glucocorticoid hormones in therapeutic practice. *Jurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2006;1(13):7–14. (In Russ.).
17. Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel CA. New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. *The Aging Male.* 1999;(2):105–114. DOI: 10.3109/13685539909003173
18. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822–830. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805

20. Soto Campos JG, Rojas Villegas J, Padilla Galo A, et al. Impact of Asthma on the Sexual Functioning of Patients. A Case-Control Study. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(12):667–674. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.011

21. Clapp C, et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;846:83–95. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_4

22. Hammond GL. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. *Biology of Reproduction*. 2011;85(3):431–441. DOI: 10.1095/biolreprod.111.092593

23. Borisova EO. Pobochnie effekti sistemnoi glyukokortikosteroidnoi terapii. Atmosfera. *Pulmonologiya i allergologiya*. 2004;(3)14–19. (In Russ.).

ОБАВТОРАХ

***Михаил Анатольевич Харитонов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SCOPUS: 6602330742; SPIN-код: 7678-2278

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011

Марина Викторовна Куандыкова, кандидат медицинских наук; e-mail: kuandykovaMV@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6634-2984; SPIN-код: 9224-2615

Юрий Викторович Рудаков, кандидат медицинских наук; e-mail: rudakov_yura@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853

AUTHORSINFO

***Mikhail A. Kharitonov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SCOPUS: 6602330742; SPINcode: 7678-2278

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN code: 4531-6011

Marina V. Kuandykova, candidate of medical sciences; e-mail: kuandykovaMV@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6634-2984; SPIN code: 9224-2615

Yuri V. Rudakov, candidate of medical sciences; e-mail: rudakov_yura@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN code: 5864-3853

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 618.3-008.6; 616.8-005

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

Научная статья

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПУРИНОВЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ОСТРОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ

Е.В. Орешников¹, С.Ф. Орешникова², Э.Н. Васильева², Т.В. Карпова¹, О.Ю. Хабарова³, Т.Г. Денисова^{4, 5, 6}

¹ Больница скорой медицинской помощи, Чебоксары, Россия

² Городская клиническая больница № 1, Чебоксары, Россия

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Институт усовершенствования врачей, Чебоксары, Россия

⁵ Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

⁶ Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Резюме. Проведена сравнительная оценка значений пуриновых метаболитов при преэклампсии и остром церебральном инсульте. Обследованы 33 пациентки, страдающие преэклампсией, и 350 пациенток в острейшем периоде церебрального инсульта. Всем обследуемым, помимо общепринятых лабораторных показателей, определяли содержание в крови и ликворе гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и мочевой кислоты путем прямой спектрофотометрии. Установлено, что между преэклампсией и церебральным инсультом существуют клинико-патобиохимические параллели, в том числе и по особенностям пуринового метаболизма. Известно, что наиболее выраженным неблагоприятным метаболическим показателем (маркером, предиктором) как для преэклампсии, так и для церебрального инсульта является гиперурикемия. Выявлено, что благоприятный признак для инсульта — высокие значения содержания оксипуринов (гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты) в цереброспинальной жидкости, а для преэклампсии — их низкие уровни. Показано, что цереброспинальная жидкость — это не только среда введения препаратов для спинальной анестезии, но и источник ценной диагностической и прогностической информации, в том числе и при преэклампсии. Преэклампсия метаболически похожа на инсульт неблагоприятной значимостью гиперурикемии и диаметрально антагонистична инсульту благоприятным значением не повышенной, а пониженной концентрации гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты в цереброспинальной жидкости. Уровень мочевой кислоты и других пуринов у пациенток, страдающих преэклампсией, и у пациенток, страдающих церебральным инсультом, необходимо определять не только в сыворотке крови, но и, по мере возможности, — в цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: церебральная ишемия; инсульт; гипоксантин; ксантин; мочевая кислота; преэклампсия; оксипурины; цереброспинальная жидкость.

Как цитировать:

Орешников Е.В., Орешникова С.Ф., Васильева Э.Н., Карпова Т.В., Хабарова О.Ю., Денисова Т.Г. Сравнительное значение пуриновых метаболитов при преэклампсии и остром церебральном инсульте // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 129–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

Scientific article

COMPARATIVE VALUE OF PURINE METABOLITES IN PREECLAMPSIA AND ACUTE CEREBRAL STROKE

E.V. Oreshnikov¹, S.F. Oreshnikova¹, E.N. Vasilieva², T.V. Karpova¹, O.Yu. Khabarova³, T.G. Denisova^{4, 5, 6}

¹ Emergency Hospital, Cheboksary, Russia

² City Clinical Hospital No. 1, Cheboksary, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia

⁵ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

⁶ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

ABSTRACT: The values of the purine metabolites in preeclampsia and acute cerebral stroke were compared. A total of 33 patients with preeclampsia and 350 patients with an acute cerebral stroke were examined. The blood and liquor guanine, hypoxanthine, adenine, xanthine, and uric acid were determined by a direct spectrophotometry, in addition to conventional laboratory parameters. It has been established that there are clinical-pathobiochemical parallels between preeclampsia and the cerebral stroke, including by the features of purine metabolism. It is known that the most pronounced adverse metabolic indicator (marker, predictor) for both preeclampsia and the cerebral stroke is hyperuricemia. It was revealed that the favorable sign for stroke is the high values of oxypurines (hypoxanthine, xanthin, and uric acid) in the cerebrospinal fluid, and for preeclampsia their low levels. It has been shown that cerebrospinal fluid is not only the medium of administration of the drugs for spinal anesthesia, but also a source of valuable diagnostic and prognostic information, including in preeclampsia. Preeclampsia is metabolically like stroke with an unfavorable significance of hyperuricemia and diametrically antagonistic to stroke with a favorable value not increased, but a reduced concentration of hypoxanthine, xanthin, and uric acid in cerebrospinal fluid. The level of uric acid and other purines in patients suffering from a preeclampsia and in patients suffering from a cerebral stroke should be determined not only in the blood serum, but also, as far as possible, in cerebrospinal fluid.

Keywords: cerebral ischemia; stroke; xanthine; hypoxanthine; uric acid; preeclampsia; oxypurines; blood serum; cerebrospinal fluid.

To cite this article:

Oreshnikov EV, Oreshnikova SF, Vasilieva EN, Karpova TV, Khabarova OYu, Denisova TG. Comparative value of purine metabolites in preeclampsia and acute cerebral stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):129–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема острой церебральной недостаточности и острого повреждения мозга — одна из важнейших для фундаментальной и клинической медицины. Известно, что повреждения головного мозга, возникающие в результате сосудистых его заболеваний, — одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в мире.

Экспериментально доказано, что оксидантное повреждение, вызванное свободными радикалами, играет ключевую роль в патогенезе мозговой ишемии, ксантиноксидаза — важнейший из продуцентов свободных радикалов кислорода, активность которого зависит от кислородного и кислотно-основного баланса, концентрации гипоксантина и ксантина, водорастворимых антиоксидантов. Кроме того, установлено, что гипоксантин, ксантин и мочевая кислота (МК) присутствуют в мозге, их содержание изменяется после ишемии. Конечным продуктом деградации пуринов в мозге является МК, ксантиноксидаза также присутствует в мозге, катализирует окисление гипоксантина в ксантин, а затем — в МК, и может быть источником свободных радикалов [1]. Ингибирование ксантиноксидазы и экзогенное введение МК сопровождаются явными антиишемическими и нейропротективными эффектами в эксперименте [2] и клинике [3–5], тогда как эндогенная повышенная ее продукция, с «побочным» синтезом ксантиноксидазой свободных радикалов кислорода, отражает тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения [6–8].

Установлено, что парентеральное введение 1000 мг МК больным, страдающим ишемическим инсультом, способно удлинить «терапевтическое окно» тромболизиса, сократить вторичные реперфузионные повреждения ишемизированной ткани и объем пенумбры, улучшить неврологический исход, причем такой позитивный терапевтический эффект статистически достоверен именно у женщин, но не у мужчин [9–11].

Гипертензивные и протеинурические нарушения, развивающиеся при беременности в виде преэклампсии (ПЭ) наряду с ее классической триадой — отеками, протеинурией, гипертензией, уже более четверти века в качестве индикатора ПЭ многими зарубежными клиницистами используется повышенное содержание МК в сыворотке крови — гиперурикемия (ГУ) [12].

Ряд исследователей [10–14] получил достоверные данные о том, что у женщин, страдающих гестационной гипертензией, ГУ ассоциирована с меньшей продолжительностью беременности и более низкой массой тела плода при рождении, увеличенным риском преждевременных родов, задержкой внутриутробного развития. Авторами установлено, что ГУ увеличивает риск этих результатов как в присутствии, так и в отсутствие протеинурии, а беременные, страдающие изолированной гипертензией и ГУ, имеют такой же или больший риск,

как и женщины, страдающие гипертензией и протеинурией. ГУ, по их мнению, столь же эффективна, как и протеинурия, при идентификации беременности повышенного риска.

P. Deruelle et al. [15] при анализе исходов 453 осложненных беременностей были выявлены 5 независимых факторов риска послеродовых осложнений: асцит, тромбоцитопения, урикемия выше 360 мкмоль/л, креатининемия больше 120 мкмоль/л, протеинурия, превышающая 5 г/л. Известно также, что наиболее фатальный путь патогенеза (и танатогенеза) при ПЭ — развитие церебрального инсульта.

Цель исследования — сравнить особенности обмена пуринов у женщин, страдающих ПЭ и острым церебральным инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы две группы пациенток. В первую группу вошли 33 пациентки, страдающие преэклампсией, у которых, кроме общепринятого клинко-лабораторного обследования, перед началом выполнения спинальной анестезии по поводу кесарева сечения осуществляли забор венозной крови, в ходе выполнения спинальной анестезии — забор ликвора. Вторую группу составили 350 пациенток в острейшем периоде церебрального инсульта, лабораторные показатели и неврологический статус которых оценивались количественно не менее чем трехкратно — при поступлении (1), на 3–4-е (2) и 7–10-е (3) сутки лечения. Контрольная группа (КГ) сформирована из 55 практически здоровых беременных — без фоновой патологии и/или патологии беременности.

У всех пациенток, помимо общепринятых лабораторных показателей, определяли содержание в крови и ликворе гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и МК путем прямой спектрофотометрии [16] в модификации И.В. Мадянова, А.А. Григорьева [17]. При определении метаболитов пуринового обмена (аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина, МК) соблюдали следующие общепринятые биохимические принципы.

Исследуемые пурины в растворах обладают свойством максимального ультрафиолетового излучения на определенной для каждого метаболита длине волны, несколько варьирующей в зависимости от pH [18].

Содержание пуринов в водном экстракте термокоагулянта сыворотки крови, ликвора прямо пропорционально их истинной концентрации в цельной сыворотке крови. Этот принцип используется при анализе МК по J.H. Marimont, M. London [16].

Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед. экст.), МК — в мкмоль/л. Нормы содержания пуриновых метаболитов в крови были определены при обследовании 140 жителей Чувашии путем случайной выборки. Пол и возраст существенного влияния на эти показатели не оказали [17, 18] (табл. 1).

Кроме того, нами учитывались референтные значения урикемии при беременности согласно М. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham [19]. Нормы содержания МК в ликворе, приводимые в разных источниках, значительно отличаются из-за разных методик исследования: 0,3–4,8 мг% по Kafka; 5,95–17,54 мкмоль/л — по А.И. Карпищенко [20]. Нормы содержания в ликворе других пуриновых метаболитов в отечественной литературе нами не найдено. Поэтому для выработки норм содержания пуриновых метаболитов в ликворе нами ранее был исследован ликвор 77 взрослых пациентов обоего пола (жителей Чувашии), которым проводились плановые пластические, косметические и ортопедические оперативные вмешательства под спинальной анестезией. Существенного влияния пола и возраста на эти показатели также не выявлено (табл. 2).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Для суждения о достоверности различий между двумя несвязанными выборками использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента (*pt*), непараметрические критерии Вальда — Волфовица (*rww*), двусторонний Колмогорова — Смирнова (*pks*) и Манна — Уитни (*pmu*). Показатели *pt*, *rww*, *pks*, *pmu* < 0,05 были расценены как достоверные.

Для оценки диагностического и прогностического значения изучаемых параметров проводили частотный анализ: вычисляли чувствительность, специфичность, распространенность, относительный риск, отношение шансов, коэффициент ассоциации Юла. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления клинической значимости особенностей метаболизма пуринов в острейшем периоде инсульта была изучена их взаимосвязь с сохранением угнетенного сознания (глубже уровня оглушения — т. е. сопора-комы) к концу острейшего периода инсульта (7–10-м суткам). Оказалось, что единственным показателем обмена пуринов, достоверно ассоциированным с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта, является повышенный уровень в крови ксантина, выявленный на 3-и сутки развития цереброваскулярных осложнений (табл. 3).

Таким же образом исследовали взаимосвязь показателей обмена пуринов с летальным исходом. Выявлено, что достоверно ассоциированы с летальным исходом содержание в крови гуанина (как в начале, так и на 3-и сутки заболевания) и МК (в начале заболевания) (табл. 4).

Таблица 1. Концентрации пуриновых метаболитов в крови жителей Чувашии

Table 1. Concentrations of purine metabolites in the blood of residents of Chuvashia

Показатель	Средние величины, $M \pm m$	Пределы нормальных значений, $M \pm 0,5\sigma$
Гуанин, ед. экст.	$190 \pm 0,5$	130–260
Гипоксантин, ед. экст.	$160 \pm 1,0$	110–224
Аденин, ед. экст.	$130 \pm 0,3$	90–180
Ксантин, ед. экст.	$130 \pm 1,0$	90–190
МК, мкмоль/л	$297 \pm 3,5$	213–372

Таблица 2. Концентрации пуриновых метаболитов в ликворе жителей Чувашии

Table 2. Concentrations of purine metabolites in the liquor of the inhabitants of Chuvashia

Показатель	Средние величины, $M \pm m$	Пределы нормальных значений, $M \pm 0,5\sigma$
Гуанин, ед. экст.	$116 \pm 3,0$	102–130
Гипоксантин, ед. экст.	$99 \pm 3,0$	77–111
Аденин, ед. экст.	$88 \pm 4,0$	72–104
Ксантин, ед. экст.	$91 \pm 4,0$	74–109
МК, мкмоль/л	$61 \pm 2,0$	52–70

Так как самым известным показателем пуринового обмена (и основным водорастворимым антиоксидантом в организме человека) является МК, для оценки возможной зависимости результатов лечения от особенностей метаболизма пуринов нами исследованы риски и шансы пролонгирования коматозного состояния и наступления смерти в зависимости от наличия/отсутствия снижения уровня МК в крови и/или в ликворе в ходе лечения. Выявлено, что в ходе лечения в подгруппе со снижением в ликворе и/или в крови МК, так же, как и в целой группе, единственным показателем обмена пуринов, достоверно ассоциированным с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта, является повышенный уровень в крови ксантина, выявленный на 3-и сутки развития цереброваскулярных

осложнений (табл. 5). Такая же закономерность выявлена среди пациентов с риском летального исхода (табл. 6).

В подгруппе со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения, так же, как и в целой группе, достоверно ассоциированы с летальным исходом повышенное содержание в крови гуанина (как в начале, так и на 3-и сутки заболевания) и МК (в начале заболевания). В подгруппе без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения единственным показателем обмена пуринов, достоверно ассоциированным с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта, является пониженный уровень в крови гипоксантина, выявленный в начале развития цереброваскулярных осложнений (табл. 7).

Таблица 3. Показатель, ассоциированный с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта
Table 3. Score associated with the preservation of sopor (coma) towards the end of acute cerebral stroke period

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Ксантин в крови больше 190 ед. экст. — 2	0,84	0,43	0,60	2,80	4,00	0,05

Таблица 4. Показатели, ассоциированные с летальным исходом церебрального инсульта
Table 4. Rates associated with a cerebral stroke fatality

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 1	0,49	0,77	0,52	2,09	3,12	0,01
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 2	0,50	0,80	0,61	2,41	4,10	0,05
МК в крови больше 372 мкмоль/л — 1	0,24	0,94	0,65	2,19	4,76	0,01

Таблица 5. Показатель, ассоциированные с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта: подгруппа со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 5. Index associated with the preservation of sopor (coma) towards the end of the acute period of cerebral stroke: A subgroup with a decrease in the uric acid of liquor and/or blood during the treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Ксантин в крови больше 190 ед. экст. — 2	0,84	0,43	0,60	2,80	4,00	0,05

Выявлено, что в подгруппе без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения пониженное содержание в крови гипоксантина в начале заболевания достоверно ассоциировано с летальным исходом, а повышенное содержание в ликворе оксипуринов (гипоксантина, ксантина и МК) достоверно ассоциировано с отсутствием летального исхода, т. е. выживанием (табл. 8).

Таким образом, для пациенток со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения значимы гиперксантинемия, гипергуанинемия и гиперурикемия, а для таковых без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения — гипогипоксантинемия, гипергипоксантинорахия, гиперксантинорахия и гиперурикорахия.

Учитывая, что один из основных путей тана-тогенеза при преэклампсии — развитие острых

Таблица 6. Показатели, ассоциированные с летальным исходом церебрального инсульта: подгруппа со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 6. Indicators associated with the death of cerebral stroke: subgroup with a decrease in the uric acid of liquor and/or blood during treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 1	0,49	0,77	0,52	2,09	3,12	0,01
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 2	0,50	0,80	0,61	2,41	4,10	0,05
МК в крови больше 372 мкмоль/л — 1	0,24	0,94	0,65	2,19	4,76	0,01

Таблица 7. Показатель, ассоциированные с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта: подгруппа без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 7. Index associated with the preservation of sopor (coma) towards the end of the acute period of cerebral stroke: subgroup without reducing the uric acid of liquor and/or blood during the treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гипоксантин в крови меньше 110 ед.экст. —1	0,30	0,90	0,59	2,15	3,86	0,05

Таблица 8. Показатели, ассоциированные с летальным исходом церебрального инсульта: подгруппа без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 8. Indicators associated with a cerebral stroke fatality: subgroup without the reduction of MK of liquor and/or blood during treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гипоксантин в крови меньше 110 ед. экст. — 1	0,38	0,86	0,62	2,6	4,20	0,05
Гипоксантин в ликворе больше 111 ед. экст. — 1	0,60	0,14	-0,62	0,34	0,24	0,05
Ксантин в ликворе больше 109 ед. экст. — 1	0,57	0,14	-0,65	0,35	0,21	0,05
МК в ликворе больше 70 мкмоль/л — 1	0,75	0,14	-0,36	0,60	0,47	0,05

цереброваскулярных осложнений, для поиска клинико-патобиохимических параллелей между этими тяжелейшими состояниями были исследованы особенности обмена пуринов у беременных, страдающих преэклампсией.

Выявлено, что у беременных, страдающих преэклампсией, показатели последней отличаются от таковых у пациенток с нормально протекающей беременностью увеличенным содержанием в люмбальном ликворе аденина, гуанина, гипоксантина и МК, а также повышенной концентрацией в крови МК (табл. 9).

Для оценки диагностической значимости и взаимосвязи отклонений исследуемых показателей с преэклампсией были рассчитаны их чувствительность, специфичность, распространенность, прогностическая ценность отрицательного и положительного результата,

относительный риск, отношение шансов, коэффициент ассоциации между наличием различных вариантов отклонений исследуемых параметров и исследуемой патологией беременности.

Установлено, что все исследуемые показатели пуринового метаболизма достоверно ассоциированы с преэклампсией: неблагоприятно значимы гипергуанинорагия, гиперурикография, гипoadенинемия, гиперурикемия, гипоурикемия, благоприятно — гипогипоксантинография, гипоксантинография и гипоурикография. Обращает на себя внимание, что у беременных гипоурикемия гораздо более неблагоприятна, нежели традиционно «опасная» гиперурикемия (табл. 10).

В доступной литературе при оценке пуринового метаболизма у пациенток, страдающих преэклампсией, рассматривается, как правило, только концентрации МК

Таблица 9. Показатели пациенток с нормально протекающей беременностью и страдающих преэклампсией, $M \pm m$

Table 9. Rates of patients with normal pregnancy and preeclampsia, $M \pm m$

Показатель	Нормальная беременность	Преэклампсия	p
Гуанин в ликворе, ед. экст.	130,11 $\pm$ 5,21	163,21 $\pm$ 12,71	pt = 0,01
Гипоксантин в ликворе, ед. экст.	108,24 $\pm$ 6,42	145,62 $\pm$ 16,22	pt = 0,02
Аденин в ликворе, ед. экст.	94,23 $\pm$ 5,65	140,53 $\pm$ 18,41	pt = 0,009
МК в ликворе, мкмоль/л	60,39 $\pm$ 3,33	73,94 $\pm$ 6,01	pt = 0,04
МК в крови, мкмоль/л	267,00 $\pm$ 7,04	335,61 $\pm$ 24,05	pmu = 0,02

Таблица 10. Диагностическая значимость и взаимосвязь отклонений исследуемых показателей пуринового метаболизма с преэклампсией

Table 10. Diagnostic significance and relationship of deviations of study indices of purine metabolism with preeclampsia

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	$px2 <$
Гуанин в ликворе больше 130 ед. экст.	0,20	0,98	0,83	2,00	11,0	0,01
Гипоксантин в ликворе меньше 77 ед. экст.	0,03	0,80	-0,79	0,19	0,12	0,05
Ксантин в ликворе меньше 74 ед. экст.	0,21	0,54	-0,52	0,46	0,31	0,05
МК в ликворе меньше 52 мкмоль/л	0,12	0,77	-0,36	0,62	0,47	0,001
МК в ликворе больше 70 мкмоль/л	0,42	0,73	0,33	1,45	1,96	0,001
Аденин в крови меньше 90 ед. экст.	0,57	0,60	0,33	1,36	1,96	0,001
МК в крови меньше 213 мкмоль/л	0,23	0,96	0,76	1,79	7,30	0,001
МК в крови больше 372 мкмоль/л	0,46	0,82	0,58	1,79	3,75	0,001

в периферической крови [20]. Подобных публикаций, освещающих диагностическое значение содержания других пуриновых метаболитов в крови и ликворе, нами не найдено.

В целом в ходе поиска клинико-биохимических параллелей между преэклампсией и инсультом выявлено, что для женщин, страдающих инсультом, значимыми неблагоприятными факторами являются гиперксантинемия, гипергуанинемия и гиперурикемия, в подгруппе со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения прогностически неблагоприятно значимы гиперксантинемия, гипергуанинемия и гиперурикемия, а для таковых без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения неблагоприятно — гипогипоксантинемия, благоприятно — гипергипоксантинорахия, гиперксантинорахия и гиперурикорахия; для беременных неблагоприятно значимы гипергуанинорахия, гиперурикорахия, гипoadенинемия, гиперурикемия, гипоурикемия, благоприятно — гипогипоксантинорахия, гипоксантинорахия и гипоурикорахия.

Итак, преэклампсия метаболически «похожа» на инсульт неблагоприятной значимостью гиперурикемии и диаметрально (практически зеркально) «антагонистична» инсульту благоприятным значением

не повышенной, а пониженной концентрации гипоксантина, ксантина и МК в ликворе.

ВЫВОДЫ

Между преэклампсией и церебральным инсультом существуют клинико-патобиохимические параллели, в том числе по особенностям пуринового метаболизма.

Гиперурикемия — наиболее известный и вместе с тем наиболее выраженный неблагоприятный метаболический фактор (маркер, предиктор) как для преэклампсии, так и для церебрального инсульта.

Высокие значения содержания оксипуринов (гипоксантина, ксантина и МК) в ликворе — благоприятный признак для инсульта, а низкие — для преэклампсии.

Цереброспинальная жидкость — среда не только для введения препаратов при спинальной анестезии, но и источник ценной диагностической и прогностической информации, в том числе и при такой патологии беременности, как преэклампсия.

Концентрацию МК и других метаболитов пуринового обмена у обследованных категорий пациенток желательно исследовать не только в сыворотке крови, но и, когда это возможно, и в цереброспинальной жидкости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nihei H. Cerebral uric acid, xanthine, and hypoxanthine after ischemia: the effect of allopurinol // *Neurosurgery*. 1989. Vol. 25, No. 4. P. 613–617. DOI: 10.1097/00006123-198910000-00016
2. Hallgren R. Oxyurines in cerebrospinal fluid as indices of disturbed brain metabolism // *Stroke*. 1983. Vol. 14, No. 3. P. 382–388. DOI: 10.1161/01.str.14.3.382
3. Amaro S., Renú A., Laredo C., et al. Relevance of Collaterals for the Success of Neuroprotective Therapies in Acute Ischemic Stroke: Insights from the Randomized URICO-ICTUS Trial // *Cerebrovasc Dis*. 2019. Vol. 47, No. 3–4. P. 171–177. DOI: 10.1159/000500712
4. Amaro S., Jiménez-Altayó F., Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke // *Brain Circ*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 55–61. DOI: 10.4103/bc.bc_1_19
5. Newman E.J. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes // *Diabetes Metab Res Rev*. 2006. Vol. 22, No. 1. P. 79–82. DOI: 10.1002/dmrr.585
6. Chamorro Á., Amaro S., Castellanos M. Uric acid therapy improves the outcomes of stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy // *Int J Stroke*. 2017. Vol. 12, No. 4. P. 377–382. DOI: 10.1177/1747493016684354
7. Amaro S., Laredo C., Renú A., et al. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke) // *Stroke*. 2016. Vol. 47, No. 11. P. 2874–2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014672
8. Llull L., Laredo C., Renu A., et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. 2015. Vol. 46, No. 8. P. 2162–2167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960
9. Bainbridge S.A., James Roberts J.M. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia // *Placenta*. 2008. Vol. 29, No. 3. P. 67–72. DOI: 10.1016/j.placenta.2007.11.001
10. Powers R.W. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery // *Am J Obstet Gynecol*. 2006. Vol. 194, No. 1. P. 160. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.066
11. Cnossen J.S. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006. Vol. 85, No. 5. P. 519–25. DOI: 10.1080/00016340500342037
12. Thangaratinam S., Ismail K.M., Sharp S., et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia // *Brit J Obstet Gynecol*. 2006. Vol. 113, No. 4. P. 369–378. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00908.x
13. Lana K. Wagner. Diagnosis and Management of Preeclampsia // *Amer Fam Phys*. 2004. Vol. 70, No. 12. P. 2317–2324.
14. Roberts J.M. Bodnar L.M., Lain K.Y., et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension // *Hypertension*. 2005. Vol. 46, No. 6. P. 1263–1269. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188703.27002.14
15. Deruelle P., Coudoux E., Ego A., et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006. Vol. 125, No. 1. P. 59–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.07.011
16. Marimont J.H., London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption // *Clin Chem*. 1964. Vol. 10. P. 934–941.

17. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко. Санкт Петербург: Интермедика, 1998. С. 40–56.

18. Sridharan R. Risk factors for ischemic stroke: a case control analysis // *Neuroepidemiology*. 1992. Vol. 11, No. 1. P. 24–30. DOI: 10.1159/000110903

19. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians // *Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 114, No. 6. P. 1326–1331. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8

20. Hatice P., Gülsen B., Elmas Ö., et al. Nitric Oxide, Lipid Peroxides, and Uric Acid Levels in Pre-Eclampsia and Eclampsia // *J Exp Med*. 2004. Vol. 202, No. 2. P. 87–92. DOI: 10.1620/tjem.202.87

REFERENCES

1. Nihei H. Cerebral uric acid, xanthine, and hypoxanthine after ischemia: the effect of allopurinol. *Neurosurgery*. 1989;25(4): 613–617. DOI: 10.1097/00006123-198910000-00016

2. Hallgren R. Oxyurines in cerebrospinal fluid as indices of disturbed brain metabolism. *Stroke*. 1983;14(3):382–388. DOI: 10.1161/01.str.14.3.382

3. Amaro S, Renú A, Laredo C, et al. Relevance of Collaterals for the Success of Neuroprotective Therapies in Acute Ischemic Stroke: Insights from the Randomized URICO-ICTUS Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(3–4):171–177. DOI: 10.1159/000500712

4. Amaro S, Jiménez-Altayó F, Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2019;5(2): 55–61. DOI: 10.4103/bc.bc_1_19

5. Newman EJ. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(1):79–82. DOI: 10.1002/dmrr.585

6. Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M. Uric acid therapy improves the outcomes of stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy. *Int J Stroke*. 2017;12(4):377–382. DOI: 10.1177/1747493016684354

7. Amaro S, Laredo C, Renú A, et al. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47(11):2874–2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014672

8. Llull L, Laredo C, Renu A, et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2162–2167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960

9. Bainbridge SA, James Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(3):67–72. DOI: 10.1016/j.placenta.2007.11.001

10. Powers R.W. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):160. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.066

11. Cnossen JS. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(5):519–25. DOI: 10.1080/00016340500342037

12. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia. *Brit J Obstet Gynecol*. 2006;113(4):369–378. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00908.x

13. Lana K, Wagner. Diagnosis and Management of Preeclampsia. *Amer Fam Phys*. 2004;70(12):2317–2324.

14. Roberts J.M. Bodnar L.M., Lain K.Y., et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2005;46(6):1263–1269. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188703.27002.14

15. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(1):59–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.07.011

16. Marimont JH, London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption. *Clin Chem*. 1964;10:934–941.

17. Медицинские лабораторные технологии. Карпищенко АИ, редактор. Санкт Петербург: Интермедика; 1998. С. 40–56. (In Russ.).

18. Sridharan R. Risk factors for ischemic stroke: a case control analysis. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):24–30. DOI: 10.1159/000110903

19. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326–1331. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8

20. Hatice P, Gülsen B, Elmas Ö, et al. Nitric Oxide, Lipid Peroxides, and Uric Acid Levels in Pre-Eclampsia and Eclampsia. *J Exp Med*. 2004;202(2):87–92. DOI: 10.1620/tjem.202.87

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Витальевич Орешников**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8503-0783; SCOPUS: 57208311867; SPIN-код: 9204-3618

Светлана Федоровна Орешникова, кандидат медицинских наук; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1056-0725; SPIN-код: 8210-1222

AUTHORS INFO

***Evgeny V. Oreshnikov**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8503-0783; SCOPUS: 57208311867; SPIN code: 9204-3618

Svetlana F. Oreshnikova, candidate of medical sciences; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1056-0725; SPIN code: 8210-1222

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Эльвира Николаевна Васильева, кандидат медицинских наук; e-mail: elnikvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7677-7735; SPIN-код: 4988-6327

Татьяна Валерьевна Карпова, кандидат медицинских наук

Ольга Юрьевна Хабарова, кандидат медицинских наук; e-mail: habolga@yandex.ru; ORCID:0000-0003-2069-3812; SPIN-код: 4376-8181

Тамара Геннадьевна Денисова, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: tomadenisova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0517-2632; SCOPUS: 57192696934; SPIN-код: 9568-7543

Elvira N. Vasilyeva, candidate of medical sciences; e-mail: elnikvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7677-7735; SPIN code: 4988-6327

Tatiana V. Karpova, candidate of medical sciences

Olga Yu. Khabarova, candidate of medical sciences; e-mail: habolga@yandex.ru; ORCID:0000-0003-2069-3812; SPIN code: 4376-8181

Tamara G. Denisova, doctor of medical sciences, professor; e-mail: tomadenisova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0517-2632; SCOPUS: 57192696934; SPIN code: 9568-7543

УДК: 612.821:355(470-992)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma84997>

Научная статья

ВЗАИМОСВЯЗЬ КРЕАТИВНОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

И.М. Спивак¹, А.В. Лемещенко¹, П.В. Агафонов¹, Ю.Ш. Халимов¹, А.Н. Жекалов¹,
С.В. Гайдук¹, Д.Л. Спивак²

¹ Военно-медицинская академия МО РФ, имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматривается взаимосвязь креативности и генетических факторов у военнослужащих, проходящих службу в условиях Арктического региона с особыми климатическими и географическими параметрами, своеобразной санитарной и эпидемиологической обстановкой, а также сложностью военного труда. Проведен линейный корреляционный анализ показателей креативности как одной из важнейших способностей личности, позволяющих своевременно реагировать и адаптироваться к изменяющимся условиям внешней социальной среды, и полиморфизма четырех генов, принимающих активное участие в процессе адаптации к условиям Арктики: гена рецептора серотонина 2A, гена ангиотензин-превращающего фермента 1, гена нейротрофического фактора, а также гена альфа-актина-3. Установлено, что максимальный уровень вербальной и образной креативности наблюдается у носителей генотипа Val/Val гена нейротрофического фактора, а также генотипа RR гена альфа-актина-3. Носители данных генотипов характеризуются высокой выработкой нейротрофинов, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов, что может определять устойчивость центральной нервной системы к неблагоприятным факторам внешней социальной среды. Помимо этого, высокий уровень экспрессии белка альфа-актина-3, характерный для носителей генотипа RR гена альфа-актина-3, способствует ускоренной регенерации скелетной мускулатуры, что может обуславливать более оптимальную адаптацию организма к суровым условиям Арктического региона, связанным с повышенной мышечной нагрузкой. При анализе гена ангиотензин-превращающего фермента наблюдаемые закономерности с уровнем креативности оказались менее четкими, хотя у военнослужащих с генотипом DD данного гена был отмечен минимальный уровень креативности. Характеристики креативности при генотипах II и ID гена ангиотензин-превращающего фермента оказались статистически неопределенными. Хорошая теснота корреляционной связи креативности с генотипом Val/Val гена нейротрофического фактора, а также генотипом RR гена альфа-актина-3 может свидетельствовать о целесообразности включения в план обследования военнослужащих, планируемых к направлению в Арктический регион, определения уровня креативности. Это позволит оптимизировать процесс отбора военнослужащих к прохождению службы в Арктическом регионе и предупредить развитие дезадаптационных расстройств, исключив лиц с низким адаптационным потенциалом.

Ключевые слова: адаптация; альфа-актинин-3; арктический регион; ангиотензин-превращающий фермент; военнослужащие-мужчины; генетические маркеры; креативность; нейротрофический фактор; рецептор серотонина 2A.

Как цитировать:

Спивак И.М., Лемещенко А.В., Агафонов П.В., Халимов Ю.Ш., Жекалов А.Н., Гайдук С.В., Спивак Д.Л. Взаимосвязь креативности и генетических факторов у военнослужащих в условиях Арктического региона // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 139–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma84997>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma84997>
Scientific article

RELATIONSHIP OF CREATIVITY AND GENETIC FACTORS IN MILITARY SERVICES IN THE CONDITIONS OF THE ARCTIC REGION

I.M. Spivak¹, A.V. Lemeschenko¹, P.V. Agafonov¹, Yu.S. Khalimov¹, A.N. Zhekalov¹,
S.V. Gaiduk¹, D.L. Spivak²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article examines the relationship between the creativity and genetic factors in a serviceman serving in the Arctic region with the special climatic and geographical parameters, a kind of sanitary and epidemiological situation, as well as the complexity of a military labor. A linear correlation analysis of the indicators of a creativity was carried out as one of the most important abilities of the personality, allowing timely response and adaptation to the changing conditions of the external social environment, and the polymorphism of four genes that take an active part in the process of the adaptation to the conditions of the Arctic region: the gene for the serotonin receptor 2A, the gene for angiotensin converting enzyme-1, the gene for neurotrophic factor, as well as the gene for alpha-actinin-3. It was found that the maximum level of verbal and imaginative creativity is observed in carriers of the *Val / Val* genotype of the neurotrophic factor gene, as well as the *RR* genotype of the *alpha-actinin-3* gene. The carriers of these genotypes are characterized by a high production of neurotrophins that stimulate and support the development of neurons, which may determine the resistance of the central nervous system to unfavorable factors of the external social environment. In addition, the high level of expression of the *alpha-actinin-3* protein, characteristic of carriers of the *RR* genotype of the *alpha-actinin-3* gene, promotes accelerated regeneration of skeletal muscles, which may contribute to more optimal adaptation of the body to the harsh conditions of the Arctic region associated with an increased muscle load. When analyzing the angiotensin-converting enzyme gene, the observed patterns with the level of creativity turned out to be less clear, although the servicemen with the *DD* genotype of this gene showed a minimum level of creativity, which corresponds to the general idea of it as a “weaker” genotype in terms of the level of general body metabolism and the ability to be active. The characteristics of the creativity in genotypes *II* and *ID* of the angiotensin converting enzyme gene were statistically uncertain. The good tightness of the correlation of creativity with the *Val/Val* genotype of the neurotrophic factor gene, as well as the *RR* genotype of the *alpha-actinin-3* gene, may indicate the advisability of including military personnel planned to be sent to the Arctic region in the examination plan to determine the level of creativity. This will optimize the process of selecting servicemen for service in the Arctic region, and prevent the development of maladjustment disorders, excluding persons with a low adaptive potential.

Keywords: adaptation; *alpha-actinin-3*; Arctic region; angiotensin-converting enzyme; military men; genetic markers; creativity; neurotrophic factor; serotonin 2A receptor.

To cite this article:

Spivak IM, Lemeschenko AV, Agafonov PV, Khalimov YuS, Zhekalov AN, Gaiduk SV, Spivak DL. Relationship of creativity and genetic factors in military services in the conditions of the Arctic region. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):139–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma84997>

ВВЕДЕНИЕ

В связи с богатыми природными запасами минеральных ресурсов и углеводов и выгодным географическим положением Арктика привлекает особое внимание со стороны мирового сообщества. Более 30% территории Арктики принадлежит Российской Федерации (РФ). Современная Арктическая военная группировка РФ осуществляет контроль российских границ и предупреждает потенциальные конфликты с другими арктическими государствами — членами Североатлантического Альянса (такими как Соединенные Штаты Америки, Исландия, Дания, Норвегия и Канада) [1, 2].

Спектр климатических и географических условий, определяющих особенности военной службы в зоне высоких арктических широт, включает низкую среднюю температуру за год, особый световой режим, ограниченное содержание кислорода, высокую степень ионизации воздуха, разнообразные космические факторы в связи с недостаточным защитным эффектом геомагнитного поля. Помимо климато-географических факторов, на организм военнослужащих, проходящих военную службу в условиях высоких широт, оказывают влияние особые эпидемиологические условия: длительное нахождение персонала в изолированных помещениях с неблагоприятным микроклиматом, недостаточное содержание микроэлементов в питьевой воде, возможный контакт с ксенобиотиками и т. д. [3].

Не вызывает сомнений, что адаптация организма человека к военной службе, тем более в суровых условиях Арктики, сопровождается реакцией со стороны различных систем и органов организма — в первую очередь систем кровообращения и крови, иммунной и нервной систем, а также органов дыхания [4]. Служба в Арктике сопряжена с активизацией развития перекисного окисления липидов и иммунодефицита, что сопровождается ускоренным развитием атеросклероза, гипертонической болезни, обструктивных болезней органов дыхания [5–8]. Однако ведущая роль в реализации адаптационного потенциала военнослужащих связана с особенностями реактивности центральной нервной системы, которая регулирует функционирование всех систем организма. Ранее нами [9] установлено, что успешность адаптации к условиям Арктики также зависит от определенных способностей личности военнослужащего, позволяющих быстро отвечать на возникающие социальные вызовы внешней среды и адаптироваться к ее изменяющимся условиям. Эта способность личности определяется понятием «креативность» (от *англ.* creativity — созидание) или «творческая способность». Есть все основания полагать, что креативность является одним из ключевых факторов, позволяющих человеку успешно осуществлять активную адаптацию к изменяющимся внешним условиям, включая особые и экстремальные условия жизни и труда [10–12].

В последнее десятилетие стало понятно, что креативность организма имеет генетическую основу и связана с активностью ряда генов, регулирующих функционирование и выработку важных нейромедиаторов, в первую очередь — серотонина и дофамина. Генетические корреляты креативности обнаружены для таких генов, как транспортер дофамина (DAT), катехолметилтрансфераза (COMT), рецепторы дофамина D2 и D4 (DRD4, DRD2), триптофангидроксилаза (TPH1), транспортер серотонина (5-HTTLPR) [11, 13]. Одним из важнейших генов в данной сфере является ген рецептора серотонина 2A (5-HT2AR). Для полиморфизма T102C данного гена, который заключается в однонуклеотидной замене тимина на цитозин, показана связь с общей пластичностью мозговых процессов, что сопряжено с более высокой креативностью [14, 15]. Также показана связь полиморфизма T102C гена рецептора серотонина 2A с увеличением средней продолжительности жизни, что может объясняться более развитыми механизмами адаптации к возрастному стрессу [16]. Помимо этого, имеются единичные сведения о роли в развитии креативности некоторых генетических маркеров, отвечающих за функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в первую очередь гена ангиотензин-превращающего фермента 1 (ACE1). Данный ген, являющийся ключевым для работы ренин-ангиотензиновой системы, изучен весьма полно. У практически здоровых людей уровень плазматического ACE значительно варьируется в зависимости от инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) в 16-м интроне данного гена (Ins/Del rs4646994) [17, 18]. В настоящее время этот генотип считается четко ассоциированным с повышенным уровнем общего обмена, а также способностями к активной деятельности [19]. Существенная роль в реализации реактивности со стороны центральной нервной системы при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды отводится гену нейротрофического фактора (BDNF). Количество BDNF в сыворотке крови зависит от замены метионина на валин в положении 66 (вариант Val66Met полиморфизма данного гена): минимальное содержание BDNF наблюдается у гомозиготных носителей метионина Met/Met, на среднем — у гетерозигот Val/Met, и на максимальном — у гомозигот Val/Val. При этом у носителей аллеля Met в гомозиготной форме повышен риск развития диабета 2-го типа [20] и различных психотических патологий, таких как биполярное расстройство и шизофрения [21]. M.P. Vasconcelos-Moreno et al. [22] было показано, что количество BDNF в сыворотке крови прямо пропорционально длине теломера. Таким образом, генотип Val/Val гена BDNF является генетической базой для активного долголетия и высокой креативности [23]. Способность организма адаптироваться к неблагоприятным факторам внешней среды связана и с реактивностью мышечной системы. Показано, что спортивные достижения и активное долголетие связаны с функциональной

активностью гена, кодирующего белок α -актинин-3 (ACTN3) [24]. Данный белок экспрессируется в быстро сокращающихся волокнах скелетных мышц [25]. Ранее нами [15] была выявлена связь креативности и высоких спортивных достижений, что подразумевает их общую генетическую базу. В 2021 г. была выявлена важная роль R577X полиморфизма этого гена в эволюционном развитии устойчивости к холоду [26], что обуславливает важность изучения данного маркера с точки зрения потенциала адаптации к условиям Арктики.

Несмотря на активное изучение генетической основы функционирования важных нейромедиаторных систем организма, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, центральной нервной системы и мышц, до сих пор не получены сведения об их связи с креативностью. С учетом высокой значимости креативности для успешной реализации адаптационного потенциала в условиях Арктики было принято решение о проведении данного исследования с использованием здоровых военнослужащих, проходящих военную службу в Арктическом регионе в течение не менее 2 лет. Эти военнослужащие успешно завершили процесс адаптации к суровым условиям высоких широт и не имели признаков дезадаптационных расстройств.

Цель исследования — выявить тесноту корреляционной взаимосвязи креативности и определенных генетических факторов, определяющих функционирование нейромедиаторных систем, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, центральной нервной системы и мышц, у военнослужащих, проходящих службу в условиях Арктического региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 32 здоровых военнослужащих-мужчины, проходящих военную службу в условиях Арктического региона (архипелаг Новая Земля, пос. Белушья Губа) в возрасте $27,3 \pm 4,2$ года. Продолжительность военной службы обследуемых в Арктике составила $2,3 \pm 0,3$ года. Психологический блок обследования включал определение уровня креативности путем однократного письменного опроса каждого военнослужащего при помощи стандартизированной батареи тестов, разработанной Е.Е. Туник [27]. Данная батарея тестов состояла из трех заданий на вербальную креативность (назвать максимальное количество способов применения определенного объекта — индекс 1, дать максимальное количество возможных последствий определенной ситуации — индекс 2, придумать максимальное количество предложений из 4 слов на заданную букву — индекс 3), а также трех заданий на образную креативность (нарисовать максимальное количество объектов, пользуясь заданным набором элементов, — индекс 4, заполнить максимальное количество заранее заданных кругов, нарисовав в каждом из них какой-либо объект, — индекс 5,

отыскать максимальное количество объектов, скрытых в предложенном сложном рисунке, — индекс 6). Время на выполнение каждого из указанных 6 заданий составляло 3–4 мин. Вводная инструкция по выполнению заданий предъявлялась каждому обследуемому в устном или письменном виде на русском языке. При обработке результатов заданий по каждому из них рассчитывались частные показатели беглости, гибкости и оригинальности, которые рассматриваются в качестве основных компонентов творческой способности. Первый из указанных показателей состоит в способности продуцировать максимальное количество новых идей за минимальный промежуток времени, второй — в умении быстро переключаться между разными предметными областями, третий — в способности находить неочевидные, оригинальные решения возникающих проблем. По каждому из заданий на основании указанных выше трех частных индексов рассчитывался суммирующий их итоговый индекс креативности.

Молекулярно-генетический блок исследования включал определение полиморфизма четырех генов: 5-HT2AR, ACE1, BDNF, а также ACTN3. Ниже представлены изученные нами полиморфные варианты данных генов: для гена 5-HT2AR — T102C rs6313 (генотипы A1A1, A1A2, A2A2), для гена ACE1 — ACE Ins/Del rs4646994 (генотипы II, ID, DD); для гена BDNF — Val66Met rs6265 (генотипы Val/Val, Val/Met, Met/Met) и для гена ACTN3 — R577X rs1815739 (генотипы RR, RX, XX). Для проведения генетического анализа использовали свежую цельную кровь, взятую однократно у каждого обследуемого с использованием вакуумной системы типа Vacuett с 6% этилендиаминтетрауксусной кислоты фирмы Greiner Bio-one (Австрия). Образцы были подвергнуты процедуре селективного лизиса эритроцитов с помощью раствора гемолитика. Экстракцию тотальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов периферической крови выполняли набором для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови. Принцип действия данного набора основан на селективной сорбции нуклеиновых кислот из предварительно лизированного образца на кремниевой мембране с последующей промывкой и элюцией очищенного продукта фирмы «Биолабмикс» (Россия). Для проведения генетического анализа использовали набор реагентов для определения генетического полиморфизма методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени фирмы «Синтол» (Россия). Генотипирование образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ-Прайм» фирмы «ДНК-Технология» (Россия).

Поскольку исследование носило описательный, а не сравнительный характер, изначально никакие гипотезы не принимались, а контрольная группа в дизайне исследования не предусматривалась. После определения экспрессии исследуемых вариантов генов статистическая обработка полученных данных велась при помощи

линейного корреляционного анализа между средними значениями частных индексов креативности и генотипами каждого участника исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что хорошая теснота корреляционной взаимосвязи ($r = 0,59$) выявлена между частными индексами как вербальной, так и образной креативности и полиморфизмом гена BDNF (рис. 1, 2).

Выявлено, что для обследуемых с генотипом Val/Met характерен минимальный уровень вербальной креативности (УК = 6 [CO: 6–6 усл. ед.], $n = 7$), для обследуемых с генотипом Met/Met — ее средний уровень (УК = 9,2 [CO: 6,1–12,2 усл. ед.], $n = 8$), а Val/Val — максимальный уровень вербальной креативности (УК = 15,0 [CO: 6,2–30,0 усл. ед.], $n = 17$). Аналогичная картина наблюдалась и при оценке образной креативности: для обследуемых с генотипом Val/Met были характерны минимальные значения образной креативности (УК = 15 [CO: 10–22 усл. ед.], $n = 7$), для обследуемых

с генотипом Met/Met — средние значения (УК = 19,1 [CO: 15,1–29,2 усл. ед.], $n = 8$), а Val/Val — максимальные значения уровня образной креативности (УК = 21,9 [CO: 9,1–38,2 усл. ед.], $n = 17$). Это соответствует данным литературы о том, что генотип Val/Val гена BDNF обуславливает высокую устойчивость центральной нервной системы к неблагоприятным факторам внешней среды за счет максимальной выработки нейротрофинов, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов [23]. И напротив, генотип Met/Met сопряжен с минимальным уровнем креативности и нередко сопровождается развитием различных заболеваний головного мозга, что не позволяет отнести данную категорию военнослужащих к группе с оптимальным адаптационным потенциалом.

Анализ частотных индексов креативности и генотипов гена ACTN3 также выявил хорошую тесноту корреляционной взаимосвязи ($r = 0,55$) (рис. 3, 4).

Показано, что для военнослужащих с генотипом RX гена ACTN3 характерен минимальный уровень вербальной креативности (УК = 19,9 [CO: 6,2–52,3 усл. ед.], $n = 10$), а с генотипом RR — ее максимальный уровень

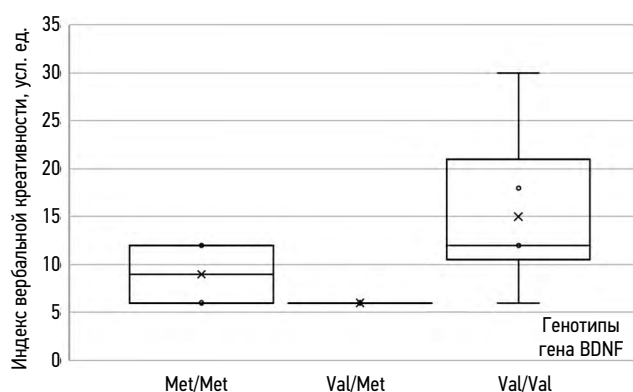


Рис. 1. Взаимосвязь вербальной креативности (индекс 2) и генотипов Met/Met, Val/Met, Val/Val гена BDNF

Fig. 1. Relationship between verbal creativity (index 2) and genotypes Met/Met, Val/Met, Val/Val of the BDNF gene

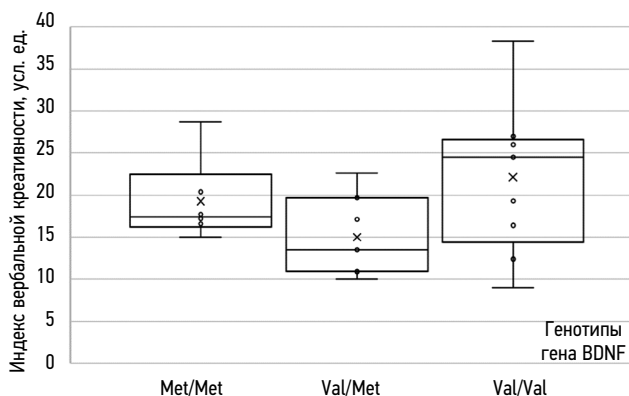


Рис. 2. Взаимосвязь образной креативности (индекс 4) и генотипов Met/Met, Val/Met, Val/Val гена BDNF

Fig. 2. Relationship between imaginative creativity (index 4) and genotypes Met/Met, Val/Met, Val/Val of the BDNF gene

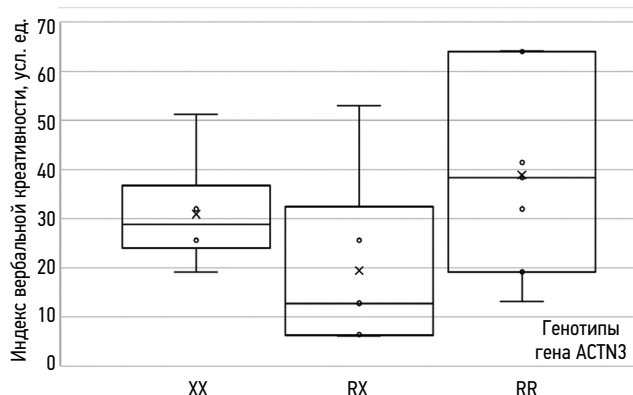


Рис. 3. Взаимосвязь вербальной креативности (индекс 3) и генотипов XX, RX, RR гена ACTN3

Fig. 3. Relationship between verbal creativity (index 3) and genotypes XX, RX, RR of the ACTN3 gene

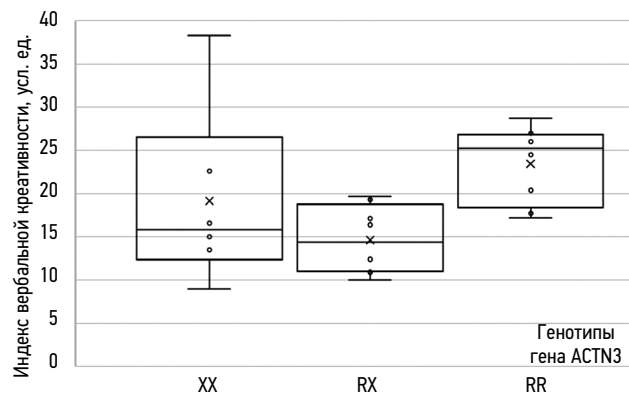


Рис. 4. Взаимосвязь образной креативности (индекс 4) и генотипов XX, RX, RR гена ACTN3

Fig. 4. Relationship between imaginative creativity (index 4) and genotypes XX, RX, RR of the ACTN3 gene

(УК = 39,6 [CO: 12,2–64,1 усл. ед.], $n = 18$). В ходе анализа образной креативности отмечена сходная картина: для военнослужащих с генотипом RX гена ACTN3 характерен минимальный уровень креативности (УК = 14,8 [CO: 10,1–19,5 усл. ед.], $n = 10$), а с генотипом RR — ее максимальный уровень (УК = 23,2 [CO: 14,8–28,3 усл. ед.], $n = 18$). Уровень креативности у обследуемых с генотипом XX был недостаточно определенным с точки зрения статистики ($n = 4$; $p > 0,1$). Полученные результаты свидетельствуют о важности высокой экспрессии белка альфа-актинина-3 (связанной с генотипом RR) в процессе реализации креативности, а следовательно, и в ходе адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней среды, связанным с повышенной мышечной нагрузкой [24].

При анализе гена ACE наблюдаемые закономерности с уровнем креативности оказались менее четкими, хотя для военнослужащих с генотипом DD гена ACE был характерен минимальный уровень креативности, что соответствует общему представлению о нем как о более «слабом» генотипе с точки зрения уровня общего обмена организма и способности к активной деятельности [19]. Характеристики креативности при генотипах ACE II и ID оказались статистически неопределенными ($p > 0,1$).

Несмотря на большую роль серотонина в процессах реализации креативности и адаптации к суровым условиям службы, статистически достоверных данных по взаимосвязи уровня креативности с полиморфизмом гена 5-HT2AR не выявлено. Это может объясняться недостаточной статистической мощностью данного исследования в связи с ограниченной выборкой обследуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что среди военнослужащих Арктического региона высокие индексы образной и вербальной креативности сопряжены с «активными» генотипами исследуемых генов: Val/Val гена BDNF, а также RR гена ACTN3. Поскольку у носителей данных генотипов наблюдается максимальная выработка нейротрофинов [23], стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов, а также высокая активность биологически активных веществ, определяющих регенерацию скелетной мускулатуры [24], высокие показатели креативности могут являться одним из маркеров устойчивости центральной нервной системы и скелетной мускулатуры к неблагоприятному влиянию внешней среды. Хорошая теснота корреляционной взаимосвязи креативности с исследуемыми генотипами может свидетельствовать о целесообразности включения в план обследования военнослужащих, планируемых к направлению в Арктический регион, определения уровня креативности путем однократного письменного опроса каждого военнослужащего при помощи стандартизированной батареи тестов Е.Е. Туник. Это позволит оптимизировать процесс отбора данных военнослужащих и предупредить развитие дезадаптационных расстройств, исключив лиц с низким адаптационным потенциалом.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Настоящее исследование было проведено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 20-013-00121. Авторы выражают благодарность Е.Е. Туник за консультации по применению тестовой батареи определения уровня креативности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Закревский Ю.Н., Архангельский Д.А., Барачевский Ю.Е., и др. Организация медицинского обеспечения военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации // Медицина катастроф. 2017. № 3. С. 9–15.
2. Черников О.Г., Кульнев С.В., Куприянов С.А., и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировки войск (сил) в Арктической зоне // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 4. С. 4–12.
3. Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., и др. Особенности организации терапевтической помощи военнослужащим в Арктическом регионе // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 3. С. 73–75.
4. Крюков Е.В., Новоженев В.Г. Изменения перекисного гомеостаза у военнослужащих в процессе адаптации к службе и климатогеографическим условиям региона пребывания // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 5. С. 28–34.
5. Новоженев В.Г., Крюков Е.В. Эффективность антиоксидантов в профилактике болезней органов дыхания у военнослужащих, участвующих в боевых действиях // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 6. С. 61–64.
6. Крюков Е.В. Изменения неспецифической защиты и иммунитета у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 12. С. 60–61.
7. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 11. С. 72–73.
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 1. С. 41–52. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-50
9. Агафонов П.В., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Крюков Е.В. Влияние психологических характеристик военнослужащих на адаптацию к условиям Крайнего Севера // Морская медицина. 2021. № 7. С. 41–48. DOI: 10.22328/2413-5747-2021-7-3-41-48

10. Kaufman A., Kornilov S., Bristol A., Tan M., Grigorenko E. Genetic and evolutionary bases of creativity // *The Cambridge Book of Creativity*; Cambridge-NY: Cambridge University Press, 2010. P. 228. DOI: 10.1017/cbo9780511763205.014
11. Khalil R., Godde B., Karim A. The link between creativity, cognition, and creative drives and underlying neural mechanisms // *Frontiers in Neural Circuits*. 2019, Vol. 13. P. 18. DOI: 10.3389/fncir.2019.00018
12. Дорфман Л.Я. Уровни и типы креативности: анализ современных психологических концепций // *Психологический журнал*. 2015. Т. 36, № 1. С. 81–90.
13. Vaquero L.C., Baca-Garcia E., Diaz-Hernandez M., et al. Association between the T102C polymorphism of the serotonin-2A receptor gene and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006. Vol. 30. P. 1136–1138. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.04.027
14. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. // *J Psychopharmacol*. 2017. Vol. 31, No. 9. P. 1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
15. Spivak I.M., Smirnova T.Y., Slizhov P.A., et al. Identification of a group for research of telomeric aging // *The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS*. 2020. P. 194–199. DOI:10.15405/epsbs.2020.12.03.20
16. Jobim P.F.C., Prado-Lima P.A.S., Schwanke C.H.A., et al. The polymorphism of the serotonin-2A receptor T102C is associated with age // *Braz J Med Biol Res*. 2008. Vol. 41, No. 11. P. 1018–1023. DOI: 10.1590/s0100-879x2008005000045
17. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J Clin Invest*. 1990. Vol. 86. P. 1343–1346. DOI: 10.1172/JCI114844
18. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., et al. ACE polymorphisms // *Circ Res*. 2006. Vol. 98, No. 9. P. 1123–1133. DOI: 10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7
19. Puthuchery Z., Skipworth J.R., Rawal J., et al. The ACE gene and human performance: 12 years on // *Sports Med*. 2011. Vol. 41, No. 6. P. 433–448. DOI: 10.2165/11588720-000000000-00000
20. Lau H., Fitri A., Ludin M., et al. Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults // *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2017. Vol. 2017. P. 4218756. DOI: 10.1155/2017/4218756
21. Prabu P., Poongothai S., Shanthirani C.S., Anjana R.M., et al. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression // *Acta Diabetol*. 2020. Vol. 57, No. 7. P. 799–807. DOI: 10.1007/s00592-020-01486-9
22. Vasconcelos-Moreno M.P., Fries G.R., Gubert C., et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017. Vol. 20, No. 6. P. 445–454. DOI:10.1093/ijnp/pyx001
23. Zhou J.-X., Li H.-C., Bai X.-J., et al. Functional Val66Met polymorphism of Brain-derived neurotrophic factor in type 2 diabetes with depression in Han Chinese subjects // *Behav Brain Funct*. 2013. Vol. 9. P. 34. DOI: 10.1186/1744-9081-9-34
24. Pickering C., Kiely J. ACTN3: More than Just a Gene for Speed // *Front Physiol*. 2017. Vol. 8. P. 1080. DOI:10.3389/fphys.2017.01080
25. Pickering C., Kiely J. ACTN3, Morbidity, and Healthy Aging // *Front Genet*. 2018. Vol. 9. P. 15. DOI:10.3389/fgene.2018.00015
26. Wyckelsma V.L., Venckunas T., Houweling P.J., et al. Loss of α-actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation // *Am J Hum Genet*. 2021. Vol. 108, No. 3. P. 446–457. DOI:10.1016/j.ajhg.2021.01.013
27. Туник Е.Е. Лучшие тесты на креативность. Диагностика творческого мышления. Санкт-Петербург: Питер, 2013. С. 72–89.

REFERENCES

1. Zakrevskiy YuN, Arhangel'skiy DA, Barachevskiy YuE, et al. Organization of Medical Support of Servicemen in Arctic Zone of Russian Federation. *Disaster Medicine*. 2017;3:9–15. (In Russ.).
2. Chernikov OG, Kulnev SV, Kupriyanov SA, et al. Features of the organization of medical support for troops (forces) in the Arctic zone. *Military Medical Journal*. 2020;341(4):4–12. (In Russ.).
3. Fisun AY, Halimov YuSh, Agafonov PV, et al. Features of the organization of therapeutic assistance to military personnel in the Arctic region. *Military Medical Journal*. 2020;341(3):73–75. (In Russ.).
4. Kryukov EV, Novozhenov VG. Izmeneniya perekisnogo gomeostaza u voennosluzhashchih v processe adaptatsii k sluzhbe i klimatogeograficheskim usloviyam regiona prebyvaniya. *Military Medical Journal*. 2003;324(5):28–34. (In Russ.).
5. Novozhenov VG, Kryukov EV. Effektivnost' antioksidantov v profilaktike boleznej organov dyhaniya u voennosluzhashchih, uchastvuyushchih v boevykh deystviyah. *Military Medical Journal*. 2003;324(6):61–64. (In Russ.).
6. Kryukov EV. Izmeneniya nespecificheskoy zashchity i immuniteta u voennosluzhashchih v processe adaptatsii k voennoj sluzhbe. *Military Medical Journal*. 2003;324(12):60–61 (In Russ.).
7. Kryukov EV. Izmeneniya perekisnogo okisleniya lipidov i gemostaza u voennosluzhashchih v processe adaptatsii k voennoj sluzhbe. *Military Medical Journal*. 2003;324(11):72–73 (In Russ.).
8. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial'naja gipertenzija. Arterial Hypertension*. 2016;22(1):41–52. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-50
9. Agafonov PV, Khalimov YuS, Gayduk SV, Kryukov EV. Influence of psychological characteristics of military services on the features of adaptation to the conditions of the Far North. *Marine Medicine*. 2021;(7):41–48 (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2021-7-3-41-48
10. Kaufman A, Kornilov S, Bristol A, Tan M, Grigorenko E. Genetic and evolutionary bases of creativity. In: *The Cambridge Book of Creativity*. Cambridge-NY: Cambridge University Press; 2010. P. 228. DOI: 10.1017/cbo9780511763205.014
11. Khalil R, Godde B, Karim A. The link between creativity, cognition, and creative drives and underlying neural mechanisms. *Frontiers in Neural Circuits*. 2019;13:18. DOI: 10.3389/fncir.2019.00018

12. Dorfman LYA. Levels and types of creativity: analysis of modern psychological concepts. *Psichologicheskij zhurnal*. 2015;36(1):81–90. (In Russ.).
13. Vaquero LC, Baca-Garcia E, Diaz-Hernandez M, et al. Association between the T102C polymorphism of the serotonin-2A receptor gene and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1136–1138. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.04.027
14. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
15. Spivak IM, Smirnova TY, Slizhov PA, et al. Identification of a group for research of telomeric aging. In: The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS. 2020. P. 194–199. DOI: 10.15405/epsbs.2020.12.03.20
16. Jobim PFC, Prado-Lima PAS, Schwanke CHA, et al. The polymorphism of the serotonin-2A receptor T102C is associated with age. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(11):1018–1023. DOI: 10.1590/s0100-879x2008005000045.
17. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86:1343–1346. DOI: 10.1172/JCI114844
18. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, et al. ACE polymorphisms. *Circ Res*. 2006;98(9):1123–1133. DOI: 10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7
19. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, et al. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med*. 2011;41(6):433–448. DOI: 10.2165/11588720-000000000-00000
20. Lau H, Fitri A, Ludin M, et al. Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2017;2017:4218756. DOI: 10.1155/2017/4218756
21. Prabu P, Poongothai S, Shanthirani CS, Anjana RM, et al. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression. *Acta Diabetol*. 2020;57(7):799–807. DOI: 10.1007/s00592-020-01486-9
22. Vasconcelos-Moreno MP, Fries GR, Gubert C, et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(6):445–454. DOI:10.1093/ijnp/pyx001
23. Zhou JX, Li HC, Bai XJ, et al. Functional Val66Met polymorphism of Brain-derived neurotrophic factor in type 2 diabetes with depression in Han Chinese subjects. *Behav Brain Funct*. 2013;9:34. DOI: 10.1186/1744-9081-9-34
24. Pickering C, Kiely J. ACTN3: More than Just a Gene for Speed. *Front Physiol*. 2017;8:1080. DOI: 10.3389/fphys.2017.01080
25. Pickering C, Kiely J. ACTN3, Morbidity, and Healthy Aging *Front Genet*. 2018;9:15. DOI: 10.3389/fgene.2018.00015
26. Wyckelsma VL, Venckunas T, Houweling PJ, et al. Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *Am J Hum Genet*. 2021;108(3):446–457. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.01.013
27. Tunik EE. Luchshie testy na kreativnost'. Diagnostika tvorcheskogo myshleniya. Saint Peterburg: Piter; 2013. P. 72–89. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Павел Владимирович Агафонов**, кандидат медицинских наук; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4934-320X; SCOPUS: 57189606691; SPIN-код: 3303-4786

Ирина Михайловна Спивак, кандидат биологических наук, доцент; e-mail: Irina_spivak@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-1351-8696; SCOPUS: 7004303441; Researcher ID: F-9059-2015; SPIN-код: 6740-5392

Алексей Викторович Лемешенко, кандидат медицинских наук; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID: 0000-0001-6786-2332; SPIN-код: 8534-0822

Юрий Шавкатович Халимов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: yushkha@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7755-7275; SCOPUS: 464335; SPIN-код: 7315-6746

Андрей Николаевич Жекалов, доктор медицинских наук; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4821-7340; SCOPUS: 879266; SPIN-код: 3154-9228

Сергей Валентинович Гайдук, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gaiduksergey@mail.ru; SCOPUS: 884012; SPIN-код: 8602-4922

Дмитрий Леонидович Спивак, доктор биологических наук; e-mail: info@heritage-institute.ru; ORCID: 0000-0001-7276-5182; SCOPUS: 7003747634; SPIN-код: 6764-3561

AUTHORS INFO

***Pavel V. Agafonov**, candidate of medical sciences; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4934-320X; SCOPUS: 57189606691; SPIN code: 3303-4786

Irina M. Spivak, candidate of biological sciences, associate professor; e-mail: Irina_spivak@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-1351-8696; SCOPUS: 7004303441; Researcher ID: F-9059-2015; SPIN code: 6740-5392

Alexey V. Lemeshchenko, candidate of medical sciences; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID: 0000-0001-6786-2332; SPIN code: 8534-0822

Yuri S Khalimov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: yushkha@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7755-7275; SCOPUS: 464335; SPIN code: 7315-6746

Andrey N. Zhekalov, doctor of medical sciences; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4821-7340; SCOPUS: 879266; SPIN code: 3154-9228

Sergey V. Gaiduk, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gaiduksergey@mail.ru; SCOPUS: 884012; SPIN code: 8602-4922

Dmitry L. Spivak, doctor of biological sciences; e-mail: info@heritage-institute.ru; ORCID: 0000-0001-7276-5182; SCOPUS: 7003747634; SPIN code: 6764-3561

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.47

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80760>

Научная статья

ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ И РЕАКТОГЕННОСТИ ВАКЦИНЫ «СПУТНИК V» ПРИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

С.Д. Жоголев¹, А.Н. Горенчук¹, А.А. Кузин¹, П.В. Куликов¹, К.Д. Жоголев¹, В.Я. Апчел^{1, 2},
Т.С. Сергеев³, Е.В. Ланцов¹, С.В. Артебякин¹, Д.А. Жарков¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

³ 985-й Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены результаты исследования иммуногенности и реактогенности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») при ее применении у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву. Исследование проводилось по распоряжению вышестоящего командования с учетом эпидемических показаний. От 300 военнослужащих, последовательно вакцинированных первым и вторым компонентами «Гам-КОВИД-Вак» с интервалом в 21 день, были трижды получены и исследованы сыворотки крови: до вакцинации и через 30 и 60 дней после введения первого компонента вакцины. В сыворотках крови определяли содержание антител класса G к вирусу SARS-CoV-2, используя твердофазный иммуноферментный анализ. После иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» средний геометрический титр антител класса G к SARS-CoV-2 в сыворотках крови военнослужащих, полученных при втором и третьем обследовании ($5,02 \log^2$ и $5,67 \log^2$), возрос по сравнению с аналогичным показателем до вакцинации ($2,11 \log^2$) в 2,4 и 2,7 раза соответственно ($p < 0,05$). Через 30 дней после введения первого компонента вакцины (через 9 дней после введения второго компонента вакцины) антител класса G к новому коронавирусу SARS-CoV-2 выявлены у 86,7% военнослужащих, а через 60 дней — у 92% вакцинированных. Показана умеренная реактогенность вакцины. Причем доля поствакцинальных реакций в первые 3–5 суток после введения второго компонента вакцины была меньше, чем на введение первого компонента вакцины. Так, если после введения первого компонента вакцины повышение температуры тела выше 37°C наблюдалась у 20% военнослужащих, то после введения второго компонента только у 9%, а доля местных реакций снизилась с 9 до 4%. Случаев серьезных побочных проявлений после иммунизации военнослужащих вакциной «Гам-КОВИД-Вак» не выявлено.

Ключевые слова: коронавирус; вакцинация; военнослужащие по призыву; Гам-КОВИД-Вак (Спутник V); антитела класса G; иммуногенность; реактогенность; поствакцинальные реакции.

Как цитировать:

Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., Куликов П.В., Жоголев К.Д., Апчел В.Я., Сергеев Т.С., Ланцов Е.В., Артебякин С.В., Жарков Д.А. Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины «Спутник V» при ее применении у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 147–152. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80760>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80760>

Scientific article

EVALUATION OF VACCINE "SPUTNIK V" IMMUNOGENICITY AND REACTOGENICITY WHEN IT IS USED IN MILITARY PERSONNEL

S.D. Zhogolev¹, A.N. Gorenchuk¹, A.A. Kuzin¹, P.V. Kulikov¹, K.D. Zhogolev¹, V.Ya Apchel^{1,2}, T.S. Sergeev³, E.V. Lantsov¹, S.V. Artebyakin¹, D.A. Zharkov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ 985 Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article presents the results of a study of the immunogenicity and reactogenicity of the vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) when used in military personnel undergoing military service on conscription. From 300 military personnel consistently vaccinated with one and two components of Gam-COVID-Vac at the intervals of 21 days, blood serum was obtained and examined three times: before vaccination, and 30 and 60 days after the introduction of the first component of the vaccine. In the blood serums, the content of Class G antibodies to the SARS-CoV-2 was determined by the method of solid-phase enzyme immunoassay. After immunization with the Gam-COVID-Vac vaccine, the average geometric titer of Class G antibodies to SARS-CoV-2 in the blood serum of a military personnel obtained during the second and third examinations ($5.02 \log^2$ and $5.67 \log^2$) increased by 2.4 and 2.7 times, respectively ($p < 0.05$), compared to the same indicator before the vaccination ($2.11 \log^2$). Total of 30 days after the introduction of the first component of the vaccine (Nine days after the introduction of the second component of the vaccine), Class G antibodies to the new coronavirus SARS-CoV-2 were detected in the 86.7% of military personnel, and after 60 days — in 92% of vaccinated. Studies have revealed moderate reactogenicity of the vaccine. Moreover, the proportion of postvaccination reactions in the first 3–5 days after the introduction of the second component of the vaccine was less after the introduction of the first component of the vaccine. So, if after the introduction of the first component of the vaccine, an increase in body temperature $> 37^\circ\text{C}$ was observed in 20% of military personnel, then after the introduction of the second component only in 9%, and the share of local reactions decreased from 9–4%. There have been no cases of serious adverse events after immunization of military personnel with the Gam-COVID-Vac vaccine.

Keywords: coronavirus; vaccination; conscripts; Gam-COVID-Vac (Sputnik V); Class G antibodies; immunogenicity; reactogenicity; post-vaccination reactions.

To cite this article:

Zhogolev SD, Gorenchuk AN, Kuzin AA, Kulikov PV, Zhogolev KD, Apchel VYa, Sergeev TS, Lantsov EV, Artebyakin SV, Zharkov DA. Evaluation of vaccine "Sputnik V" immunogenicity and reactogenicity when it is used in military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):147–152. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80760>

Received: 21.09.2021

Accepted: 28.11.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Возбудитель новой коронавирусной инфекции (вирус SARS-CoV-2) впервые был обнаружен в конце 2019 г. в биоматериале заболевших внебольничной пневмонией людей в городе Ухань Китайской Народной Республики [1–3]. В последующем коронавирус быстро распространился по всем континентам Земли. Такое быстрое распространение было обусловлено высокой интенсивностью миграции человеческой популяции.

Для воинских коллективов характерна общность условий жизни, службы и быта, что обуславливает активное вовлечение в эпидемический процесс большого количества военнослужащих. В настоящее время необходимо расширение исследования контингентов для получения объективных данных об иммунологических аспектах поражения коронавирусом SARS-CoV-2, в том числе в воинских коллективах [4–6].

Основой профилактики новой коронавирусной инфекции является вакцинация [7–8]. Первой в мире вакциной против COVID-19 стала вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»), разработанная в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Она была зарегистрирована в августе 2020 г. По данным клинических испытаний ее эффективность составила 91,6% [9]. В настоящее время препарат одобрен к применению в 70 странах.

С января 2021 г. в Вооруженных силах Российской Федерации осуществляется массовая вакцинация военнослужащих данной вакциной.

Цель исследования — изучить иммуногенность и реактогенность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» при ее применении в воинском коллективе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировались данные обследования молодого пополнения в учебном центре Минобороны России, расположенном в Северо-Западном регионе, с января по март 2021 г., полученные специалистами 985-го Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора Минобороны России. Порядок проведения исследования одобрен локальным этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Вакцинация проводилась комбинированной векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» (производитель готовой лекарственной формы — Международная инновационная биотехнологическая компания полного цикла «БИОКАД»). Первый и второй компоненты вакцины вводились в дозировке по 0,5 мл внутримышечно в дельтовидную мышцу с интервалом введения 21 день.

От 300 военнослужащих, вакцинированных обоими компонентами «Гам-КОВИД-Вак», были трижды получены и исследованы сыворотки крови: до вакцинации,

через 30 и 60 дней после введения первого компонента вакцины. В сыворотках крови определяли содержание антител класса G (IgG) к вирусу SARS-CoV-2, используя твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) на фотометре для микропланшет модели 680 (Model 680 Microplate Reader) с набором реагентов для качественного и полуколичественного иммуноферментного определения IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека «SARS-CoV-2 ИФА-IgG» серии E004. После введения каждого компонента вакцины осуществлялось выявление постпрививочных реакций.

Все обследованные лица были призваны на военную службу в ноябре 2020 г. в возрасте 18–20 лет. Согласно критериям набора призывников в учебный центр в осеннем периоде 2020 г., никто из них ранее COVID-19 не болел. У всех обследованных получено информированное согласие на проведение исследований. Учебно-боевая деятельность военнослужащих в период до вакцинации и 60 дней после вакцинации проходила в форме теоретической подготовки в учебных классах.

Согласно инструкции к набору реагентов значения титров IgG-антител в исследуемом образце сыворотки крови определяли по индексу позитивности (ИП). ИП рассчитывали по отношению оптической плотности (ОП) образца к ОП критической (ОП отрицательной контрольной пробы + коэффициент, указанный в инструкции для данной серии реагентов). Если ИП образца был меньше 0,9, считали, что исследуемый образец не содержит IgG-антител к коронавирусу SARS-CoV-2. При ИП образца от 0,9 до 1,1 результат считали сомнительным, а исследуемый образец серонегативным. Титр IgG-антител в этих случаях условно принимали за 1:5. ИП $\geq 1,1$ свидетельствовал о наличии иммуноглобулинов G: при ИП от 1,1 до 2,5 считали, что титр антител находился в диапазоне 1:10÷1:20; ИП от 2,6 до 5 соответствовал титру антител 1:40, а ИП от 5,1 до 6,5 — титру антител 1:80. При ИП 6,6 и более сыворотку крови разводили буферным раствором в 10 раз. ИП разведенной сыворотки от 1 до 1,9 соответствовал титру антител 1:100, от 2, до 3, — титру 1:200, от 3,1 до 4 — титру 1:400 и т. д.

В общей сложности с помощью ИФА исследовано 900 проб сывороток крови. По окончании лабораторных исследований были рассчитаны средние геометрические титры IgG-антител в сыворотках крови вакцинированных военнослужащих, полученных при каждом из трех обследований, и осуществлен анализ полученных показателей.

После введения каждого компонента вакцины осуществлялось выявление постпрививочных реакций. Для определения реактогенности вакцины медицинским работником учебного центра ежедневно в 08:00 и 21:00 проводились опрос и осмотр военнослужащих на наличие местных и общих постпрививочных реакций. Измерение температуры тела военнослужащих проводилось 3 раза в сутки перед приемом пищи. Военнослужащие

с температурой тела выше 37 °С помещались под медицинское наблюдение в медицинский пункт учебного центра.

Номинальные данные описывали в абсолютных значениях, а производные — в процентных долях и логарифмах (использованы программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0). Обработка данных включала параметрический метод корреляционного анализа с использованием критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий показателей использовали уровень вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первые 3–5 суток после введения первого компонента вакцины и через 21 день после введения второго компонента были отмечены следующие местные и общие послепрививочные реакции: боль, отек, покраснение в месте инъекции наблюдались у 9% военнослужащих, получивших первый компонент вакцины, и у 4% после введения второго компонента; повышение температуры тела до 38 °С — соответственно у 14 и 7%; свыше 38 °С —

у 6 и 2%; недомогание, головная боль — у 19 и 6% обследованных. Случаев серьезных побочных проявлений после иммунизации военнослужащих как первым, так и вторым компонентом вакцины не зарегистрировано.

В сыворотках крови, полученных перед вакцинацией, у 123 (41%) из 300 военнослужащих IgG-антитела к SARS-CoV-2 отсутствовали, а у 71 (23,7%) человека титр антител был менее 1:5 (сомнительный). Таким образом, 194 (64,7%) военнослужащих перед вакцинацией были отнесены к серонегативным. У 106 (35,3%) человек титры антител были незначительными и находились в диапазоне от 1:10 до 1:20 (рис. 1).

Средний геометрический титр антител к SARS-CoV-2 в сыворотках крови военнослужащих перед вакцинацией составил 2,11 $\log^2$ (рис. 2).

Через 30 суток после введения первого компонента вакцины (на 9-й день после введения второго компонента) были получены вторые образцы крови. При их исследовании у 40 (13,3%) человек титры антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови не определялись. Титры антител 1:10–1:20 были определены у 71 (23,7%) человека, титры 1:40 — у 80 (26,7%) человек, титры 1:80 — также у 80 (26,7%) человек, 1:100 — у 12 (4,0%) человек, 1:200 — у 5 (1,7%) человек и 1:400 — у 12 (4,0%) человек. Таким образом, при втором обследовании IgG-антитела к новому коронавирусу SARS-CoV-2 выявлены у 86,7% военнослужащих. Средний геометрический титр антител к SARS-CoV-2 в сыворотках крови военнослужащих через 1 месяц после вакцинации составил 5,02 $\log^2$.

Проведенные исследования третьих образцов крови, полученных на 60-е сутки после начала иммунизации, показали отсутствие титра антител в сыворотке крови лишь у 24 (8%) вакцинированных военнослужащих. У 46 (15,3%) человек титры антител находились в диапазоне от 1:10 до 1:20. Титры антител 1:40 определялись у 31 (10,3%) человека, 1:80 — у 132 (44,0%) человек, 1:100 — у 21 (7,0%) человека, 1:200 — у 30 (10,0%) и 1:400 — у 16 (5,3%) военнослужащих. Таким образом,

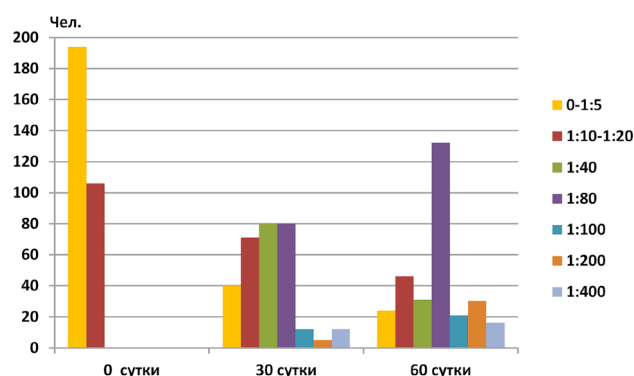


Рис. 1. Распределение военнослужащих в группе вакцинированных по содержанию титров антител против COVID-19

Fig. 1. Distribution of a military personnel in the group of vaccinated by the content of antibody titers against COVID-19

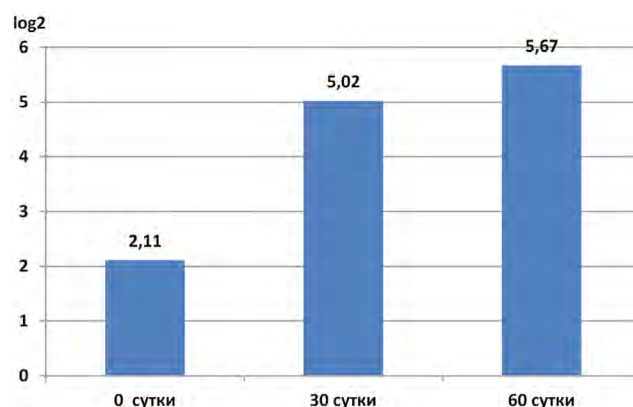


Рис. 2. Средние геометрические титры антител против COVID-19 в сыворотках крови военнослужащих до и после вакцинации ($\log^2$)

Fig. 2. Average geometric titers of the antibodies against COVID-19 in the blood sera of military personnel before and after the vaccination ($\log^2$)

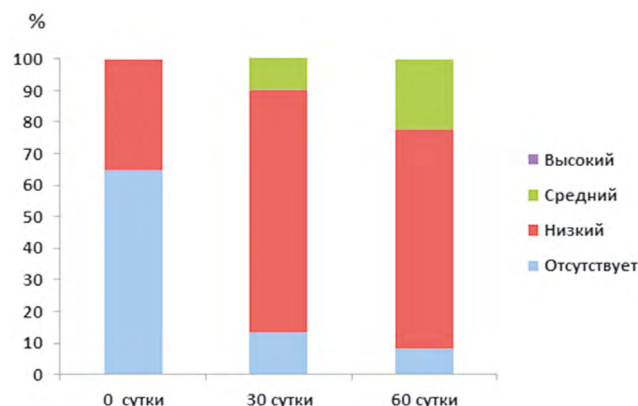


Рис. 3. Динамика структуры уровня антител к SARS-CoV-2 у вакцинированных военнослужащих

Fig. 3. Dynamics of the structure of the level of antibodies to SARS-CoV-2 in vaccinated military personnel

при третьем обследовании, проведенном через 60 суток после введения 1 компонента вакцины (через 39 суток после введения 2 компонента вакцины), IgG-антитела к новому коронавирусу SARS-CoV-2 выявлены у 92% военнослужащих. Средний геометрический титр антител к SARS-CoV-2 в сыворотках крови военнослужащих через 2 месяца после вакцинации составил $5,67 \log^2$.

Интерпретация результатов исследования в соответствии с инструкцией к тест-системам показала, что до проведения иммунизации в сыворотках крови 194 (64,7%) военнослужащих титр антител к SARS-CoV-2 не определялся, а у 106 (35,3%) военнослужащих оценивался как низкий ($1:20 \div 1:80$) (рис. 3). Лиц с более высокими титрами антител в обследуемой группе до введения вакцинации не выявлено.

Через 30 суток после начала иммунизации число военнослужащих, не имеющих антител к SARS-CoV-2, снизилось до 40 (13,3%), число военнослужащих с низким титром антител ($1:20 \div 1:80$) увеличилось до 231 (77%) и появились 29 (10%) военнослужащих со средним уровнем титра антител ($1:100 \div 1:400$). Через 60 суток после начала иммунизации число серонегативных военнослужащих снизилось до 24 (8%), низкий уровень антител отмечался у 209 военнослужащих (69,7%), средний уровень — у 67 (22,3%) военнослужащих. Случаев заболевания COVID-19 среди вакцинированных военнослужащих в период проведения исследования, а также на протяжении последующих 2 месяцев не зарегистрировано.

Проведенные исследования выявили умеренную реактогенность вакцины. Причем доля послепрививочных реакций в первые 3–5 суток после введения второго компонента вакцины была меньше, чем на введение первого компонента вакцины. Так, если после введения первого

компонента вакцины повышение температуры тела выше 37°C наблюдалась у 20% военнослужащих, то после введения второго компонента только у 9%, а доля местных реакций снизилась с 9 до 4%. Случаев серьезных побочных проявлений после иммунизации военнослужащих вакциной «Гам-КОВИД-Вак» не выявлено.

После вакцинации через 30 дней после введения первого компонента вакцины (через 9 дней после введения второго компонента вакцины) доля лиц, у которых отсутствовали IgG-антитела к SARS-CoV-2, уменьшилась с 64,7 до 13,3% (снижение в 4,9 раза), а через 60 дней после начала вакцинации — до 8% (снижение в 8,1 раза) ($p < 0,001$).

Таким образом, через 30 дней с начала вакцинации IgG-антитела к новому коронавирусу SARS-CoV-2 выявлены у 86,7% военнослужащих, а через 60 дней — у 92% вакцинированных.

Наличие IgG-антител у трети военнослужащих (35,3%) перед вакцинацией свидетельствует о том, что эти лица ранее перенесли коронавирусную инфекцию в бессимптомной форме или протекавшую в виде острых респираторных заболеваний или под другими диагнозами.

Средний геометрический титр антител к SARS-CoV-2 в сыворотках крови вакцинированных, полученных при втором и третьем обследованиях ($5,02 \log^2$ и $5,67 \log^2$), возрос по сравнению с аналогичным показателем, полученным при первом обследовании ($2,11 \log^2$), в 2,4 и 2,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцина «Гам-КОВИД-Вак» при ее применении у военнослужащих по призыву обладает высокой иммуногенностью при умеренной реактогенности, что соответствует данным, полученным при ее клинических испытаниях [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 2. С. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
2. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13
3. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Реутский И.А., и др. Дифференцированный подход к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий среди военнослужащих на основе шкалы оценки рисков заболевания COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 31–38. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38
4. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
5. Гумилевский Б.Ю., Москалев А.В., Гумилевская О.П., и др. Особенности иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma63654
6. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Салухов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // Вестник РАМН. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
7. Ромашова Ю.Е., Вильянинов В.Н., Бельгесов Н.В., Калеко С.П. Обследование потенциальных доноров на наличие иммуноглобулинов М и G к новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 49–54. DOI: 10.17816/brmma64965

8. Кузин А.А., Ланцов Е.В., Юманов А.П., и др. Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 3 С. 53–59. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59

REFERENCES:

1. Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, et al. Pandemic COVID-19. Prevention measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;2:4–12. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
2. Kutyrev VV, Popova AYU, Smolenskij VYu, et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1): 6–13. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13
3. Kryukov EV, Cherkashin DV, Reutskij IA, et al. Differentiated approach to the implementation of preventive and anti-epidemic measures among military personnel based on the COVID-19 disease risk assessment scale. *Infectious Diseases: News, Views, Education*. 2021;(10)(2): 31–38. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38
4. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
5. Gumilevskiy BYU, Moskaev AV, Gumilevskaya OP, et al. Features of immunopathogenesis of a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):187–198. DOI: 10.17816/brmma63654

9. Logunov D.Yu., Dolzhikova I., Shcheblyakov D., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // *Lancet*. 2021. Vol. 397. No. 10275. P. 671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

of the Russian Military Medical Academy. 2021;23(1):187–198. DOI: 10.17816/brmma63654

6. Trishkin DV, Kryukov EV, Saluhov VV, et al. A prospective multicenter randomized study state of humoral immunity after a new coronavirus infection (COVID-19) of a mild or asymptomatic course. *Vestnik RAMN*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1582
7. Romashova YuE, Vil'yaninov VN, Bel'gesov NV, Kaleko SP. Screening of potential donors for immunoglobulins M and G to new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma64965
8. Kuzin AA, Lancov EV, Yumanov AP, et al. View of Military Epidemiologists on the Problem of Global Spread of a New Coronavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3):53–59. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59
9. Logunov DYU, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Дмитриевич Жоголев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: SZhogolev@rambler.ru; SPIN-код: 7667-5729

Алексей Николаевич Горенчук, адъюнкт; e-mail: 3312600@bk.ru; SPIN-код: 7755-3261

Александр Александрович Кузин, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: paster-spb@mail.ru; SPIN-код: 6220-1218

Павел Валентинович Куликов, преподаватель; e-mail: kpvsel@mail.ru; SPIN-код: 7920-4582

Константин Дмитриевич Жоголев, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: kjogolev@rambler.ru; SPIN-код: 8445-2245

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

Тимофей Сергеевич Сергеев, врач-бактериолог; e-mail: timofey.sergeev.s@gmail.com

Евгений Владимирович Ланцов, кандидат медицинских наук; e-mail: lantsov83@mail.ru; SPIN-код: 4384-2924

Сергей Владимирович Артебякин, адъюнкт; e-mail: asvdoc@rambler.ru; SPIN-код: 5536-5620

Денис Александрович Жарков, кандидат медицинских наук; e-mail: jardenmed@mail.ru; SPIN-код: 5330-1690

AUTHORS INFO

***Sergey D. Zhogolev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: SZhogolev@rambler.ru; SPIN code: 7667-5729

Alexey N. Gorenchuk, associate professor; e-mail: 3312600@bk.ru; SPIN code: 7755-3261

Alexander A. Kuzin, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: paster-spb@mail.ru; SPIN code: 6220-1218

Pavel V. Kulikov, lecturer; e-mail: kpvsel@mail.ru; SPIN code: 7920-4582

Konstantin D. Zhogolev, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: kjogolev@rambler.ru; SPIN code: 8445-2245

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

Timofey S. Sergeev, bacteriologist; e-mail: timofey.sergeev.s@gmail.com

Evgeny V. Lantsov, candidate of medical sciences; e-mail: lantsov83@mail.ru; SPIN code: 4384-2924

Sergey V. Artebyakin, associate professor; e-mail: asvdoc@rambler.ru; SPIN code: 5536-5620

Denis A. Zharkov, candidate of medical sciences; e-mail: jardenmed@mail.ru; SPIN code: 5330-1690

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК: 616.441-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

Научная статья

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.М. Иванов, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Высокая частота выявления фолликулярных опухолей щитовидной железы требует разработки новых наиболее эффективных методов их дифференциальной диагностики с целью ранней верификации высококодифференцированного рака, уменьшения количества необоснованных оперативных вмешательств, выбора их рационального объема и улучшения результатов лечения. Обосновывается применение молекулярно-генетических методик исследования в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы. Для оптимизации лечебно-диагностического алгоритма проведен ретроспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения 100 больных, страдающих новообразованиями щитовидной железы, диагностика которых была дополнена определением молекулярно-генетических маркеров в клеточном материале пункционной тонкоигольной биопсии методами проточной флуоресцентной цитометрии и полимеразной цепной реакции. Оценена диагностическая значимость дооперационного определения онкомаркера Galectin-3, мутации V600E гена BRAF в пункционном материале в выявлении рака щитовидной железы и выборе рациональной хирургической тактики. Установлено прогностическое значение натрий-йодидного симпортера в развитии резистентности рака щитовидной железы к послеоперационной терапии радиоактивным йодом, что позволяет обосновать необходимость расширения объема оперативного вмешательства. Применение оптимизированного лечебно-диагностического алгоритма с учетом новых молекулярно-генетических методов исследования у данной категории больных способствует выбору индивидуализированной хирургической тактики в зависимости от характера патологического процесса.

Ключевые слова: хирургия щитовидной железы; дифференциальная диагностика; узловые образования щитовидной железы; рак щитовидной железы; фолликулярные неоплазии; лечебно-диагностический алгоритм; молекулярно-генетическая панель.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Иванов А.М., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Молекулярно-генетические исследования в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 4. С. 153–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

Scientific article

MOLECULAR-GENETIC TESTING IN PREOPERATIVE DIAGNOSIS AND CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH THYROID NEOPLASMS

P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, A.M. Ivanov, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The high frequency of the detection of follicular thyroid tumors requires the development of the most effective new methods for their differential diagnosis to early verification of well-differentiated cancer, reduce the number of unjustified surgical interventions, select their rational volume, and improve the treatment results. The use of molecular genetic research methods in preoperative diagnostics and the choice of surgical tactics in patients with the thyroid neoplasms was substantiated. To optimize the algorithm of diagnosis and treatment, a retrospective analysis of the results of examination and surgical treatment of 100 patients with the thyroid neoplasms was carried out, the diagnosis of which was supplemented by the determination of molecular genetic markers in the cellular material of the puncture fine-needle biopsy using a flow fluor-cytometry and polymerase chain reaction. The diagnostic significance of the preoperative determination of the tumor marker Galectin-3, the V600E mutation of the BRAF gene in the puncture material in the detection of thyroid cancer and the choice of the rational surgical tactics was assessed. The prognostic value of the sodium iodide symporter in the development of a thyroid cancer resistance to postoperative radioactive iodine therapy has been established, which makes it possible to substantiate the need to expand the scope of the surgical intervention. The use of an optimized diagnostic and treatment algorithm, considering a new molecular genetic research methods in this category of the patients, contributes to the choice of individualized surgical tactics, depending on the nature of the pathological process.

Keywords: thyroid surgery; differential diagnosis; thyroid nodules; thyroid cancer; follicular neoplasms; algorithm of diagnosis and treatment; molecular genetic panel.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Ivanov AM, Krivolapov DS, Simonova MS. Molecular-genetic testing in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with thyroid neoplasms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):153–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79445>

Received: 01.09.2021

Accepted: 18.11.2021

Published: 26.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение числа больных раком щитовидной железы (РЩЖ), обуславливающее лидирующее место данной патологии по темпу прироста среди всех злокачественных новообразований, связано не только с истинным увеличением количества больных РЩЖ, но и с совершенствованием диагностических возможностей, способствующих раннему выявлению злокачественных новообразований и фолликулярных неоплазий [1, 2]. «Золотым стандартом» предоперационной диагностики новообразований щитовидной железы (ЩЖ) остается цитологическое исследование клеточного материала, полученного при пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии (ПТАБ) [3]. Однако отсутствие возможности до операции установить индивидуальные биологические и морфологические характеристики опухоли способствует увеличению количества неадекватных по объему хирургических вмешательств на ЩЖ [4]. Указанные трудности обуславливают необходимость создания новых методик диагностики с целью повышения диагностических возможностей в верификации новообразований ЩЖ, максимального приближения дооперационного клинического диагноза к окончательному морфологическому, тем самым обеспечивая выбор оптимальной тактики лечения. Такими методиками являются иммуноцитохимические и молекулярно-генетические, позволяющие получить дополнительную информацию о биологических свойствах новообразования, степени его агрессивности и распространенности онкологического процесса [5–11].

Цель исследования — обосновать применение молекулярно-генетических методик исследования в предоперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных, страдающих новообразованиями щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования и лечения 100 пациентов, страдающих новообразованиями ЩЖ, которые были прооперированы в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с ноября 2019 по май 2021 г. Исследование состояло из двух этапов: на первом — оптимизирована дооперационная диагностика высокодифференцированного РЩЖ (ВДРЩЖ) путем оценки уровня экспрессии Galectin-3 по усовершенствованной методике проточной флуоцитометрии (ПФЦ) и мутации V600E гена BRAF, используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР); на втором — исследованы прогностические возможности определения мембранной экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS), используя ПФЦ в выявлении резистентности РЩЖ к радиойодтерапии (РЙТ) [4, 9].

С целью определения показаний к оперативному лечению и оценки диагностической значимости молекулярно-генетических методик исследования все больные были распределены на четыре группы в зависимости от заключений цитологического исследования: в первую ($n = 35$) вошли больные с признаками РЩЖ (Bethesda VI); во вторую ($n = 6$) — с новообразованиями, подозрительными на РЩЖ (Bethesda V); в третью ($n = 42$) — с фолликулярными неоплазиями (Bethesda IV); в четвертую ($n = 17$) — с коллоидными узлами (Bethesda II) [12].

Все пациенты ($n = 43$) с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ с целью оценки эффективности проведенного хирургического или комбинированного лечения и прогнозирования резистентности к РЙТ были разделены на три подгруппы: в первую ($n = 15$) вошли больные, которые перенесли только оперативное вмешательство с последующим снижением в крови уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к нему (АТ-ТГ); во вторую ($n = 17$) — оперативное вмешательство с последующей РЙТ и отсутствием, по данным контрольной скintiграфии всего тела, патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), а также определяемого уровня ТГ и АТ-ТГ крови; в третью ($n = 11$) — оперативное вмешательство с последующей РЙТ без патологического накопления РФП, подтвержденного контрольной скintiграфией всего тела, но со стойким сохранением в крови уровня ТГ.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7 и Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США). Осуществляли определение традиционных показателей описательной статистики, достоверность различий переменных в выборках по t -критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$), применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и диагностическую значимость отдельной методики, так называемый ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением порога или точки отсечения (cut-off value) и площади под кривой (Area Under Curve — AUC). Информативность методик исследования оценивали по чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе комплексного обследования пациентов были сформулированы показания к хирургическому лечению: подозрение на РЩЖ и фолликулярные опухоли — у 48 (48%) больных, РЩЖ — у 35 (35%), коллоидный зоб с компрессией органов шеи — у 17 (17%). Исходя из этого, у 28 (28%) больных была выполнена тиреоидэктомия, у 62 (62%) — гемитиреоидэктомия, у 10 (10%) — субтотальная резекция ЩЖ. Операция была дополнена у 23 (23%) пациентов центральной ($n = 16$) и боковой ($n = 7$) лимфаденэктомией при выявлении

подозрительных признаков метастазирования опухоли в соответствующую группу лимфатических узлов. Хирургические вмешательства при помощи традиционной методики были выполнены у 39 (39%) больных, с использованием минимально инвазивных — у 61 (61%).

По результатам гистологического исследования операционного материала установлено, что в первой группе больных с цитологической картиной РЩЖ окончательный диагноз ВДРЩЖ был подтвержден у 33 (94,3%); у пациентов второй группы с признаками, подозрительными на РЩЖ, — у 5 (83,3%). У 2 пациентов первой группы и у одного — второй были верифицированы доброкачественные заболевания: фолликулярные аденомы и коллоидный зоб. В третьей группе больных фолликулярными неоплазиями — у 36 (85,7%) больных были определены фолликулярные аденомы, у 1 (2,4%) — коллоидный зоб, у 5 (19,1%) — ВДРЩЖ. У всех обследуемых больных четвертой группы с цитологической картиной коллоидного зоба подтверждено наличие доброкачественного процесса.

При сопоставлении результатов цитологического исследования пункционного материала с окончательным гистологическим исследованием операционного материала получены высокие показатели чувствительности (100%) и отрицательной прогностической ценности (100%) данной методики диагностики в выявлении ВДРЩЖ. Однако с учетом группы фолликулярных неоплазий данная методика имеет низкую специфичность (29,8%), точность (60%) и положительную прогностическую ценность (51,8%), что согласуется с данными литературы [1, 3].

Таким образом, на основании заключений гистологического исследования диагноз ВДРЩЖ был установлен у 43 пациентов (табл. 1), у 38 (88,4%) из которых выявлен классический вариант гистологического типа

папиллярной карциномы, у 1 (2,3%) — фолликулярный вариант папиллярной карциномы, у 4 (9,3%) — фолликулярный рак.

Определение биомаркера Galectin-3 в клеточном материале путем ПФЦ позволило установить, что среди 43 больных с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ значения его экспрессии находились в пределах от 47,6 до 89,9%, в среднем — $56,9 \pm 14,6\%$. Лишь у 2 пациентов были отмечены исключительно низкие уровни экспрессии Galectin-3 — 12,3 и 9,5%, у 1 из которых был диагностирован фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ. В то же время у больных фолликулярными карциномами выявлены самые высокие значения экспрессии данного маркера — 79,6, 85,6 и 89,9%. Большой разброс значений экспрессии Galectin-3 — от 1,3 до 59,5% — отмечен у пациентов, страдающих фолликулярными аденомами ЩЖ, в среднем показатель составил $27,5 \pm 16,1\%$. У всех 19 больных коллоидным зобом уровень экспрессии Galectin-3 был относительно низким и не поднимался выше 28,3% (рис. 1). Оптимальная отсечка по данным ROC-анализа для разделения доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ по уровню экспрессии Galectin-3 установлена на уровне 47,6%. Изучение диагностической значимости позволило установить, что чувствительность определения уровня Galectin-3 составила 95,3%, специфичность — 91,2%, точность — 93%, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 89,1% и 96,3% соответственно ($AUC = 0,934$) (рис. 2).

Выявлено, что среди больных с цитологически подтвержденным РЩЖ ($n = 35$) и подозрением на него ($n = 6$) низкие значения экспрессии Galectin-3 в 3 случаях указывали на доброкачественный характер заболевания. Среди 42 пациентов, страдающих фолликулярными неоплазиями, у 32 (76,2%) значения его экспрессии были снижены и колебались от 1,3 до 45,8%, а гистологически

Таблица 1. Распределение пациентов, страдающих ВДРЩЖ, согласно классификации опухолей по системе TNM, 2017 г.

Table 1. Distribution of patients with a well-differentiated thyroid cancer in the according to the classification of tumors according to the TNM system, 2017

Стадирование TNM	Папиллярный рак, $n = 39$	Фолликулярный рак, $n = 4$
T: T _{1a-b}	12	—
T ₂	16	1
T _{3a-b}	11	1
T _{4a-b}	—	2
N: N ₀	24	2
N _{1a}	9	—
N _{1b}	6	2
M: M ₀	39	4
M ₁	—	—
Стадия: I	33	2
II	5	—
III	1	2
IV	—	—

Примечание: T — первичная опухоль (tumor); N — регионарные лимфатические узлы (nodus); M — отдаленные метастазы (metastases).

отмечались признаки доброкачественных изменений. Лишь у 5 (11,9%) больных, страдающих фолликулярными аденомами, значения экспрессии Galectin-3 были выше его порогового уровня в 47,6%. У 5 пациентов с высокой экспрессией данного маркера (53,3; 54,3; 58,3; 66,4 и 89,9%) был диагностирован ВДРЩЖ.

Таким образом, определение высоких значений экспрессии Galectin-3 в пункционном материале может свидетельствовать о наличии РЩЖ у больных, страдающих фолликулярными неоплазиями, и наоборот, предполагать о доброкачественном процессе у пациентов с низкой его экспрессией при цитологически «злокачественном» заключении. Такой подход позволяет улучшить дифференциальную диагностику новообразований ЩЖ и выбрать оптимальный вариант хирургического лечения, что подтверждается данными других исследований [5, 10]. Дооперационное определение высокого уровня экспрессии Galectin-3 ($\geq 47,60\%$) может потребовать выполнения тиреоидэктомии при фолликулярной опухоли больших размеров (стадии T_2 – T_{3a}), локализующейся в одной доле. Напротив, низкий уровень экспрессии данного маркера, указывающий на доброкачественный процесс, позволяет с уверенностью планировать органосберегающий объем оперативного вмешательства.

Проведенный анализ определения мутации V600E гена BRAF с помощью ПЦР позволил установить, что среди 43 пациентов с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ данная соматическая мутация была выявлена у 31 (72,0%). При этом BRAF-мутация отмечена у 31 (79,5%) из 39 пациентов с папиллярным РЩЖ и исключена при фолликулярном раке, а также у 19 больных коллоидным зобом.

Оценка мутации V600E гена BRAF в группах пациентов показала, что среди больных первой группы с цитологически подтвержденным РЩЖ у 2 из 4 BRAF-отрицательных пациентов выявлены фолликулярные карциномы, у 2 — фолликулярная аденома и коллоидный зоб. У 3 (60%) из 5 пациентов второй группы папиллярный РЩЖ сопровождался наличием мутации, а у 1 больного фолликулярной аденомой мутация не выявлена. В третьей группе больных BRAF-мутация определялась у всех 3 пациентов, страдающих папиллярной карциномой, и у 1 — фолликулярной аденомой, в то время как остальные пациенты были BRAF-отрицательными, в том числе страдающие фолликулярным РЩЖ.

Изучение взаимосвязи наличия BRAF-мутации с признаками агрессивного течения РЩЖ позволило установить признаки мультицентричного типа роста опухоли у 5 (100%) больных, инвазии капсулы ЩЖ и/или распространения опухоли за ее пределы — 10 (90,9%) из 11, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов — у 11 (73,3%) из 15 (см. табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что BRAF-положительные папиллярные карциномы ЩЖ

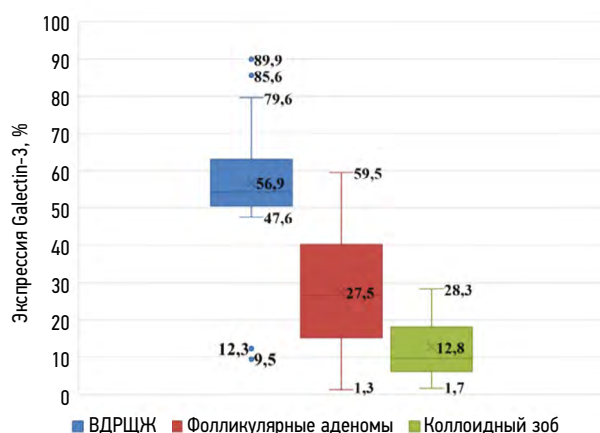


Рис. 1. Результаты исследования экспрессии Galectin-3 путем ПФЦ в новообразованиях ЩЖ

Fig. 1. Results of the study of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in thyroid tumors

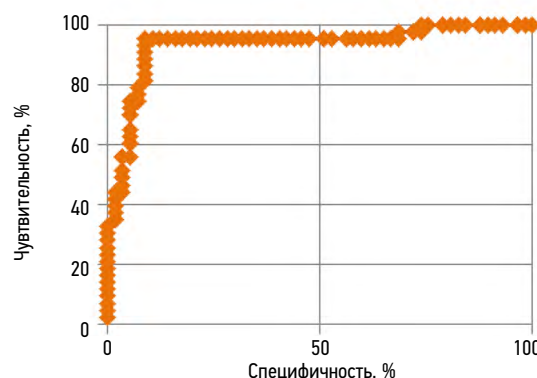


Рис. 2. ROC-анализ эффективности исследования экспрессии Galectin-3 путем ПФЦ в дифференциальной диагностике новообразований ЩЖ

Fig. 2. ROC-analysis of the effectiveness of the study of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in the differential diagnosis of thyroid tumors

характеризуются более агрессивным течением патологического процесса, требующих радикальной хирургической тактики независимо от размера опухоли.

Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность выявления мутации V600E гена BRAF путем ПЦР составили 72,1, 98,2, 87, 98,2 и 82,4% соответственно.

Таким образом, BRAF-мутация является высокоспецифичным маркером папиллярного РЩЖ, позволяющим с вероятностью до 98,2% говорить о наличии у пациентов с фолликулярной опухолью папиллярной карциномы ЩЖ с более агрессивным течением. При этом также нельзя исключить наличие BRAF-отрицательного папиллярного РЩЖ. Также подтверждены имеющиеся литературные данные о том, что данная соматическая мутация не встречается у больных доброкачественными заболеваниями и при фолликулярном РЩЖ [7, 8].

Полученные в нашем и других исследованиях результаты позволяют утверждать, что данные новые

методики обладают высокими показателями информативности в дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазий и ВДРЩЖ (рис. 3), что способствует выбору индивидуальной хирургической тактики и улучшения результатов лечения данной категории больных [5, 7, 11].

На основании результатов, полученных при изучении мембранной экспрессии NIS в пункционном материале новообразований ЩЖ, показана возможность его использования в качестве прогностического критерия для оценки эффективности послеоперационной РИТ или развития радиойодрезистентности. Так,

относительно высокие уровни экспрессии NIS ($4,4 \pm 1,2$ и $3,7 \pm 1,3\%$) отмечались в первых двух подгруппах больных, где ввиду низкого риска рецидива заболевания было проведено только хирургическое лечение ($n = 15$) и где операции были дополнены эффективно проведенной РИТ ($n = 17$). У пациентов третьей подгруппы ($n = 11$) с выявленной резистентностью к РИТ отмечен самый низкий средний уровень экспрессии NIS — $1,8 \pm 0,7\%$ (рис. 4).

Полученные результаты позволили установить критичное значение мембранной экспрессии NIS для развития радиойодрезистентности — $< 1,8\%$, что требует

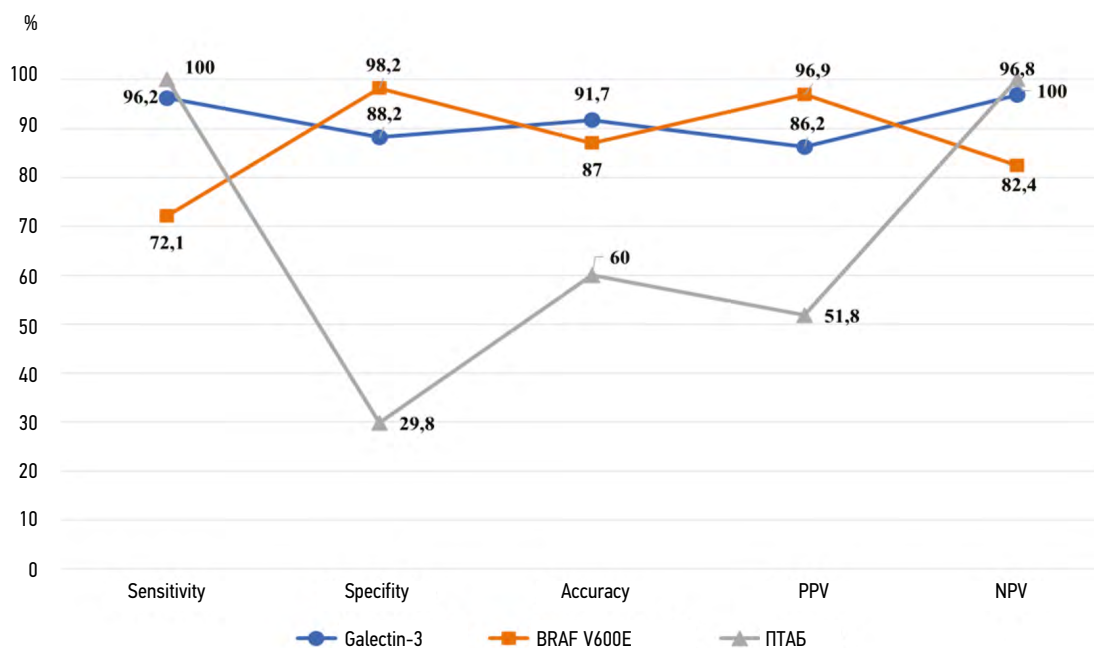


Рис. 3. Диагностическая значимость методик исследования
Fig. 3. Diagnostic significance of the research methods

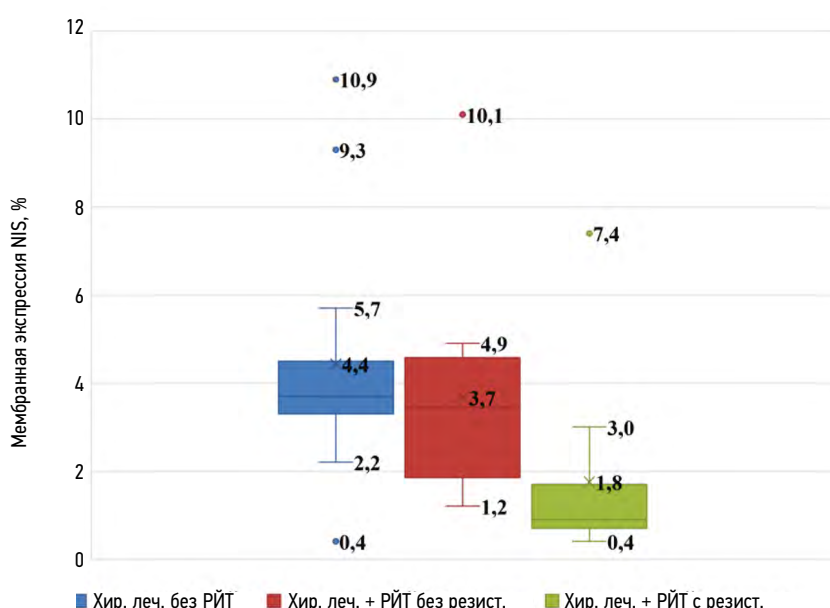


Рис. 4. Результаты исследования мембранной экспрессии NIS по подгруппам эффективности РИТ
Fig. 4. The results of the study of the NIS membrane expression by groups of radioiodine therapy efficacy

более агрессивного подхода при хирургическом лечении больных ВДРЩЖ с выполнением профилактической лимфаденэктомии ввиду ожидания неэффективности РИТ с целью предотвращения рецидива заболевания.

Таким образом, применение новых молекулярно-генетических методик исследования в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов, страдающих новообразованиями ЩЖ, позволяет более точно оценить характер патологических изменений на основе изучения генетических механизмов канцерогенеза и выбрать наиболее оптимальную персонализированную тактику хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

Дооперационное выявление уровня экспрессии Galectin-3 в пункционном материале фолликулярных неоплазий путем ПФЦ выше 47,6% позволяет прогнозировать наличие у больного ВДРЩЖ с точностью до 93%, что может потребовать выполнения тиреоидэктомии

даже при фолликулярной опухоли больших размеров (стадии T₂-T_{3a}), локализующейся в одной доле. Низкий уровень экспрессии данного маркера (< 46,7%) указывает на доброкачественный характер новообразования и позволяет достоверно планировать органосберегающий объем оперативного вмешательства.

Выявление мутации V600E гена BRAF путем ПЦР в пункционном материале опухолей с вероятностью до 98,2% указывает на наличие агрессивной формы папиллярной карциномы ЩЖ, что требует выполнения расширенного объема оперативного вмешательства — тиреоидэктомии с профилактической центральной лимфаденэктомией даже при микрокарциномах. BRAF-мутация не определяется у пациентов, страдающих фолликулярным РЩЖ и доброкачественными образованиями.

Дооперационное определение путем ПФЦ уровня мембранной экспрессии NIS менее 1,8% позволяет прогнозировать неэффективность РИТ, что требует обязательного выполнения профилактической лимфаденэктомии у всех больных, нуждающихся в тиреоидэктомии, с целью предотвращения рецидива заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 1. С. 37–46.
2. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № S1. С. 101–105.
3. Решетова О.Н., Иванцова А.А., Мокеев А.Г. Тонкоигольная аспирационная биопсия узлового зоба с применением метода жидкостной цитологии: диагностическая значимость, анализ полученных результатов // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. 2019. № 3. С. 131–136.
4. Sanabria A., Kowalski L.P., Shah J.P., et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis // Head Neck. 2017. Vol. 40, No. 4. P. 855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., и др. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Новости хирургии. 2020. Т. 28, № 3. С. 284–289. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Tavares C., Coelho M.J., Eloy C., et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features // Endocr Connect. 2018. Vol. 7, No. 1. P. 78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
7. Vuong H.G., Altibi A.M., Duong U.N., et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis // Clin Endocrinol (Oxf). 2017. Vol. 87, No. 5. P. 411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
8. Yip L., Sosa J.A. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Advances in Diagnosis and Treatment // JAMA Surg. 2016. Vol. 151, No. 7. P. 663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
9. Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Значимость дооперационного определения экспрессии натрий-йодидного симпортера в выборе объема оперативного вмешательства и прогнозе эффективности радиойодтерапии у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы // Science of Europe. 2021. Т. 2, № 67. С. 62–67. DOI: 10.24412/3162-2364-2021-67-2-62-67
10. Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Galectin-3 в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы // The Scientific Heritage. 2021. Т. 2, № 64. С. 42–46. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-64-2-42-46
11. Симонова М.С., Криволапов Д.С. Роль молекулярно-генетических маркеров в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных фолликулярными неоплазиями и высокодифференцированным раком щитовидной железы // Известия Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 292–296.
12. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // Thyroid. 2017. Vol. 11, No. 27. P. 1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

REFERENCES

1. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid disorders. *Military Medical Journal*. 2018;339(1):37–46. (In Russ.).
2. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, et al. Modern diagnostic and minimally invasive technology in thyroid surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(S1): 101–105. (In Russ.).
3. Reshetova ON, Ivantsova AA, Mokeev AG. Fine-needle aspiration biopsy and liquid-based cytology of the nodular goiter: diagnostic value and analysis of the results. *Bulletin of the Medical University Reaviz*. 2019;(3):131–136. (In Russ.).
4. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2017;40(4):855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Lukyanov SA, Sergiyko SV, Titov SE, et al. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *Surgery News*. 2020;28(3): 284–289 (In Russ.) DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect*. 2018;7(1):78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
7. Vuong HG, Altibi AM, Duong UN, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5): 411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
8. Yip L, Sosa JA. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Surg*. 2016;151(7):663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
9. Romashchenko PN, Krivolapov DS, Simonova MS Significance of preoperative determination of the expression of sodium-iodide symporter in the selection of volume surgical intervention and forecast the efficiency of radioiodine therapy in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Science of Europe*. 2021;2(67):62–67. (In Russ.). DOI: 10.24412/3162-2364-2021-67-2-62-67
10. Romashchenko PN, Krivolapov DS, Simonova MS Galectin-3 in preoperative diagnostics and selection of surgical tactics in patients with thyroid neoplasms. *The Scientific Heritage*. 2021;2(64):42–46. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-64-2-42-46
11. Simonova MS, Krivolapov DS. The role of molecular and genetic markers in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with follicular neoplasia and differentiated thyroid cancer. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2021; 40(S1–3):292–296 (In Russ.).
12. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;11(27):1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

ОБ АВТОРАХ

***Мария Сергеевна Симонова**, клинический ординатор;

e-mail: mariasimonova62@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-8359-1875; SPIN-код: 6004-1995

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Андрей Михайлович Иванов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: iamvma@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-8899-7524; SPIN-код: 6971-1744

Денис Сергеевич Криволапов, кандидат медицинских наук; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;

SPIN-код: 2195-5001

AUTHORS INFO

***Maria S. Simonova**, clinical resident;

e-mail: mariasimonova62@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-8359-1875; SPIN code: 6004-1995

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

ORCID: 0000-0001-8918-1730; SPIN code: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;

SPIN code: 2571-9603

Andrey M. Ivanov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: iamvma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8899-7524;

SPIN code: 6971-1744

Denis S. Krivolapov, candidate of medical Sciences; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;

SPIN code: 2195-5001

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 617.59

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83512>

Научная статья

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ КОКЦИГОДИНИЕЙ

В.В. Хоминец, Е.Б. Нагорный, К.А. Надулич, А.В. Теремшонок, А.Л. Кудяшев, А.А. Стрельба

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценивается клиническая эффективность удаления копчика при посттравматической кокцигодии. В исследование были включены 34 пациента с диагностированной посттравматической кокцигодией, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме резекции или удаления копчика. У всех пациентов были отмечены длительный анамнез болевого синдрома, связанного с травмой, и неэффективность консервативного лечения. Критериями исключения являлись: воспалительный или онкологический процесс, хронические урогенитальные заболевания, перенесенные ранее операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, осложненное течение грыжи межпозвонкового диска с корешковым синдромом и неврологическими расстройствами. Пациентам перед операцией проводили мануальное исследование, выполняли рентгенографию (в прямой и боковой проекциях) и компьютерную томографию крестца и копчика, осмотр гинеколога (для женщин) и уролога (для мужчин), осмотр проктолога, по показаниям — магнитно-резонансную томографию позвоночника с целью исключения грыжи межпозвонкового диска с невралгической компрессией и дермоидных кист копчика. Оценку результатов лечения проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли и вербальной 5-балльной шкалы удовлетворенности операций. Срок наблюдения составил от 1 года до 4 лет. Купирование болевого синдрома после операции отмечено в 28 (82,4%) случаях, у 6 (17,6%) пациентов зарегистрировано снижение интенсивности болевого синдрома с возникновением дискомфорта только после длительного положения сидя. 5 (14,7%) больных были «удовлетворены» операцией, 28 (82,4%) пациентов «полностью удовлетворены», в одном (2,9%) случае отмечена «сомнительная удовлетворенность» хирургическим вмешательством. Таким образом, хирургическое лечение кокцигодии в объеме частичного или полного удаления копчика показано в случаях неэффективности консервативного лечения при его посттравматической нестабильности. Оперативное вмешательство приводит к купированию болевого синдрома и позволяет пациентам вернуться к прежней физической активности.

Ключевые слова: копчик; кокцигодия; кокцигэктомия; переломы копчика; повреждения копчика; подвывих копчика; нестабильность копчика; болевой вертеброгенный синдром.

Как цитировать:

Хоминец В.В., Нагорный Е.Б., Надулич К.А., Теремшонок А.В., Кудяшев А.Л., Стрельба А.А. Тактика хирургического лечения пациентов, страдающих посттравматической кокцигодией // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83512>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83512>

Scientific article

SURGICAL TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS SUFFERING FROM POST-TRAUMATIC COCCYODYNIA

V.V. Khominets, E.B. Nagorny, K.A. Nadulich, A.V. Teremshonok, A.L. Kudyashev, A.A. Strelba

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Clinical effectiveness of coccyx removal in post-traumatic coccygodynia is evaluated. The study included 34 patients with diagnosed post-traumatic coccygodynia who underwent surgical treatment in resection or coccyx removal volume. A long history of trauma-related pain syndrome and ineffective conservative treatment were noted in all patients. The exclusion criteria were: inflammatory or oncological process, chronic urogenital diseases, previously undergoing operations on the lumbosacral spine, complicated by the course of the hernia of the intervertebral disc with root syndrome and neurological disorders. Before the operation, patients underwent manual examination, radiography (in direct and lateral projections) and computed tomography of the sacrum and coccyx, examination of the gynecologist (for women) and urologist (for men), examination of the proctologist, according to the indications — magnetic resonance imaging of the spine in order to exclude hernia of the intervertebral disc with neural compression and dermoid cysts of the coccyx. Evaluation of treatment results was performed using a visual analogue pain scale and a verbal 5-point operation satisfaction scale. The observation period was from 1 year to 4 years. Cupping of pain syndrome after surgery was noted in 28 (82.4%) cases, in 6 (17.6%) patients there was a decrease in the intensity of pain syndrome with discomfort only after a prolonged sitting position. 5 (14.7%) patients were "satisfied" with surgery, 28 (82.4%) patients were "completely satisfied", in one (2.9%) case there was "doubtful satisfaction" with surgery. Thus, surgical treatment of coccygodynia in the volume of partial or complete coccyx removal is indicated in cases of ineffectiveness of conservative treatment in its post-traumatic instability. Surgical intervention leads to the cessation of pain syndrome and allows patients to return to their previous physical activity.

Keywords: coccyx; coccygodynia; coccygectomy; coccyx fractures; coccyx injuries; coccyx subluxation; instability coccyx; pain vertebrogenic syndrome.

To cite this article:

Khominets VV, Nagorny EB, Nadulich KA, Teremshonok AV, Kudyashev AL, Strelba AA. Surgical treatment strategy in patients suffering from post-traumatic coccygodynia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):161–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83512>

ВВЕДЕНИЕ

Кокцигодия (или кокцидиния) — это патологическое состояние, проявляющееся хронической или часто повторяющейся болью в области копчика, которое вызывает ограничение физической активности, повседневной деятельности и значительно ухудшает качество жизни пациентов [1].

По этиологическому фактору выделяют два основных типа болевого синдрома в области копчика: I тип — это кокцигодия, встречающаяся наиболее часто и связанная с травмой; II тип — идиопатическая кокцигодия, возникновение которой связывают со спазмом мышц тазового дна, воспалением копчиковой сумки, а также остеоартритом крестцово-копчикового сустава [2]. Эта форма встречается с частотой менее 1% среди всех заболеваний позвоночника нетравматического генеза [3]. Внешняя травма обычно происходит из-за падения на ягодицы, что приводит к ушибу, вывиху или перелому копчика. Хроническая незначительная внешняя травма, которая может возникать из-за повторяющегося длительного сидения на жесткой, узкой или неудобной поверхности, также может быть причиной боли в области копчика. Примером таких микротравм является длительная езда на велосипеде или мотоцикле. Анатомическое положение копчика делает его особенно восприимчивым к травматизации во время родов (внутренняя травма), особенно во время трудных родов с инструментальным пособием [4]. Среди более редких причин развития заболевания выделяют быструю потерю массы тела. В таких случаях боль в области копчика связывают со снижением амортизационных свойств ягодичной области в положении сидя [4, 5]. P.L. Olemoko [6] установил, что наиболее типичным пациентом с идиопатической кокцигидией является женщина с худощавым телосложением. В немногочисленных исследованиях [7] приводятся данные о случаях хронической боли в области копчика смешанного генеза, когда у пациентов выявляют признаки как посттравматической, так и идиопатической кокцигидии.

При боли в области копчика для его визуализации выполняют стандартную и динамическую рентгенографию. Стандартное рентгеновское исследование позволяет проводить морфологическую оценку копчика, а также классифицировать его форму в соответствии с классификацией J. Maigne [8] и F. Postacchini [9]. Динамическая рентгенография (или «стресс-рентгенография») позволяет количественно оценить степень смещения копчика в положения пациента стоя и сидя. Выполняют две рентгенограммы копчика в боковой проекции — в положении стоя, затем сидя в наиболее болезненном положении. В некоторых случаях рентгенограмму в положении стоя выполняют через 10 мин вертикального положения, а для контроля вторую рентгенограмму выполняют после 1 мин сидения на твердом стуле, слегка переразогнув

спину [3, 10]. У пациентов, страдающих кокцигидией, на боковых функциональных рентгенограммах оценивают смещение копчика, его подвижность (сгибание $> 5^\circ$) или гипермобильность (сгибание $> 25^\circ$). Считается, что подвывих, гипермобильность копчика в сагиттальной, аксиальной и горизонтальной плоскостях могут приводить к формированию кокцигидии [8, 11–13].

Несмотря на то, что кокцигодия достаточно известное заболевание, на сегодняшний день остаются разногласия относительно подходов к лечению этого патологического состояния. Это обусловлено в основном низкой частотой встречаемости, отсутствием стандартных протоколов обследования и лечения, многофакторностью причин развития данной патологии, а также осознанием непредсказуемости результатов лечения, в том числе хирургического [2, 4, 9].

В литературе описаны методики консервативного лечения кокцигидии, которые могут быть рекомендованы при первичном обращении и начальных стадиях заболевания. Они включают в себя механическую защиту от прямого давления на копчик (использование специальных подушек), прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), паравертебральные блокады, блокаду непарного ганглия, физиотерапевтические процедуры, экстракорпоральную ударно-волновую терапию, различные мануальные манипуляции с копчиком и остеопатические техники, невральную стимуляцию, радиочастотную терапию и денервацию. Несмотря на многообразие, эффективность указанных методик варьирует в широких пределах от 16 до 90%, а отдаленные результаты лечения изучены недостаточно [1, 2, 14]. Осложнениями блокады непарного ганглия могут быть появление стойкого выраженного дискомфорта, дисцит, поломка инъекционной иглы в ходе манипуляции. Существует высокий риск перфорации прямой кишки и непреднамеренного введения в нее нейролитического агента [15].

A. Galhom et al. [3] указывают на то, что некоторые пациенты хорошо реагируют на консервативное лечение, значительное их число продолжает испытывать боль и нарушения жизнедеятельности. В случаях, когда все возможности консервативного лечения исчерпаны, а стойкий болевой синдром и жалобы сохраняются, пациенту может быть предложено хирургическое вмешательство [11, 13]. Однако результаты операций с резекцией копчика по поводу посттравматической кокцигидии описаны лишь в единичных публикациях, а среди хирургов и ортопедов сохраняется достаточно высокий уровень скептицизма в отношении эффективности выполнения данной процедуры [2]. В то же время хирургическое удаление копчика — эффективный вариант лечения пациентов с рефрактерными к консервативному лечению симптомами кокцигидии с частотой благоприятных исходов от 80 до 90% [2, 3].

Показаниями к выполнению кокцигэктомии являются выраженная (изнуряющая) кокцигодия, в том

числе с рентгенологически подтвержденным подвывихом или нестабильностью копчика, а также наличие «спикулы» (остеофита) на кончике неподвижного копчика. Кокцигэктомия может быть выполнена и пациентам с нормальной копчиковой подвижностью при неэффективности консервативных методик лечения, однако результаты при этом менее предсказуемы, чем у пациентов с нестабильностью или гипермобильностью копчика [12].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность удаления копчика при посттравматической кокцигодинии и сравнить результаты оперативного вмешательства с данными современной научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 34 пациента, которым было выполнено хирургическое лечение по поводу стойкой посттравматической кокцигодинии в период с 2013 по 2020 г. Критериями исключения являлись наличие воспалительного или онкологического процесса, хронических урогенитальных заболеваний, перенесенные ранее операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, осложненное течение остеохондроза в виде грыжи межпозвонкового диска с корешковым синдромом и неврологическими расстройствами, идиопатический характер кокцигодинии. Средний возраст пациентов составил 39,8 лет. Преобладали лица женского пола — 28 (80%). Все пациенты перед операцией получали курс консервативного лечения, которое включало: режим, физиотерапевтические процедуры, НПВС и прегабалин, а в ряде случаев — наркотические анальгетики и блокады крестцово-копчиковой области 1 мл лидокаина в комбинации с 1 мл триамцинолона (40 мг) в течение минимум 6 месяцев. Все пациенты не могли сидеть без использования специальной ортопедической подушки. Длительность болевого синдрома составляла от 6 месяцев до 2 лет (в среднем — 7,5 месяцев). У всех пациентов в анамнезе имела травма копчика.

Предоперационное обследование включало стандартную рентгенографию (в переднезадней и боковой проекциях) и компьютерную томографию крестца и копчика, осмотр гинеколога (для женщин) и уролога (для мужчин), осмотр проктолога, по показаниям — магнитно-резонансную томографию позвоночника с целью исключения грыж межпозвонковых дисков с корешковым синдромом и дермоидных кист копчика. В клинике перед операцией во всех случаях выполняли мануальное исследование, в ходе которого определяли зону наибольшей болезненности при пальпации копчика, а также его подвижность.

Оценку результатов лечения проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), вербальной шкалы удовлетворенности операцией и клинического обследования. Удовлетворенность оценивали по 5-балльной шкале: «абсолютно

не удовлетворен» — 1 балл, «не удовлетворен» — 2 балла, «сомнительная удовлетворенность» — 3 балла, «удовлетворен» — 4 балла и «полностью удовлетворен» — 5 баллов. Срок наблюдения составил от 1 года до 4 лет, при этом в течение первого года после операции интервал наблюдения составлял 3 месяца. Помимо этого, в каждом случае регистрировали следующие данные: индекс массы тела (ИМТ), продолжительность боли (в месяцах), боль при дефекации, возникновение или усиление интенсивности боли в положении сидя или стоя, а также максимальное время безболезненного сидения (в минутах). При оценке интенсивности болевого синдрома по ВАШ средний показатель до операции составлял 8,5 балла. ИМТ в среднем составил 28,5 кг/м² (19,6–42,2 кг/м²); у 5 (14,3%) пациентов выявлено ожирение III степени. Неэффективность предшествующего консервативного лечения была отмечена у всех пациентов, при этом 25 (71%) больным выполняли местные блокады с анестетиком и стероидными противовоспалительными препаратами, 10 (29%) — получали до операции опиоидные анальгетики.

Период между дебютом болевого синдрома и операцией варьировался в пределах от 7 до 26 месяцев (в среднем 12,5 месяцев). У 20 пациентов боль возникала через 3–4 мин в положении сидя, у 5 больных боль носила постоянный характер, в том числе ночью. В 6 случаях болевой синдром возникал при переходе из положения сидя в положение стоя, у 4 пациентов — при ходьбе. Более чем у половины (19 пациентов) боль возникала или усиливалась при дефекации.

Показанием к хирургическому лечению являлось сочетание стойкого болевого синдрома в области копчика с его нестабильностью или гипермобильностью; болезненными ощущениями при дефекации при неэффективности консервативного лечения на протяжении нескольких месяцев. Противопоказанием служили значительные отклонения от нормы в психиатрическом статусе, в том числе депрессивные расстройства [12].

Предоперационная подготовка к кокцигэктомии включала ограничения в диете за несколько дней перед операцией, накануне назначали очистительную клизму. Положение пациента на операционном столе — лежа на животе на валиках или на раме Вильсона с согнутыми бедрами и коленями, при этом операционный стол изгибали на уровне талии пациента. В некоторых случаях ягодичы разводили жесткой липкой лентой. Для определения местоположения крестцово-копчикового перехода при необходимости выполняли прицельную рентгенограмму в боковой проекции. Производили срединный продольный разрез, начинающийся несколько выше крестцово-копчикового сустава и доходящий до верхушки копчика с последующим рассечением тканей непосредственно до кости. Далее движениями распатора постепенно производили поднадкостничное выделение копчика. Крестцово-копчиковый диск удаляли

или, в случае синостоза при неправильно сросшихся переломах, производили остеотомию на этом уровне. Под прямым визуальным контролем удаляли все нестабильные сегменты копчика. Ложе раны осматривали и тщательно пальпировали для выявления оставшихся фрагментов кости. Конец крестца сглаживали кусачками или фрезой. Производили тщательный гемостаз, плотное послойное ушивание раны для предотвращения формирования полости. По показаниям на сутки устанавливали пассивный дренаж.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Удаление копчика было выполнено 31 пациенту, в 3 случаях произведена резекция нестабильных фрагментов копчика. Резекцию копчика осуществляли только в случае явной его неподвижности на уровне крестцово-копчикового сочленения.

В послеоперационном периоде в течение 2–3 дней пациенты получали анальгетики и антибактериальные препараты широкого спектра. Продолжительность пребывания в стационаре в среднем составила 5 дней. На всех сроках наблюдения интенсивности болевого синдрома достоверно снижались. Купирование боли отмечено в 28 (82,4%) случаях, у 6 (17,6%) пациентов зарегистрировано значимое снижение интенсивности болевого синдрома, их беспокоил лишь незначительный дискомфорт после длительного положения сидя. Индекс ВАШ значительно снизился по сравнению с предоперационным показателем ($p < 0,001$), табл. 1.

В соответствии с вербальной 5-балльной шкалой удовлетворенности 5 (14,7%) пациентов были «удовлетворены» операцией, 28 (82,4%) — «полностью удовлетворены», в одном (2,9%) случае отмечена «сомнительная удовлетворенность» хирургическим вмешательством (табл. 2).

У одной пациентки с избыточной массой тела произошло расхождение краев хирургической раны, что потребовало наложения вторичных швов. Данное осложнение не повлияло на положительную динамику интенсивности болевого синдрома, но удовлетворенность операцией была отмечена, как «сомнительная».

Всем пациентам после операции рекомендовано не сидеть в течение 3 недель, избегать напряжений и натуживаний в течение месяца. Время восстановления нормальной физической активности составило от 21 до 29 дней ($24,68 \pm 4,32$ дня). Все пациенты вернулись к прежней работе в течение 1–1,5 месяцев.

В качестве иллюстрации тактики лечения больных приводим два клинических наблюдения.

Первое клиническое наблюдение. Пациентка М., 40 лет, находилась на лечении в клинике военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в феврале 2016 г. Анамнез: в октябре 2015 г. получила травму копчика при падении на ягодичи; находилась на стационарном лечении в травматологическом отделении многопрофильной больницы по поводу закрытого оскольчатого перелома копчика, получала консервативную терапию; далее в течение 7 месяцев получала амбулаторное лечение по месту жительства (обезболивающие препараты, физиотерапевтическое лечение) без эффекта. В клинике у больной был выявлен несросшийся неосложненный оскольчатый перелом пятого крестцового (S5) позвонка, первого копчикового сегмента (Co1) с подвывихом копчика и болевым синдромом (рис. 1, 2). Индекс ВАШ — 8 баллов. В связи с длительно сохраняющимся болевым синдромом и неэффективностью консервативного лечения выполнена операция: резекция S5 позвонка, удаление копчика (рис. 3). Послеоперационное течение без осложнений. Пациентка выписана на 5-е сутки после операции. Значения индекса ВАШ составили через 1 месяц 2 балла,

Таблица 1. Значения индекса ВАШ в разные сроки после операции, балл

Table 1. Index VAS at different times after the operation, mark

Показатель	Перед операцией	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Результат через год
Медиана	6	2	1	1	1
Интервал	5–8	0–5	0–3	0–3	0–3
p			< 0,001		

Таблица 2. Результаты удовлетворенности операций (вербальная 5-балльная шкала)

Table 2. Results of satisfaction from the operation (verbal 5-point scale)

Показатель	Количество пациентов (абс.)	%
«Абсолютно не удовлетворен»	0	0
«Не удовлетворен»	0	0
«Сомнительная удовлетворенность»	1	2,9
«Удовлетворен»	5	14,7
«Полностью удовлетворен»	28	82,4
Всего	34	100,0

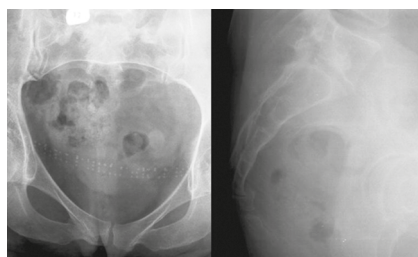


Рис. 1. Рентгенография крестца и копчика пациентки М. до операции

Fig. 1. X-ray of the sacrum and coccyx of patient M. before surgery

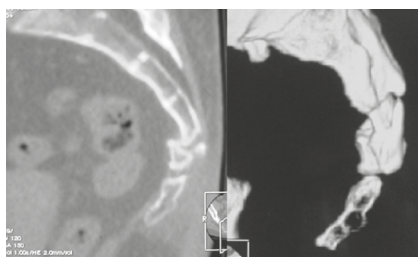


Рис. 2. Компьютерная томография крестца и копчика пациентки М. до операции

Fig. 2. CT of the sacrum and coccyx of patient M. before surgery

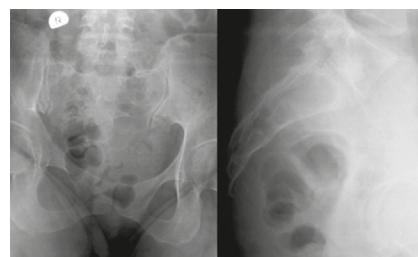


Рис. 3. Рентгенография крестца и копчика пациентки М. после операции

Fig. 3. X-ray of the sacrum and coccyx of patient M. after a surgery

в дальнейшем — 1 балл. По шкале удовлетворенности операций — «полностью удовлетворена».

Второе клиническое наблюдение. Пациентка Б., 39 лет, находилась на лечении в клинике военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в июне 2019 г. Травму копчика получила 16 месяцев назад, катаясь на «ватрушке». Получала длительное консервативное лечение по поводу кокцигодии (физиотерапия, анальгетики, блокады) с временным эффектом. По данным лучевого исследования выявлен застарелый подвывих копчика кзади и наличие костной «спикулы», спонтанный «костный блок» на уровне

крестцово-копчикового сочленения (рис. 4). При ректальном исследовании обнаружена значительная подвижность копчика, сопровождающаяся выраженной болью. В клинике больной выполнена резекция копчика, послеоперационное течение без осложнений (рис. 5–8). Пациентка выписана на 4-е сутки после операции. Индекс ВАШ через 1 месяц после операции составил 2 балла, а при дальнейшем наблюдении — 1 балл. По шкале удовлетворенности операцией — «полностью удовлетворена».

Таким образом, кокцигэктомия является эффективной методикой лечения пациентов со стойкой посттравматической кокцигодией, рефрактерной



Рис. 4. Компьютерная томография крестца и копчика пациентки Б. до операции

Fig. 4. CT of the sacrum and coccyx of patient B. before surgery

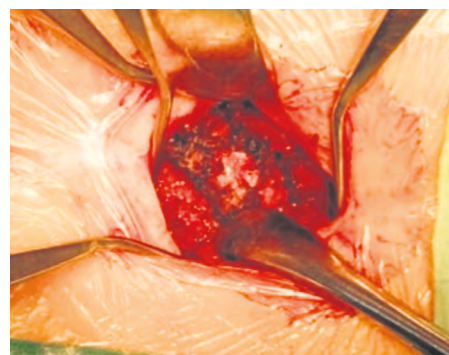
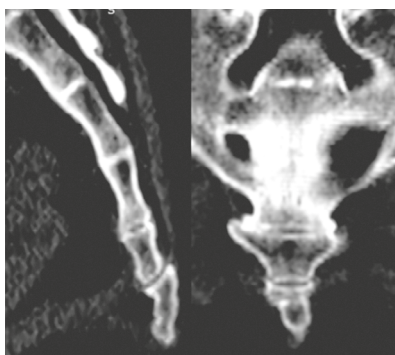


Рис. 5. Вид операционной раны пациентки Б. перед резекцией копчика

Fig. 5. Intraoperative photograph of the patient B. before resection of coccyx

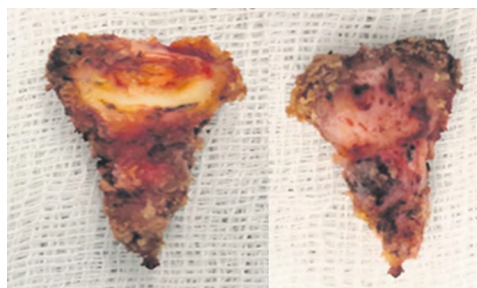


Рис. 6. Удаленные нестабильные копчиковые сегменты

Fig. 6. Unstable segment of the coccyx after a surgical resection

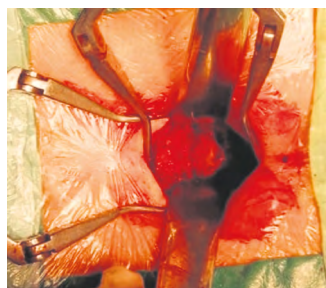


Рис. 7. Вид операционной раны пациентки Б. после резекции копчика

Fig. 7. Intraoperative photograph of the patient B. after resection of coccyx

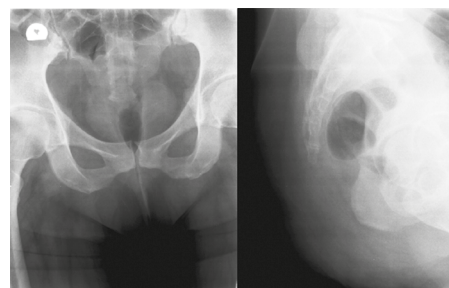


Рис. 8. Рентгенография крестца и копчика пациентки Б. после операции

Fig. 8. X-ray of the sacrum and coccyx of patient B. after a surgery

к консервативному лечению, а полученные результаты сопоставимы с данными большинства публикаций, посвященных хирургическому лечению боли в области копчика [7, 11, 16–18].

Заметим, что в историческом аспекте кокцигодии впервые описана Дж. Симпсоном в 1859 г. как боль (дискомфорт) в области копчика, усиливающаяся преимущественно в положении сидя [19]. В литературе также часто встречается термин *tailbone pain*, то есть «боль в копчике».

F. Postacchini и M. Massobrio [9] в зависимости от формы предложили выделять несколько типов копчика (рис. 9): тип I — копчик слегка выгнут вперед, вершина направлена вниз и каудально; тип II — копчик с более выраженной кривизной и обращенной кпереди вершиной; тип III — копчик с очень резким наклоном кпереди; и тип IV — копчик с подвывихом в области крестцово-копчикового сустава или на уровне копчиковых сегментов.

Авторы установили, что в популяции людей преобладают тип I (68%) и тип II (17%). В своем исследовании они также выявили, что у здоровых людей и пациентов, страдающих кокцигодией, в 83–95% случаев копчик состоял из двух или трех сегментов. Данная классификация больше применима при определении тактики лечения пациентов, страдающих идиопатической кокцигодией, поскольку травма может значительно изменить взаимоотношения сегментов копчика между собой и крестцом.

Для практикующих хирургов более актуальной является классификация J. Maigne et al. [8], в которой представлены 3 типа патологических изменений в области копчика и крестцово-копчикового сочленения. I тип — это переднее искривление более 25°. II тип — гипермобильный или, вывихнутый, копчик, а III тип — наличие копчиковой «спикулы», небольшого костного выступа (остеофита) на задней поверхности дистального отдела копчика, который может быть четко визуализирован при рентгенологическом исследовании и компьютерной томографии. При II и III типах в большинстве случаев предпочтение отдают хирургическому лечению [8]. В нашем исследовании у пациентов с посттравматической кокцигодией наиболее часто (85% наблюдений) встретился II тип копчика по J. Maigne.

На сегодняшний день частота кокцигодии не установлена. Известно, что среди пациентов, страдающих болью в нижней части спины, она выявляется менее чем в 1% случаев [20]. К факторам, связанным с увеличением риска развития кокцигодии, относят ожирение и травмы [4]. Заболевание встречается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин, преимущественно в молодом и среднем возрасте [21].

Болевой синдром при посттравматической кокцигодии большинство авторов связывают с хронической сегментарной нестабильностью копчика, раздражением

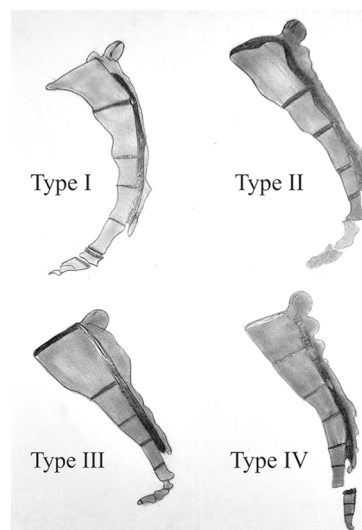


Рис. 9. Классификация типов копчика по F. Postacchini и M. Massobrio [21].

Fig. 9. Types of coccyx according to F. Postacchini and M. Massobrio [21]

прямой кишки смещенными фрагментами, организацией гематомы с включением в рубцовый процесс околокопчиковых нервных сплетений, деформирующими изменениями сочленений копчика, в том числе с формированием костных остеофитов [16, 18].

Копчиковая «спикула» (небольшой остеофит на задней поверхности копчика) считается рентгенологическим признаком, служащим дополнительным показанием к хирургическому вмешательству при стойкой кокцигодии [22].

На сегодняшний день из-за скудной освещенности в литературе ни одну из описанных методик консервативного лечения кокцигодии нельзя рекомендовать, как наиболее эффективную [1]. P.D. Howard et al. [23] в систематическом обзоре литературы за десятилетний период, с июня 2002 по июль 2012 г., обнаружили 7 работ (в том числе 2 рандомизированных исследования), в которых авторы на основании анализа значительного числа клинических случаев (260) не смогли определить однозначную тактику лечения кокцигодии и рекомендовали продолжить исследования.

S.S. Emerson et al. [5] причиной развития кокцигодии считали поясничную радикулопатию и соматическую дисфункцию поясничных и крестцовых позвонков. Хороший результат лечения авторы отметили после проведения курса эпидуральных инъекций и манипуляций с копчиком под анестезией в сочетании с остеопатической мобилизацией пояснично-крестцового отдела позвоночника. В исследовании R. Mitra [24] был произведен анализ результатов копчиковых блокад триамцинолона ацетата и 1% лидокаина (80 мг и 2 мг соответственно) под рентгеноскопическим контролем 14 пациентам. Было установлено, что после выполнения блокады только у 50% пациентов наблюдалось снижение интенсивности боли на срок до 6 месяцев.

В достаточно большом числе публикаций последнего времени показано, что хирургическое лечение является эффективным у пациентов со стойкой кокцигодинией, рефрактерной к консервативному лечению [11, 17, 18].

Считается, что первым кокцигэктомии выполнил Пети (Jean Louise Petit) в 1726 г. [7]. На сегодняшний день в литературе описаны две основные методики оперативных вмешательств при удалении копчика. Наиболее популярной из них является процедура, описанная Кей в 1937 г. [25], при которой копчик удаляется последовательно в каудальном направлении, начиная от крестцово-копчикового сочленения. R.C. Gardner [26] предложил с целью кокцигэктомии выполнять мобилизацию прямой кишки с выделением копчика, после чего его резекцию осуществлять в противоположном (каудо-краниальном) направлении (ретроградно). На сегодняшний день установлено, что при выполнении кокцигэктомии по методике Кей, частота благоприятных исходов выше [7, 17, 27].

В 2006 г. L.M. Dean et al. [28] сообщили о хороших результатах лечения кокцигодинии после перелома-вывихов копчика по методике, аналогичной вертебропластике или сакропластике. Процедура, которую авторы называли кокцигеопластикой, обеспечивает купирование болевого синдрома и заключается в введении костного цемента внутрь крестца и тела сломанного копчикового позвонка [27–29].

Альтернативой кокцигэктомии при хирургическом лечении кокцигодинии является резекция копчика.

F. Postacchini [9] не выявил разницы в исходах лечения после применения обеих методик. Тем не менее A. Antoniadis, N.H. Ulrich, H. Senyurt [16] продемонстрировали лучшие послеоперационные результаты после кокцигэктомии. A. Ramieri et al. [7], также подтвердили, что удаление копчика обладает преимуществами по сравнению с резекцией, которую следует выполнять только в исключительных случаях.

ВЫВОДЫ

1. Диагностика кокцигодинии, помимо клинического обследования, должна включать лучевые методики исследования — стандартную и динамическую рентгенографию, компьютерную томографию крестца и копчика, а также, по показаниям, магнитно-резонансную томографию.

2. Хирургическое лечение при кокцигодинии показано пациентам с выраженным болевым синдромом при гипермобильности/нестабильности или подвывихе копчика. В случаях, когда стоит выбор: выполнять полное или частичное удаление копчика, — предпочтение следует отдавать кокцигэктомии.

3. У пациентов со стойкой посттравматической кокцигодинией удаление копчика позволяет в большинстве (95%) случаев достигнуть благоприятного исхода лечения, включающего купирование болевого синдрома, удовлетворенность пациента результатом операции и его возвращение к прежней физической активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dharmshaktu G.S., Adhikari N., Singh B. Coccydynia: A lean topical review of recent updates on physical therapy and surgical treatment in the last 15 years // *J Orthop Dis Traumatol*. 2019. Vol. 2, No. 3. P. 44–48. DOI:10.4103/JODP.JODP_18_19
2. Kleimyer J.P., Wood K.B., Lønne G., et al. Surgery for Refractory Coccygodynia: Operative Versus Nonoperative Treatment // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017. Vol. 42, No. 16. P. 1214–1219. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002053
3. Galhom A., Al-Shatouri M., El-Fadl S. Evaluation and management of chronic coccygodynia: Fluoroscopic guided injection, local injection, conservative therapy and surgery in non-oncological pain // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015. Vol. 46, No. 41049–41055. DOI: 10.1016/j.ejrnm.2015.08.010
4. Lirette L.S., Chaiban G., Tolba R., Eissa H. Coccydynia: an overview of the anatomy, etiology, and treatment of coccyx pain // *Ochsner J*. 2014 Spring. Vol. 14, No. 1. P. 84–87.
5. Emerson S.S., Speece A.J., Manipulation of the coccyx with anesthesia for the management of coccydynia // *J Am Osteopath Assoc*. 2012. Vol. 112, No. 12. P. 805–807.
6. Olemoko P.L., Mulbah R. Coccygectomy for chronic, symptomatic coccygeal dislocation: case report // *East African Orthopaedic Journal*. 2017. Vol. 11, No. 2. P. 73–76.
7. Ramieri A., Domenicucci M., Cellocchio P., et al. Acute traumatic instability of the coccyx: Results in 28 consecutive coccygectomies // *Eur Spine J*. 2013. Vol. 22, No. 6. P. S939–S944. DOI: 10.1007/s00586-013-3010-3
8. Maigne J.Y., Tamalet B. Standardized radiologic protocol for the study of common coccygodynia and characteristics of the lesions observed in the sitting position. Clinical elements differentiating luxation, hypermobility, and normal mobility // *Spine*. 1996. Vol. 21, No. 22. P. 2588–2593. DOI: 10.1097/00007632-199611150-00008
9. Postacchini F., Massobrio M. Idiopathic coccygodynia: analysis of fifty-one operative cases and a radiographic study of the normal coccyx // *J Bone Joint Surg Am*. 1983. Vol. 65, No. 8. P. 1116–1124. DOI: 10.2106/00004623-198365080-00011
10. Shams A., Gamal O., Mesregah M.K. Sacrococcygeal Morphologic and Morphometric Risk Factors for Idiopathic Coccydynia: A Magnetic Resonance Imaging Study // *Global Spine J*. 2021. P. 2192568221993791. DOI: 10.1177/2192568221993791
11. Dave B.R., Bang P.B., Degulmadi D., et al. A clinical and radiological study of nontraumatic coccygodynia in Indian population // *Indian Spine J*. 2019. Vol. 2, No. 2. P. 128–133. DOI: 10.4103/isj.isj_15_18

12. Fogel G.R., Cunningham P.Y.3rd., Esses S.I. Coccygodynia: evaluation and management // *J Am Acad Orthop Surg*. 2004. Vol. 12, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.5435/00124635-200401000-00007
13. Ozkal B., Avnioglu S., Candan B. Morphometric evaluation of coccyx in patients with coccydynia and classification // *Acta Med Alanya*. 2020. Vol. 4, No. 1. P. 61–67. DOI: 10.30565/medalanya.636497
14. Gunduz O.H., Sencan S., Kenis-Coskun O. Pain relief due to transsacroccygeal ganglion impar block in chronic coccygodynia: a pilot study // *Pain Med*. 2015. Vol. 16. P. 1278–1281. DOI: 10.1111/pme.12752
15. Gonnade N, Mehta N, Khera PS, et al. Ganglion impar block in patients with chronic coccydynia // *Indian J Radiol Imaging*. 2017. Vol. 27. P. 324–328. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_294_16
16. Antoniadis A., Ulrich N.H., Senyurt H. Coccygectomy as a surgical option in the treatment of chronic traumatic coccygodynia: a single-center experience and literature review // *Asian Spine J*. 2014. Vol. 8, No. 6. P. 705–710. DOI: 10.4184/asj.2014.8.6.705
17. Sarmast A.H., Kirmani A.R., Bhat A.R. Coccygectomy for Coccygodynia: A Single Center Experience Over 5 Years // *Asian J Neurosurg*. 2018. Vol. 13, No. 2. P. 277–282. DOI: 10.4103/1793-5482.228568
18. Soliman A.Y., Abou El-Nagaa B.F. Coccygectomy for refractory coccydynia: A single-center experience // *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020. Vol. 21. P. 100735. DOI: 10.1016/j.inat.2020.100735
19. Simpson J. Clinical lectures on the diseases of women. Lecture XVII: coccydynia and diseases and deformities of the coccyx // *Med Times Gaz*. 1859. Vol. 40. P. 1–7.
20. Hofstetter C.P., Brecker C., Wang M.Y. Coccygectomy: current views and controversies // *Contemp Spine Surg*. 2015. Vol. 16. P. 1–8. DOI: 10.1097/01.CSS.0000462791.73066.41
21. Patel R., Anoop A., Peter G.W. Coccydynia // *Curr Review Musculoskel Med*. 2008. Vol. 1, No. 3–4. P. 223–226. DOI: 10.1007/s12178-008-9028-1
22. Maigne Y., Pigeau I., Roger B. Magnetic resonance imaging findings in the painful adult coccyx // *Eur Spine J*. 2012. Vol. 21, No. 10. P. 2097–2104. DOI: 10.1007/s00586-012-2202-6
23. Howard P.D., Dolan A.N., Falco A.N., et al. A comparison of conservative interventions and their effectiveness for coccydynia: A systematic review // *J Man Manip Ther*. 2013. Vol. 21. P. 213–219. DOI: 10.1179/2042618613Y.0000000040
24. Mitra R., Cheung L., Perry P. Efficacy of fluoroscopically guided steroid injections in the management of coccydynia // *Pain Physician*. 2007. Vol. 10. P. 775–778. DOI: 10.36076/ppj.2007/10/775
25. Key A. Operative treatment of coccygodynia // *J Bone Joint Surg*. 1937. Vol. 19. P. 759–764.
26. Gardner R.C. An improved technique of coccygectomy // *Clin Orthop*. 1972. Vol. 85. P. 143–145. DOI: 10.1097/00003086-197206000-00025
27. Akar E., Koban O., Öğrenci A., et al. Polymethylmetacrylate Cement Augmentation of the Coccyx (Coccygeoplasty) for Fracture: A Case Report // *Balkan Med J*. 2020. Vol. 37, No. 6. P. 348–350. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.68
28. Dean L.M., Syed M.I., Jan S.A., et al. Coccygeoplasty: Treatment for fractures of the coccyx // *J Vasc Interv Radiol*. 2006. Vol. 17. P. 909–912. DOI: 10.1097/01.RVI.0000217953.74013.87
29. Mahmood B., Pasternack J., Razi A., Saleh A. Safety and efficacy of percutaneous sacroplasty for treatment of sacral insufficiency fractures: a systematic review // *J Spine Surg*. 2019. Vol. 5. P. 365–371. DOI: 10.21037/jss.2019.06.05

REFERENCES

1. Dharmshaktu GS, Adhikari N, Singh B. Coccydynia: A lean topical review of recent updates on physical therapy and surgical treatment in the last 15 years. *J Orthop Dis Traumatol*. 2019;2(3):44–48. DOI:10.4103/JODP.JODP_18_19
2. Kleimyer JP, Wood KB, Lønne G, et al. Surgery for Refractory Coccygodynia: Operative Versus Nonoperative Treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(16):1214–1219. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002053
3. Galhom A, Al-Shatouri M, El-Fadl S. Evaluation and management of chronic coccygodynia: Fluoroscopic guided injection, local injection, conservative therapy and surgery in non-oncological pain. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015;46(4):1049–1055. DOI: 10.1016/j.ejnm.2015.08.010
4. Lirette LS, Chaiban G, Tolba R, Eissa H. Coccydynia: an overview of the anatomy, etiology, and treatment of coccyx pain. *Ochsner J*. 2014 Spring;14(1):84–87.
5. Emerson SS, Speece AJ3rd. Manipulation of the coccyx with anesthesia for the management of coccydynia. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112(12):805–807.
6. Olemoko PL, Mulbah R. Coccygectomy for chronic, symptomatic coccygeal dislocation: case report. *East African Orthopaedic Journal*. 2017;11(2):73–76.
7. Ramieri A, Domenicucci M, Cellocchio P, et al. Acute traumatic instability of the coccyx: Results in 28 consecutive coccygectomies. *Eur Spine J*. 2013;22(6):S939–S944. DOI: 10.1007/s00586-013-3010-3
8. Maigne JY, Tamalet B. Standardized radiologic protocol for the study of common coccygodynia and characteristics of the lesions observed in the sitting position. Clinical elements differentiating luxation, hypermobility, and normal mobility. *Spine*. 1996;21(22):2588–2593. DOI: 10.1097/00007632-199611150-00008
9. Postacchini F, Massobrio M. Idiopathic coccygodynia: analysis of fifty-one operative cases and a radiographic study of the normal coccyx. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(8):1116–1124. DOI: 10.2106/00004623-198365080-00011
10. Shams A, Gamal O, Mesregah MK. Sacroccygeal Morphologic and Morphometric Risk Factors for Idiopathic Coccydynia: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Global Spine J*. 2021;2192568221993791. DOI: 10.1177/2192568221993791
11. Dave BR, Bang PB, Degulmadi D, et al. A clinical and radiological study of nontraumatic coccygodynia in Indian population. *Indian Spine J*. 2019;2(2):128–133. DOI: 10.4103/isj.isj_15_18
12. Fogel GR, Cunningham PY3rd, Esses SI. Coccygodynia: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12(1):49–54. DOI: 10.5435/00124635-200401000-00007

13. Ozkal B, Avnioglu S, Candan B. Morphometric evaluation of coccyx in patients with coccydynia and classification. *Acta Med Alanya*. 2020;4(1):61–67. DOI: 10.30565/medalanya.636497
14. Gunduz OH, Sencan S, Kenis-Coskun O. Pain relief due to transsacroccygeal ganglion impar block in chronic coccygodynia: a pilot study. *Pain Med*. 2015;16:1278–1281. DOI: 10.1111/pme.12752
15. Gonnade N, Mehta N, Khera PS, et al. Ganglion impar block in patients with chronic coccydynia. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27:324–328. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_294_16
16. Antoniadis A, Ulrich NH, Senyurt H. Coccygectomy as a surgical option in the treatment of chronic traumatic coccygodynia: a single-center experience and literature review. *Asian Spine J*. 2014;8(6):705–710. DOI: 10.4184/asj.2014.8.6.705
17. Sarmast AH, Kirmani AR, Bhat AR. Coccygectomy for Coccygodynia: A Single Center Experience Over 5 Years. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(2):277–282. DOI: 10.4103/1793-5482.228568
18. Soliman AY, Abou El-Nagaa BF. Coccygectomy for refractory coccydynia: A single-center experience. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;21:100735. DOI: 10.1016/j.inat.2020.100735
19. Simpson J. Clinical lectures on the diseases of women. Lecture XVII: coccydynia and diseases and deformities of the coccyx. *Med Times Gaz*. 1859;40:1–7.
20. Hofstetter CP, Brecker C, Wang MY. Coccygectomy: current views and controversies. *Contemp Spine Surg*. 2015;16:1–8. DOI: 10.1097/01.CSS.0000462791.73066.41
21. Patel R, Anoop A, Peter GW. Coccydynia. *Curr Review Musculoskel Med*. 2008;1(3–4):223–226. DOI: 10.1007/s12178-008-9028-1
22. Maigne Y, Pigeau I, Roger B. Magnetic resonance imaging findings in the painful adult coccyx. *Eur Spine J*. 2012;21(10):2097–2104. DOI: 10.1007/s00586-012-2202-6
23. Howard PD, Dolan AN, Falco AN, et al. A comparison of conservative interventions and their effectiveness for coccydynia: A systematic review. *J Man Manip Ther*. 2013;21:213–219. DOI: 10.1179/2042618613Y.0000000040
24. Mitra R, Cheung L, Perry P. Efficacy of fluoroscopically guided steroid injections in the management of coccydynia. *Pain Physician*. 2007;10:775–778. DOI: 10.36076/ppj.2007/10/775
25. Key A. Operative treatment of coccygodynia. *J Bone Joint Surg*. 1937;19:759–764.
26. Gardner RC. An improved technique of coccygectomy. *Clin Orthop*. 1972;85:143–145. DOI: 10.1097/00003086-197206000-00025
27. Akar E, Koban O, Öğrenci A, et al. Polymethylmetacrylate Cement Augmentation of the Coccyx (Coccygeoplasty) for Fracture: A Case Report. *Balkan Med J*. 2020;37(6):348–350. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.68
28. Dean LM, Syed MI, Jan SA, et al. Coccygeoplasty: Treatment for fractures of the coccyx. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:909–912. DOI: 10.1097/01.RVI.0000217953.74013.87
29. Mahmood B, Pasternack J, Razi A, Saleh A. Safety and efficacy of percutaneous sacroplasty for treatment of sacral insufficiency fractures: a systematic review. *J Spine Surg*. 2019;5:365–371. DOI: 10.21037/jss.2019.06.05

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

***Андрей Васильевич Теремшонов**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: teremshonok@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0001-6252-0114; SPIN-код: 8354-7674

Владимир Васильевич Хоминетц, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: khominetz_62@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-9391-3316; SCOPUS: 6504618617; SPIN-код: 5174-4433

Евгений Борисович Нагорный, кандидат медицинских наук; e-mail: polartravma@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0003-2132-4429; SPIN-код: 8732-8180

Константин Алексеевич Надулич, кандидат медицинских наук; e-mail: knadulich@rambler.ru; SPIN-код: 3785-5104

Алексей Леонидович Кудяшев, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: a.kudyashev@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-8561-2289; SPIN-код: 6138-0950

Александр Александрович Стрельба, e-mail: alexstrelba@gmail.com; SPIN-код: 5911-1960

AUTORS INFO

***Andrey V. Teremshonok**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: teremshonok@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0001-6252-0114; SPIN code: 8354-7674

Vladimir V. Khominets, doctor of medical sciences, professor, e-mail: khominetz_62@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-9391-3316; SCOPUS: 6504618617; SPIN code: 5174-4433

Evgeniy B. Nagorny, candidate of medical sciences, e-mail: polartravma@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0003-2132-4429; SPIN code: 8732-8180

Konstantin A. Nadulich, candidate of medical sciences; e-mail: knadulich@rambler.ru; SPIN code: 3785-5104

Alexey L. Kudyashev, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: a.kudyashev@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-8561-2289; SPIN code: 6138-0950

Alexander A. Strelba, e-mail: alexstrelba@gmail.com; SPIN code: 5911-1960

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 613.693 612.846.22

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60341>

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ПИЛОТАЖНОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОБРАЗА ПОЛЕТА

О.В. Котов, С.Н. Синельников, И.О. Натуральников, А.В. Савин, И.А. Дробот,
Е.А. Герасименко, Е.М. Выборов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассмотрены особенности восприятия пилотажной информации при формировании образа горизонтального полета у операторов, не имеющих опыта тренажерной подготовки. Проведена оценка формирования навыков в ходе 10 полетов с помощью временных показателей и расчета обобщенной ошибки пилотирования в зависимости от поставленной задачи. Программа формирования образа деятельности разработана с применением сложной сенсомоторной реакции на 3-м этапе полета, для увеличения резервов внимания операторов. Проанализировано распределение внимания при записи координат фиксации взора в обозначенных зрительных зонах с помощью системы мобильного окулографа SMI ETG 2 WirelessAnalysPro. Установлено, что с увеличением налета увеличивается и количество фиксаций взора. Так как с каждым полетом оператор затрачивает меньше времени на восприятие и оценку пилотажной информации с конкретного прибора в результате растет скорость смены саккадических движений глаз и сокращается длительность самих фиксаций. Предложенная методика поэтапного формирования образа полета при выполнении задачи горизонтального полета показала высокую эффективность выработки моторных и сенсорных навыков. Разработка подобных модульных программ для тренировки взлета и посадки может существенно усовершенствовать принципы тренажерной подготовки. Полученные данные раскрывают особенности восприятия пилотажной информации операторами сложных эргатических систем, с перспективой увеличения надежности профессиональной деятельности молодых летчиков при переходе к реальным практическим полетам.

Ключевые слова: восприятие информации; зрительный анализатор; летчики; окулография; распределение внимания; саккада; формирование образа полета.

Как цитировать:

Котов О.В., Синельников С.Н., Натуральников И.О., Савин А.В., Дробот И.А., Герасименко Е.А., Выборов Е.М. Особенности восприятия пилотажной информации при формировании образа полета // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 171–178. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60341>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60341>

Scientific article

FEATURES OF FLIGHT INFORMATION PERCEPTION IN SHAPING THE FLIGHT CONCEPT

O.V. Kotov, S.N. Sinelnikov, I.O. Naturalnikov, A.V. Savin, I.A. Drobot, E.A. Gerasimenko,
E.M. Vyborov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study determines the peculiarities of perception of aerobatic information in shaping the horizontal flight concept for operators who do not have experience in simulator training. The skill formation assessment in 10 flights was conducted using time indicators and generalized piloting error calculation based on the task. The program of activity concept shaping is developed using complex sensorimotor reactions at the 3rd stage of flight to increase the attention reserves of operators. The distribution of attention was analyzed when recording the coordinates of eye fixation in the designated visual zones using the mobile oculography system SMI ETG 2 WirelessAnalysPro. The number of eye fixations is established to increase with increased flight experience. Over each flight, the operator spends less time on the perception and evaluation of flight information from a particular device, thus the speed of changing saccadic eye movements increases, and the duration of the fixations themselves decreases. The proposed method of step-by-step flight concept shaping during the performance of the task of the horizontal flight showed high efficiency of developing motor and sensory skills. The development of such modular programs for training take-off and landing may significantly improve the principles of simulator training. The obtained data reveal the peculiarities of aerobatic information perception by operators of complex ergatic systems, with the prospect of increasing the reliability of professional activity of young pilots in the transition to real practical flights.

Keywords: attention distribution; flight image formation; information perception; oculography; pilots; saccade; visual analyzer.

To cite this article:

Kotov OV, Sinelnikov SN, Naturalnikov IO, Savin AV, Drobot IA, Gerasimenko EA, Vyborov EM. Features of flight information perception in shaping the flight concept. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):171–178. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma60341>

Received: 08.02.2021

Accepted: 19.09.2021

Published: 22.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Образ полета является психическим отражением профессиональной деятельности летчика [1]. Целостная картина образа формируется на основе специфического сенсорного, мануального и ситуационного опыта, включая теоретические знания о механике процесса воздухоплавания, в том числе на конкретном типе летательного аппарата [2]. Выделяют три основных компонента образа полета: образ пространственного положения, приборный образ и чувство самолета. Приборный образ регулирует моторный компонент действий, обеспечивая реализацию двигательной программы на основе инструментальных данных [1]. И.Б. Качоровский приписывал приборному образу ведущую роль, определяя его как автономный приборный аналог, дающий точную количественную информацию о пространственном положении [3]. При этом зрительный анализатор является основным каналом поступления необходимой инструментальной информации для принятия решения на корректирующие управляющие воздействия в ходе полета [4, 5]. А жесткие временные рамки и отсутствие права на ошибку связывают профессионализм летчика непосредственно с умением качественно распределять внимание для поддержания высокого уровня ситуационной осведомленности. Схемы распределения и переключения внимания при пилотировании летательного аппарата индивидуальны для каждого летчика и складываются из его личного опыта [6]. В процессе обучения и увеличения налета последовательности считывания приборов могут существенно видоизменяться при выполнении одних и тех же задач. При первых полетах на авиационных тренажерах курсанты, по данным Н.А. Столярова и др., распределяют внимание хаотично и интуитивно с высокой вероятностью критических ошибок. Разработанные в конце прошлого века методики оценки резервов внимания во время тренажерной подготовки с помощью прибора «Физиолог» актуальны и сегодня, однако порядок их применения можно оптимизировать для формирования навыков пилотирования и первичного образа полета в сжатые сроки [8]. Многие авторы поднимают вопрос о заблаговременном обучении летчиков основным маршрутам считывания пилотажной информации для повышения безопасности полетов и в настоящее время есть обоснованные предложения, и даже патентованные способы формирования достоверного образа полета у пилотов гражданской авиации [3, 6, 7, 9, 10]. Но процесс восприятия информации на этапе первичного формирования образа полета остается малоизученным, а существующие схемы распределения внимания часто не универсальны и малоэффективны в отсутствие индивидуального подхода к обучению военного летчика.

Цель исследования — изучить особенности восприятия пилотажной информации операторов авиационного профиля при формировании образа полета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено при участии 20 добровольцев в возрасте от 19 до 23 лет (20 мужчин, средний возраст $21 \pm 0,9$ года), подготовленных к пилотированию авиационного тренажера только теоретически и не имеющих практического налета. Участники исследования соответствовали категории здоров, годен к военной службе. Коррекция зрения, в случае необходимости, доведена до значений $Visus = 1.0$ линзами из штатного оборудования окулографа без снижения качества научных данных.

Добровольцы выполнили 10 полетов на медицинском процедурном стенде «ПСМ-34» на базе условной кабины самолета Су-34 по разработанной методике. Полет выполнялся в простых метеоусловиях без выполнения взлета и посадки со стартовыми параметрами: скорость приборная — 750 км/ч, высота барометрическая — 1100 м, курс — 10° . Каждый полет состоял из 3 последовательных этапов: 1 — единовременное приведение значений пилотажных приборов к ранее обозначенным цифрам (скорость приборная — 700 км/ч, высота барометрическая — 1000 м, курс — $360^\circ(0^\circ)$, 2 — горизонтальный полет с сохранением достигнутых значений в течение 60 с, 3 — горизонтальный полет с теми же целевыми значениями пилотажных приборов в сочетании с выполнением методики сложной сенсомоторной реакции (ССМР) в течение 60 с на приборе «Психофизиолог-ВМ» (рис. 1). Зафиксировано время, затраченное на 1-й этап. При выполнении 2-го и 3-го этапов рассчитана обобщенная ошибка пилотирования (ООП) по методике, разработанной А.М. Войтенко и др. [8] и адаптированной нами для ПСМ-34 с учетом оценочных показателей горизонтального полета на Су-34.

Саккадические движения глаз — это средство пространственной локализации интересующего зрительного объекта, но основу глазодвигательной активности составляют зрительные фиксации, так как на саккады



Рис. 1. Сбор материала при выполнении 3-го этапа полета
Fig. 1. Collecting material during the third stage of the flight



Рис. 2. Зрительные зоны при обработке полученных данных
Fig. 2. Visual areas in the processing of the obtained data

в среднем приходится только 5% времени, а в состоянии фиксации глаза пребывают почти в 95% от всей активной деятельности [11–13]. Данные о координатах фиксаций взгляда получены с помощью мобильного окулографа SMI ETG 2 WirelessAnalysPro. Зарегистрировано общее количество фиксаций взгляда при выполнении 2-го и 3-го этапов, а также число фиксаций в каждой из обозначенных нами зон: зона 1 — дисплей с пилотажными приборами (*Ag* — авиагоризонт, *V* — указатель скорости, *H* — указатель высоты, *C* — командно-пилотажный прибор), зона 2 — сигнальное табло «Психофизиолог-ВМ», зона 3 — внекабинная обстановка (рис. 2).

Параметры фиксации взгляда обработаны при помощи программного обеспечения SMI BeGaze версии 3.0. Статистическая обработка и сбор полученных данных выполнены в программах IBM SPSS Statistics 26.0 с использованием непараметрического Т-критерия Вилкоксона и MicrosoftExcel — 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что время приведения авиационного тренажера к заданным значениям пилотажных приборов планомерно уменьшалось с увеличением налета (табл. 1).

Таблица 1. Усредненные показатели результативности на этапах полета
Table 1. Average performance indicators during flight stages

Номер полета	Этап		
	1-й	2-й	3-й
	Время, с	ООП 1	ООП 2
1	478,5 ± 148,5	1,16 ± 1,1	39,2 ± 46,2
2	336,3 ± 158,2	0,63 ± 0,5	16,6 ± 25,2
3	258,5 ± 157,1	0,40 ± 0,3	9,9 ± 10,3
4	188,8 ± 138,6	0,34 ± 0,4	8,2 ± 6,8
5	199,8 ± 140,6	0,37 ± 0,3	10,0 ± 11,2
6	199,2 ± 101,0	0,29 ± 0,2	6,9 ± 8,3
7	121,6 ± 46,6	0,29 ± 0,2	8,3 ± 8,9
8	136,3 ± 113,3	0,25 ± 0,2	8,5 ± 10,4
9	108,0 ± 54,1	0,21 ± 0,2	5,9 ± 5,4
10	99,1 ± 48,9	0,31 ± 0,3	6,0 ± 4,4

Значения ООП 1 на 2-м этапе также уменьшались, но в сравнении с ООП 2 на 3-м этапе имели меньшую чувствительность. К 6-му полету время приведения к заданным параметрам на 1-м этапе устанавливается в среднем около 199,2 с у операторов авиационного тренажера, а среднее значение ООП 2 снижается до значения 6,9. Эти результаты можно трактовать как маркер первичного формирования образа деятельности, а дальнейшее развитие показателей говорит о постепенном оттачивании навыков выполнения поставленных перед операторами задач. Исходя из этого 1-й, 6-й и 10-й полеты выбраны для сравнения и поиска статистически значимых различий в распределении зрительных фиксаций по обозначенным зонам.

Количество зрительных фиксаций при выполнении 2-го этапа полетов обнаруживает тенденцию к их увеличению преимущественно за счет повышения контроля пилотажных приборов, что, при равной продолжительности выполнения заданий, говорит о большей скорости смены саккадических движений глаз и сокращению длительности самих фиксаций (табл. 2). Это согласуется с данными, полученными А.Г. Меркуловой и С.А. Калининой,

и показывает, что с каждым полетом оператор затрачивает меньше времени на восприятие и оценку пилотажной информации с конкретного прибора [10].

Высвобождающиеся временные резервы позволяют выполнить больше саккадических циклов восприятия информации и увеличить ситуационную осведомленность [6]. К 10-му полету значимо изменяется контроль внекабинной обстановки. Операторы при улучшении навыков пилотирования начинают сопоставлять инструментальную информацию с положением летательного аппарата по внекабинным ориентирам, что насыщает образ деятельности новыми предметными и чувственными связями [14]. Относительно большое количество фиксаций взора на табло прибора «Психофизиолог-ВМ» в 1-м полете связано с ранним контролем начала 3-го этапа, но к 6-му и 10-му полетам их количество статистически значимо снижается.

Оценка распределения внимания по пилотажным приборам показывает высокую значимость авиагоризонта в успешности выполнения задачи горизонтального полета (табл. 3), что также подтверждает данные

Таблица 2. Количество зрительных фиксаций при выполнении 2-го этапа полета

Table 2. The number of visual fixations during the 2nd stage of the flight

Номер полета	Пилотажные приборы	Внекабинная обстановка	Табло прибора «Психофизиолог-ВМ»	Другие области	Итого
1	97,4 ± 40,4	6,0 ± 19,0	3,8 ± 9,4	3,3 ± 4,8	110,1 ± 40,3
6	114,2 ± 30,1*	5,3 ± 7,7	1,6 ± 4,7*	2,3 ± 4,1	123,4 ± 28,3
10	112,1 ± 31,4	9,5 ± 15,6*	2,1 ± 7,5*	2,1 ± 6,6	125,2 ± 21,3

Примечание: * — $p < 0,01$ при сравнении 1-го и 6-го, 1-го и 10-го полетов.

Таблица 3. Количество зрительных фиксаций на пилотажных приборах при выполнении 2-го этапа полета

Table 3. The number of visual fixations on the flight instruments during the second stage of the flight

Номер полета	Пилотажные приборы			
	Ag	H	V	C
1	25,4 ± 22,6	29,5 ± 20,0	13,4 ± 11,0	17,5 ± 17,4
6	38,7 ± 32,7*	21,8 ± 10,6	18,5 ± 8,3	24,1 ± 19,5
10	33,4 ± 20,8	28,1 ± 12,1	18,8 ± 11,0	22,6 ± 14,7

Примечание: * — $p < 0,01$ при сравнении 1-го и 6-го полетов.

Таблица 4. Количество зрительных фиксаций при выполнении 3-го этапа полета

Table 4. The number of visual fixations during the third stage of the flight

Номер полета	Пилотажные приборы	Внекабинная обстановка	Табло прибора «Психофизиолог-ВМ»	Другие области	Итого
1	88,7 ± 44,5	3,8 ± 10,9	27,4 ± 39,1	3,8 ± 4,0	123,6 ± 64,1
6	102,8 ± 37,2	3,2 ± 7,4	7,5 ± 13,2	0,8 ± 1,0	114,2 ± 40,3
10	107,8 ± 32,7*	8,2 ± 15,6	6,8 ± 11,1*	1,0 ± 2,3*	123,7 ± 29,7

Примечание: * — $p < 0,01$ при сравнении 1-го и 10-го полетов.

Таблица 5. Количество зрительных фиксаций на пилотажных приборах при выполнении 3-го этапа полета
Table 5. The number of visual fixations on the flight instruments during the third stage of the flight

Номер полета	Пилотажные приборы			
	<i>Ag</i>	<i>H</i>	<i>V</i>	<i>C</i>
1	31,0 ± 28,9	25,5 ± 14,3	11,5 ± 8,9	11,9 ± 14,5
6	35,0 ± 30,3	18,8 ± 12,4	15,2 ± 10,2	24,6 ± 16,3**
10	37,7 ± 22,2	24,2 ± 13,6	17,1 ± 9,3*	21,2 ± 14,4**

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении 1-го и 10-го полетов; ** — $p < 0,01$ при сравнении 1-го и 6-го, 1-го и 10-го полетов.

И.Б. Кузнецова в его изобретении [9]. Он предложил отнести показания авиагоризонта к базовым пилотажным параметрам в распределении внимания и рекомендовал каждый саккадический цикл начинать и заканчивать считыванием информации о значениях крена и тангажа. Указатели высоты, курса, приборной и вертикальной скорости отнесены к опорным пилотажным приборам, а все остальные средства индикации — к информационным.

Результаты глазодвигательной активности при выполнении 3-го этапа полетов также показывают рост количества фиксаций в зоне пилотажных приборов (табл. 4). Достоверно снижаются фиксации взора на табло психофизиолога за счет использования периферического зрения [15]. Большинство операторов перестают фокусировать внимание в зоне психофизиолога в пользу зоны пилотажных приборов. При этом скорость обработки информации при выполнении ССМР увеличивается с $1,9 \pm 0,5$ до $2,1 \pm 0,4$ бит/с к 10-му полету, а количество времени, затраченного на правильный ответ, снижается с $836,9 \pm 210,2$ до $739,8 \pm 146,6$ мс. Другие области кабины реже становятся предметом фиксации взора, так как к 10-му полету устанавливаются определенные циклические маршруты движения глаз, расстояние до необходимых объектов распределения внимания закрепляются в памяти оператора, в результате промежуточные точки фиксации используются достоверно в меньшем количестве.

При выполнении 3-го этапа полетов сохраняется приоритет показаний авиагоризонта в структуре распределения внимания, но в то же время можно отметить значимые изменения в росте количества зрительных фиксаций на приборах скорости и курса (табл. 5). Для дальнейшего повышения качества деятельности необходима корректировка управляющих воздействий на основе дополнительной информации с опорных пилотажных приборов, что происходит за счет высвобождения резервов внимания [16–18].

Предложенная методика поэтапного формирования образа полета при выполнении задачи горизонтального

полета показала высокую эффективность выработки моторных и сенсорных навыков. К концу программы операторы достигли устойчивых результатов приведения авиационного тренажера к заданному режиму движения и удержания целевых параметров. При этом средний налет составляет около 55 мин, а среднее время, затраченное на выполнение 10-го полета, составило около 3,5 мин. Контроль инструктором хода тренировочного полета и послеполетный анализ распределения внимания по записям окулографа позволит индивидуально корректировать программу подготовки летчика и прорабатывать сложные вопросы в технике пилотирования и алгоритме считывания пилотажной информации [19, 20]. Разработка подобных модульных программ для тренировки взлета и посадки может существенно усовершенствовать принципы тренажерной подготовки.

ВЫВОДЫ

1. К 10-му полету количество зрительных фиксаций увеличивается за счет сокращения их продолжительности и хаотичности в результате более эффективной оценки показаний приборов и формирования циклических маршрутов распределения внимания.

2. Показания авиагоризонта являются приоритетными в структуре распределения внимания операторов авиационного тренажера при выполнении задачи горизонтального полета, так как количество зрительных фиксаций на нем увеличивается с опытом полета.

3. Цветовая сигнализация с табло прибора «Психофизиолог-ВМ» с 6-го полета успешно воспринимается без постоянного выполнения саккадических движений глаз в сторону раздражителя, что отнимает меньше ресурсов внимания и способствует успешному выполнению главной задачи пилотирования.

4. Разработанные ранее методики оценки резервов внимания актуальны в настоящее время, однако современные возможности позволяют пересмотреть порядок их применения с повышением эффективности формирования навыков пилотирования и образа полета летчика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Завалова Н.Д., Ломов Б.Ф., Пономаренко В.А. Образ в системе психической регуляции деятельности. Москва: Наука, 1986. 176 с.
2. Дружнов И.С. Некоторые аспекты формирования образа полета в процессе летной практики // Научный вестник УИ ГА. 2017. № 9. С. 15–28.
3. Качоровский И.Б., Распределение и переключение внимания при полетах по приборам. Москва: Воениздат, 1972. 104 с.
4. Благинин А.А., Синельников С.Н., Натуральников И.О., и др. Различия в восприятии цифровой информации операторов авиационного профиля в зависимости от степени экстраверсии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 4. С. 76–81.
5. Благинин А.А., Синельников С.Н., Натуральников И.О., и др. Особенности восприятия кинестетической информации при формировании образа полета у операторов авиационного профиля с разной степенью тревожности // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2020. № 6. С. 28–34.
6. Кузнецов И.Б., Экспериментальные исследования зрительной деятельности пилота при пилотировании ВС с электронной системой отображения информации // Научный вестник МГТУ ГА. 2011. № 172. С. 122–128.
7. Столяров Н.А., Косачевский С.Г., Калинина С.А., и др. Экспериментальные исследования распределения и переключения зрительного внимания пилотов самолетов с EFIS // Научный вестник УИГА. 2016. № 8. С. 50–56.
8. Войтенко А.М., Ишутин В.Н., Францен Б.С., и др. Медицинский контроль за психофизиологическим состоянием организма курсантов и летчиков армейской авиации при тренировках на пилотажных тренажерах: методические рекомендации. Москва, 1990. 37 с.
9. Кузнецов И.Б. Патент РФ на изобретение RU 2689086 C1/ 23.05.2019. Бюл. № 2018126449. Способ формирования у пилота достоверного образа полета при пилотировании по приборам. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2689086C1> Дата обращения: 10.12.21.
10. Меркулова А.Г., Калинина С.А. Распределение зрительного внимания при подготовке пилотов-курсантов к летной деятельности // Гигиена и санитария. 2017. № 96 (8). С. 752–755.
11. Гиппенрейтер Ю.Б. Движения человеческого глаза. Москва: Изд-во МУ, 1978. 256 с.
12. Ломов Б.Ф., Вергилес Н.Ю., Митькин А.А. Движение глаз и зрительное восприятие. Москва: Наука, 1978. 278 с.
13. Ярбус А.Л. Роль движений глаз в процессе зрения. Москва: Наука, 1965. 167 с.
14. Пономаренко В.А. Психология человеческого фактора в опасной профессии. Красноярск: Поликом, 2006. 629 с.
15. Военная психофизиология: учебник в 2 т. / под ред. проф. В.Н. Сысоева. Санкт-Петербург: ВМА, 2017. 320 с.
16. Гаранин С.А. Взаимосвязь ошибок оценивания навигационных параметров полета воздушного судна с показателем безопасности // Научный вестник МГТУ ГА. 2012. № 176. С. 68–73.
17. Вдовиченко В.И. О связи точности оценивания навигационных параметров полета воздушного судна с показателем безопасности полета // Научный вестник МГТУ ГА. 2012. № 176. С. 78–83.
18. Куклев Е.А. Управление безопасностью полетов воздушных судов на основе нечетких оценок рисков возникновения нештатных условий // Научный вестник МГТУ ГА. 2016. № 226. С. 199–205.
19. Сафонов А.А., Асанов А.А., Джаксбаев В.А. Формирование готовности курсантов авиационного вуза к освоению полетных заданий на пилотаж // Известия Волгоградского государственного педагогического университета. 2018. № 4. С. 42–48.
20. Косачевский С.Г., Айдаркин Д.В., Качан Д.В. Оценка эффективности методики первоначальной профессиональной подготовки пилотов для эксплуатации самолетов с электронными системами отображения информации. Научный вестник МГТУ ГА. 2018. Т. 21. № 5. С. 8–22.

REFERENCES

1. Zavalova ND, Lomov BF, Ponomarenko VA. *Obraz v sisteme psihicheskoy regulyatsii deyatel'nosti*. Moscow: Nauka; 1986. 176 p. (In Russ.).
2. Druzhnov IS. Some aspects of mental flight model development during flight practice. *Nauchnyj vestnik UI GA*. 2017;(9):15–28. (In Russ.).
3. Kaczorowski JB. *Raspredelenie i pereklyuchenie vnimaniya pri poletah po priboram*. Moscow: Voenizdat; 1972. 104 p. (In Russ.).
4. Blaginin AA, Sinelnikov SN, Naturalnikov IO, Aghajanyan OS. Differences in the perception of digital information of aviation operators depending on the degree of extraversion. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(4):76–81. (In Russ.).
5. Blaginin AA, Sinelnikov SN, Naturalnikov IO, Savin AV, Drobot IA. Features of information perception in the kinesthetic channel upon forming of flight image for aviation profile operators with different degrees of anxiety. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2020;(6):28–34. (In Russ.). DOI: 10.24411/2686-9365-2020-00007
6. Kuznetsov IB. Experimental study of pilot's visual activity while aircraft piloting with electronic system of view. *Nauchnyj Vestnik MGTU GA*. 2011;(172):122–128. (In Russ.).
7. Stolyarov NA, Kozaczewski SG, Kalinin AS. Experimental researches of pilots' visual attention distribution and switch while operating EFIS equipped aircraft. *Nauchnyj vestnik UIGA*. 2016;(8):50–56. (In Russ.).
8. Voitenko AM, Ishchutin VN, Frantsen BS, et al. *Medicinskij kontrol' za psihofiziologicheskim sostoyaniem organizma kursantov i letchikov armejskoj aviacii pri trenirovkah na pilotazhnyh trenazherah: metodicheskie rekomendacii*. Moscow; 1990. 37 p. (In Russ.).
9. Kuznecov IB. Patent RUS № 2689086 C1/ 23.05.2019. Byul. № 2018126449. *Method of pilot formation of reliable flight pattern during instrument piloting*. (In Russ.). Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2689086C1>
10. Merkulova AG, Kalinina SA. The distribution of the visual attention in the training of student-pilots for the flight activity. *Gigiena i sanitariya*. 2017;96(8):752–755. (In Russ.).
11. Gippenreiter YuB. *Dvizheniya chelovecheskogo glaza*. Moscow: MU; 1978. 256 p. (In Russ.).
12. Lomov BF, Vergiles NYu, Mitkin AA. *Dvizhenie glaz i zritel'noe vospriyatie*. Moscow: Nauka; 1978. 278 p. (In Russ.).

13. Yarbus AL. Rol' dvizhenij glaz v processe zreniya. Moscow: Nauka; 1965. 167 p. (In Russ.).
14. Ponomarenko VA. Psihologiya chelovecheskogo faktora v opasnoj professii. Krasnoyarsk: Polikom; 2006. 629 p. (In Russ.).
15. Voennaya psihofiziologiya: uchebnik in 2t. Sysoev VN, editor. Saint Petersburg: VMA; 2017. 320 p. (In Russ.).
16. Garanin SA. Relations estimation errors of navigation parameters of the aircraft with the index of safety flights. *Nauchnyj Vestnik MGTU GA*. 2012;(176):68–73. (In Russ.).
17. Vdovichenko VI. About relationship of accuracy of the estimation navigational parameter flight air ship with safety factor of the flight. *Nauchnyj Vestnik MGTU GA*. 2012;(176):78–83. (In Russ.).
18. Kuklev EA. Flight safety control of the basis of uncertain risk evaluation with non-routine flight conditions involved. *Civil Aviation High Technologies*. 2016;(226):199–205. (In Russ.).
19. Safonov AA, Asanov AA, Dzhakhsbayev VA. Formirovanie gotovnosti kursantov aviacionnogo vuza k osvoeniju poletnyh zadaniy na pilotazh. *Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2018;(4):42–48. (In Russ.).
20. Kosachevsky SG, Aidarkin DV, Kachan DV. Evaluation of the effectiveness methods of initial pilots' professional training to operate the aircraft equipped with electronic flight instrument systems. *Civil Aviation High Technologies*. 2018;21(5):8–22. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Илья Олегович Натуральников**, помощник начальника отдела; e-mail: ilya.naturalnikov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-5627-7709; SPIN-код: 7555-0780

Олег Валериевич Котов, кандидат медицинских наук;
ORCID: 0000-0003-4784-7586; SPIN-код: 7502-4466

Сергей Николаевич Синельников, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: serg_sineln@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-5088-7146; SPIN-код: 8010-0284

Андрей Владимирович Савин, старший лаборант;
e-mail: savin2412@gmail.com; SPIN-код: 3163-6530

Иван Александрович Дробот, слушатель;
e-mail: ivan.drobot.1998@mail.ru; SPIN-код: 5698-3548

Евгений Андреевич Герасименко, слушатель;
SPIN-код: 6687-6795

Евгений Михайлович Выборов, оператор;
e-mail: vyborov.99@mail.ru; SPIN-код: 2293-2790

AUTHORS INFO

***Ilya O. Naturalnikov**, assistant head of department;
e-mail: ilya.naturalnikov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-5627-7709; SPIN code: 7555-0780

Oleg V. Kotov, candidate of medical sciences;
ORCID: 0000-0003-4784-7586; SPIN code: 7502-4466

Sergey N. Sinelnikov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: serg_sineln@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-5088-7146; SPIN code: 8010-0284

Andrey V. Savin, senior laboratory assistant;
e-mail: savin2412@gmail.com; SPIN code: 3163-6530

Ivan A. Drobot, student; e-mail: ivan.drobot.1998@mail.ru;
SPIN code: 5698-3548

Evgeny A. Gerasimenko; student; SPIN code: 6687-6795

Evgeny M. Vyborov, operator; e-mail: vyborov.99@mail.ru;
SPIN code: 2293-2790

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.214

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66467>

Научная статья

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛИПРОЛИНОВ НА ПОВЕДЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА

М.У. Сергалиева¹, А.А. Цибизова¹, Э.И. Абдулкадырова¹, Л.А. Андреева²,
М.А. Самоутруева¹, Н.Ф. Мясоедов²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Курчатовский институт — Институт молекулярной генетики, Москва, Россия

Резюме. Рассматриваются особенности поведенческих реакций и психоэмоционального статуса лабораторных животных в условиях экспериментального гипертиреоза на фоне введения пептидов глипролинового ряда (селанк и трипептид Pro-Gly-Pro). Все эксперименты проводились на белых нелинейных крысах-самцах, которые были разделены на группы по 10 особей в каждой. Первую группу составляли контрольные крысы, получавшие внутривентрально воду для инъекций в эквиваленте. Вторую группу — особи с экспериментальным гипертиреозом, смоделированным путем внутривентрального введения L-тироксина фирмы «Берлин-Хеми» (Германия) в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 21 дня. Третью и четвертую группы составляли животные с моделью гипертиреоза, получавшие внутривентрально селанк и Pro-Gly-Pro в дозе 200 мкг/кг/сут в течение 21 дня после развития модели гипертиреоза. Определение поведенческой активности лабораторных животных проводили, используя методику «Открытое поле», широко применяющуюся при анализе ориентировочно-исследовательской активности, локомоторной стереотипии и уровня эмоциональной реактивности грызунов. Уровень тревожности животных оценивали, используя методику «Приподнятый крестообразный лабиринт». Выявлено, что экспериментальный гипертиреоз, вызванный путем введения L-тироксина, сопровождается повышением уровня показателей тревожно-депрессивного состояния в поведении крыс-самцов. При изучении влияния препарата «Селанк» и его структурного аналога Pro-Gly-Pro на психоэмоциональный статус крыс-самцов, используя методики «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» позволило выявить, что в условиях экспериментального гипертиреоза отмечается восстановление ориентировочно-исследовательской двигательной активности лабораторных животных, что свидетельствует о психофизиологической активности нейропептидов глипролинового ряда.

Ключевые слова: гипертиреоз; нейропептиды; глипролины; селанк; психомодулятор; поведение; «Открытое поле»; «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Как цитировать:

Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Абдулкадырова Э.И., Андреева Л.А., Самоутруева М.А., Мясоедов Н.Ф. Изучение влияния глипролинов на поведение лабораторных животных в условиях экспериментального гипертиреоза // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 179–186. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66467>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66467>

Scientific article

THE INFLUENCE OF GLYPROLINS ON THE BEHAVIOR OF LABORATORY ANIMALS UNDER EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

M.U. Sergalieva¹, A.A. Tsibizova¹, E.I. Abdulkadyrova¹, L.A. Andreeva²,
M.A. Samotrueva¹, N.F. Myasoedov²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Kurchatov Institute — Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russia

ABSTRACT: This study aimed to determine the peculiarities of behavioral reactions and psychoemotional status of laboratory animals in experimental hyperthyroidism conditions against the background of introducing peptides of glyproline series (selank and tripeptide Pro-Gly-Pro). All experiments were conducted on white non-linear male rats, which were divided into groups consisting of 10 individuals. The first group consisted of control rats that received intraperitoneal water for injection in equi-volume. The second group consisted of individuals with experimental hyperthyroidism modeled by intragastric administration of L-thyroxine “Berlin-Chemi” (Germany) at 150 mcg/kg/day for 21 days. The third and fourth groups were animals with a hyperthyroidism model and received intraperitoneal Selank and Pro-Gly-Pro at 200 mcg/kg/day for 21 days after the hyperthyroidism model development. The behavioral activity determination of laboratory animals was conducted using the “Open Field” method, which is widely used in the analysis of approximate research activity, locomotive stereotyping, and the emotional reactivity level of rodents. The level of animal anxiety was assessed using the Raised cross-shaped maze method. The study revealed that experimental hyperthyroidism due to the introduction of L-thyroxine is accompanied by an increased level of the anxiety-depressive state in the behavior of male rats. The study on the effects of selank and its structural analog Pro-Gly-Pro on the psychoemotional status of male rats using Open Field and Raised cruciform labyrinth methods revealed that the recovery of the approximate research motor activity of laboratory animals is noted, which indicates the psychomodulatory activity of glyproline neuropeptides, in experimental hyperthyroidism conditions.

Keywords: hyperthyroidism; neuropeptides; glyprolines; selank; psychomodulator; behavior; Open Field; Raised cross-shaped maze.

To cite this article:

Sergalieva MU, Tsibizova AA, Abdulkadyrova EI, Andreeva LA, Samotrueva MA, Myasoedov NF. The influence of glyprolins on the behavior of laboratory animals under experimental hyperthyroidism. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):179–186. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66467>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день заболевания эндокринной системы представляют собой серьезную медицинскую проблему и приобретают особую значимость, связанную, в большей степени, с возникновением дисрегуляторных нарушений нейроэндокринного взаимодействия [1–3]. Известно, что существует тесная двусторонняя взаимосвязь между нервной и эндокринной системами. Установлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов приводит к нарушениям психоэмоционального состояния, проявляющимися его изменениями от психомоторного возбуждения до угнетения [4–6]. Снижение уровня тироксина способствует развитию когнитивных и диссомнических расстройств, а также ряда неврологических нарушений (вестибулоатактические, мозжечковые, полиневропатические и др.) [7–9]. Принимая во внимание роль тиреоидных гормонов в патогенезе различных патологических состояний, остро встает вопрос о необходимости поиска и изучения средств коррекции неврологических нарушений [10–12].

В настоящее время особый интерес уделяется препаратам пептидной природы, целесообразность применения которых обоснована их широким спектром фармакологической активности [13–15]. Экспериментально показано, что введение препарата нейроспецифического действия «Семакс» в условиях стресса восстанавливает психоэмоциональный статус и функции долговременной памяти крыс, повышая уровень гамма-аминомасляной кислоты в мозге, что объясняет активацию исследовательского поведения у животных в методике «Открытое поле» [16]. Показано стресспротекторное воздействие пептидов глипролинового ряда — Pro-Glu-Pro, Pro-Glu, Glu-Pro в методиках «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Норковая камера» [17]. В настоящее время идет активное исследование биологических свойств нейропептидов с доказанными психотропными эффектами, нейрохимические молекулы которых состоят из аминокислотных остатков глицина и пролина. Наиболее известным представителем данной группы является лекарственный препарат «Селанк». Данный глипролиновый нейропептид обладает ноотропным, антидепрессивным, иммунотропным и анксиолитическим свойствами [18]. Однако, несмотря на достаточное количество работ, посвященных изучению фармакологических эффектов глипролинов, остается очевидной необходимость проведения дополнительных экспериментальных исследований по изучению их влияния на нервную систему в условиях экспериментальной патологии щитовидной железы [19–21].

Цель исследования — изучить особенности поведенческих реакций и психоэмоциональный статус белых крыс в условиях экспериментального гипертиреоза, а также проанализировать особенности корректирующего действия пептидов глипролинового ряда (селанк

и трипептид Pro-Gly-Pro) на поведенческие реакции лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты проводились на белых нелинейных крысах-самцах 6–8-месячного возраста, массой тела 210–220 г в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» [22, 23]. Лабораторные животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой. Первую группу составляли контрольные крысы, получавшие внутривентрикулярно воду для инъекций в эквиваленте. Вторую группу — особи с экспериментальным гипертиреозом, смоделированным путем внутрижелудочного введения L-тироксина фирмы «Берлин-Хеми» (Германия) в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 21 дня. Третью и четвертую группы составляли животные с моделью гипертиреоза, получавшие внутривентрикулярно селанк и Pro-Gly-Pro в дозе 200 мкг/кг/сут в течение 21 дня после развития модели гипертиреоза. Препарат «Селанк» и его аналог Pro-Gly-Pro разработаны в Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Определение поведенческой активности лабораторных животных проводили, используя методику «Открытое поле», широко применяющуюся при анализе ориентировочно-исследовательской активности, локомоторной стереотипии и уровня эмоциональной реактивности грызунов. Исследование проводили в звукоизолированной комнате при дневном освещении. Продолжительность исследования составляла 3 мин. В процессе наблюдения за животными регистрировали количество пересеченных квадратов (горизонтальная двигательная активность, или локомоция), количество стоек (вертикальная двигательная активность), число заходов в центр, количество актов груминга, число заглядываний в отверстие (частота проявления норкового рефлекса), количество фекальных болюсов, фризинг.

Уровень тревожности животных оценивали, используя методику «Приподнятый крестообразный лабиринт». Крысу помещали в центр лабиринта и в течение 3 мин регистрировали количество посещений закрытых рукавов и «выглядываний» из них, время, проведенное в центре, выходы в центр, число пересечений центра лабиринта, количество стоек и актов груминга.

Полученные экспериментальные данные статистически обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3 с определением *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что экспериментальный гипертиреоз, вызванный путем введения L-тироксина в методике «Открытое поле», сопровождается повышением уровня показателей тревожно-депрессивного состояния в поведении крыс-самцов. Так, в поведении особей с гипертиреозом наблюдалось повышение горизонтальной двигательной активности на 49% ($p < 0,001$), вертикальной — на 70% ($p < 0,01$) и специфической норковой в 2,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контрольных животных (рис. 1).

Установлено, что селанк в условиях экспериментального гипертиреоза способствует снижению вертикальной двигательной активности крыс-самцов на 39% и специфической норковой — на 54% по сравнению с группой «гипертиреоз» ($p < 0,001$). Введение соединения Pro-Gly-Pro крысам с гипертиреозом привело к уменьшению вертикальной двигательной активности на 9% ($p > 0,05$) и специфической норковой — на 50% ($p < 0,001$) по отношению к животным с моделью экспериментального гипертиреоза.

Кроме того, поведение животных в условиях экспериментального гипертиреоза сопровождалось

локомоторной стереотипией и нарастанием уровня эмоциональной реактивности, что проявлялось в увеличении количества актов груминга на 41% ($p < 0,01$) и времени фризинга на 50% ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой (рис. 2).

Введение селанка крысам-самцам с моделью экспериментального гипертиреоза способствовало снижению числа груминговых реакций на 29% ($p < 0,05$) и замираний — на 94% в сравнении с группой животных с гипертиреозом ($p < 0,05$). Применение Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза сопровождалось также уменьшением количества груминговых реакций на 60% ($p < 0,01$) относительно группы особей с экспериментальным гипертиреозом. При этом в данной группе животных фризинг не наблюдался. Таким образом, применение препарата «Селанк» и его аналогичного структурного трипептида Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза приводит к восстановлению ориентировочно-исследовательской двигательной активности и показателей тревожности (число актов груминга и времени фризинга) лабораторных животных.

В методике «Приподнятый крестообразный лабиринт» у лабораторных животных в условиях

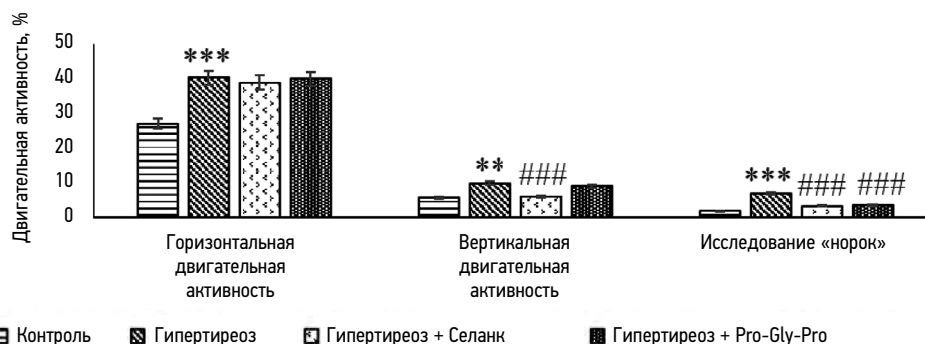


Рис. 1. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на двигательную активность крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза в методике «Открытое поле»

Здесь далее: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ в сравнении с животными с моделью гипертиреоза

Fig. 1. The effects of Selank and Pro-Gly-Pro on motor activity of male rats under experimental hyperthyroidism in the "Open Field" method Hereinafter: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ compared with controls; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ compared with animal models of hyperthyroidism

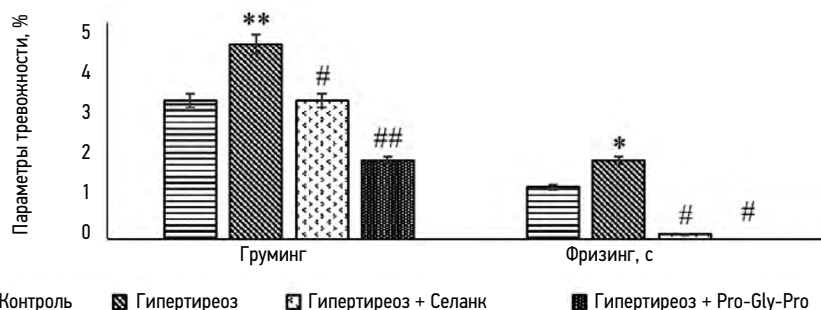


Рис. 2. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на уровень тревожности крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза в методике «Открытое поле»

Fig. 2. The effect of Selank and Pro-Gly-Pro on the anxiety level of male rats under experimental hyperthyroidism in the "Open Field" method

экспериментального гипертиреоза наблюдалось увеличение количества заходов в закрытые рукава в 2,3 раза ($p < 0,01$), переходов через центр — в 1,7 раза и выходов в центр — в 2 раза (рис. 3), а также продолжительности времени пребывания в центре лабиринта — в 2,75 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (рис. 4).

Применение селанка в условиях экспериментального гипертиреоза сопровождалось уменьшением количества заходов в закрытые рукава на 17% ($p > 0,05$), переходов через центр — на 42% относительно группы особей с гипертиреозом ($p < 0,05$). Введение Pro-Gly-Pro

крысам-самцам с моделью гипертиреоза привело к снижению числа посещений закрытых рукавов лабиринта на 42%, выходов в центр — на 35%, переходов через центр — на 44% (см. рис. 3), а также времени пребывания в центральной зоне теста — на 63% по отношению к группе с гипертиреозом ($p < 0,05$).

Кроме того у крыс-самцов с моделью гипертиреоза в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт» наблюдалось повышение числа «выглядываний» из закрытых рукавов практически в 3 раза ($p < 0,001$), количества стоек и актов груминга — в 1,5 раза по сравнению с контрольными особями ($p < 0,05$) (рис. 5, 6).

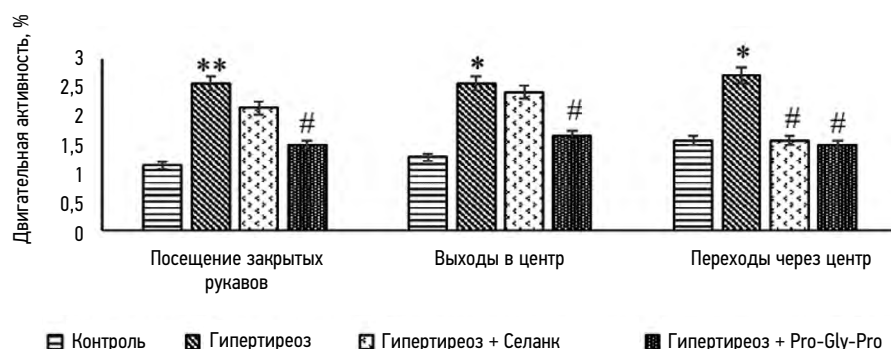


Рис. 3. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на двигательную активность крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Fig. 3. The effects of Selank and Pro-Gly-Pro on the motor activity of male rats under experimental hyperthyroidism in the "Raised cross-shaped maze" method

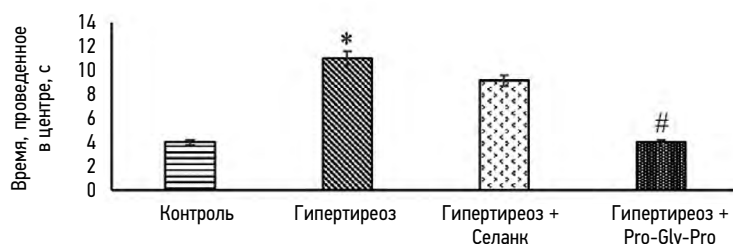


Рис. 4. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на ориентировочно-исследовательскую активность крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Fig. 4. The effects of Selank and Pro-Gly-Pro on the estimated research activity of male rats under experimental hyperthyroidism in the "Raised cross-shaped maze" method

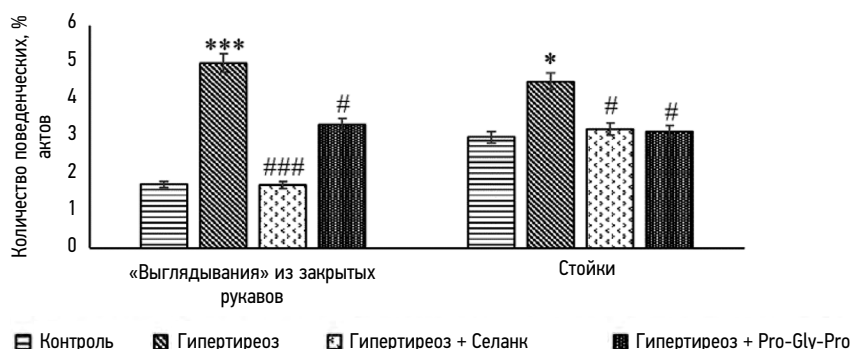


Рис. 5. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на исследовательскую активность крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Fig. 5. The effects of Selank and Pro-Gly-Pro on the research activity of male rats under experimental hyperthyroidism in the "Raised cross-shaped maze" method

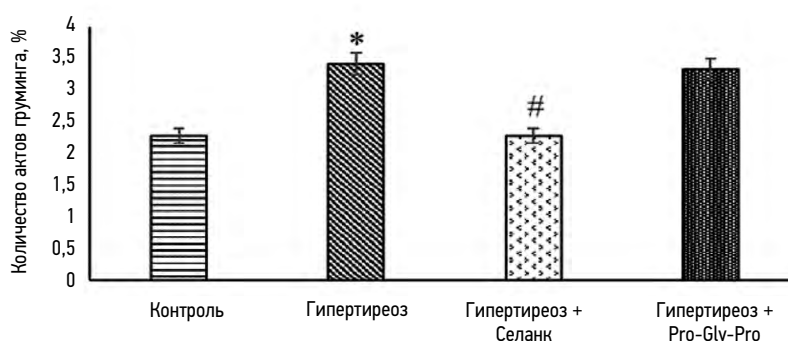


Рис. 6. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на уровень тревожности крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Fig. 6. The effects of Selang and Pro-Gly-Pro on the anxiety of male rats under experimental hyperthyroidism in the "Raised cross-shaped maze" method

Применение селанка сопровождалось снижением количества «выглядываний» из закрытых рукавов на 66% ($p < 0,001$), стоек и реакций груминга — на 28 и 33% относительно животных с моделью гипертиреоза ($p < 0,05$). Введение структурного аналога Pro-Gly-Pro крысам на фоне экспериментального гипертиреоза привело к уменьшению числа «выглядываний» из закрытых рукавов и стоек в среднем на 30% по сравнению с особями с моделью гипертиреоза ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении влияния препарата «Селанк» и его структурного аналога Pro-Gly-Pro на психоэмоциональный статус крыс-самцов при использовании методик «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» в условиях экспериментального гипертиреоза выявлено восстановление ориентировочно-исследовательской двигательной активности лабораторных животных, что свидетельствует о психомодулирующей активности нейропептидов глипролинового ряда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самотруева М.А., Сергалиева М.У., Цибизова А.А., и др. Сахарный диабет как следствие нейроиммуноэндокринных нарушений // Человек и его здоровье. 2020. № 2. С. 57–64. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/08
2. Башкина О.А., Самотруева М.А., Ажинова А.К., и др. Нейроиммуноэндокринная регуляция физиологических и патофизиологических процессов в коже // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 5. С. 807–820. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-807-820
3. Taams L.S. Neuroimmune interactions: how the nervous and immune systems influence each other // Clinical and Experimental Immunology. 2019. Vol. 197, No. 3. P. 276–277. DOI: 10.1111/cei.13355
4. Канаев Р.А., Кудайбергенова М.Э. Нейроэндокриноиммунные нарушения при заболеваниях щитовидной железы // Вестник науки и образования. 2017. Т. 1, № 5 (29). С. 99–103.
5. Salazar P., Cisternas P., Martinez M., et al. Hypothyroidism and Cognitive Disorders during Development and Adulthood: Implications in the Central Nervous System // Molecular Neurobiology. 2019. Vol. 56, № 4. P. 2952–2963. DOI: 10.1007/s12035-018-1270-y
6. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 2. С. 115–127. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115
7. Аскарьянц В.П., Ахроров Х.Х., Мустакимова Ф.А. Влияние тиреоидных гормонов на нервную систему // Medicus. 2018. № 1. С. 11–13.
8. Горобец Л.Н., Иванова Г.П., Литвинов А.В., и др. Психические расстройства при эндокринных заболеваниях // Психические расстройства в общей медицине. 2018. № 1. С. 31–36.
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями) // Consilium medicum. 2016. Т. 18, № 4. С. 57–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.4.57-61
10. Григорьева Е.А., Павлова Е.А. Депрессия и тиреотоксикоз // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 2. С. 100–107.
11. Громова Д.С. Изучение поведенческих реакций и функции памяти белых крыс при воздействии различных видов стресса и возможности их коррекции ноотропным препаратом «Семакс» // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. 2011. № 3. С. 49–52.
12. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Влияние малых доз L-тироксина на устойчивость к стрессу животных с экспериментально вызванным дефицитом симпатических нервных влияний // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2021. Т. 107, № 3. С. 352–373. DOI: 10.31857/S0869813921030067
13. Кост Н.В., Мешавкин В.К., Зозуля А.А. Нейропептиды в регуляции тревоги // Психиатрия. 2010. № 4. С. 64–75.
14. Канунникова Н.П. Нейропротекторные свойства нейропептидов // Журнал Гродненского государственного ме-

дицинского университета. 2017. Т. 15, № 5. С. 492–498. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498

15. Hallberg M. Neuropeptides: metabolism to bioactive fragments and the pharmacology of their receptors // *Medicinal Research Reviews*. 2015. Vol. 35, No. 3. P. 464–519. DOI: 10.1002/med.21323

16. Мурталиева В.Х. Семакс как корректор изменений в системе крови при экспериментальной депрессии // *Фармация*. 2018. № 5. С. 105–106.

17. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ4–10 // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 76–86. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.10

18. Slominsky P.A., Shadrina M.I., Kolomin T.A., et. al. Peptides semax and selank affect the behavior of rats with 6-OHDA induced PD-like parkinsonism // *Doklady Biological Sciences*. 2017. Vol. 474, No. 1. P. 106–109. DOI: 10.1134/S0012496617030048

19. Yu D., Zhou H., Yang Y., et. al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-

like behaviors in rats // *Hormones and Behavior*. 2015. Vol. 69. P. 106–115. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.01.003

20. Mendoza A., Hollenberg A.N. New insights into thyroid hormone action // *Pharmacology & Therapeutics*. 2017. Vol. 173. P. 135–145. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.012

21. Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury // *Pharmacology & Therapeutics*. 2018. Vol. 186. P. 176–185. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.007

22. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Москва, 2016. 6 с. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278397> Дата обращения: 10.12.21.

23. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Москва, 2014. 11 с. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200127789> Дата обращения: 10.12.21.

REFERENCES

1. Samotruueva MA, Sergalieva MU, Tsibizova AA, et al. Diabetes mellitus as a consequence of neuroimmunoendocrine disorders. *Humans and their health*. 2020;(2):57–64. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/08

2. Bashkina OA, Samotruueva MA, Azhikova AK, et al. Neuroimmunoendocrine regulation of physiological and pathophysiological processes in the skin. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019;21(5): 807–820. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-807-820

3. Taams LS. Neuroimmune interactions: how the nervous and immune systems influence each other. *Clinical and Experimental Immunology*. 2019;197(3):276–277. DOI: 10.1111/cei.13355

4. Kanaev RA, Kudaibergenova ME. Neuroendocrine immune disorders in thyroid diseases. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2017;1(5):99–103. (In Russ.)

5. Salazar P, Cisternas P, Martinez M, et al. Hypothyroidism and Cognitive Disorders during Development and Adulthood: Implications in the Central Nervous System. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(4):2952–2963. DOI: 10.1007/s12035-018-1270-y

6. Demin DB. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018;6(2):115–127. (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

7. Askaryants VP, Akhrorov KhKh, Mustakimova FA. Influence of thyroid hormones on the nervous system. *Medicus*. 2018;(1):11–13. (In Russ.).

8. Gorobets LN, Ivanova GP, Litvinov AV, et. al. Mental disorders in endocrine diseases. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2018;(1):31–36. (In Russ.).

9. Becker RA, Bykov YuV. On the role of neuroendocrine disorders in the pathogenesis of cognitive dysfunction in depressive states (literature review with comments). *Consilium medicum*. 2016;18(4):57–61. (In Russ.).

10. Grigorieva EA, Pavlova EA. Depression and thyrotoxicosis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010;20(2):100–107. (In Russ.).

11. Gromova DS. Study of behavioral reactions and memory functions of white rats under the influence of various types of

stress and the possibility of their correction with the nootropic drug "Semax". *Vestnik meditsinskogo instituta REAVIZ*. 2011;(3):49–52. (In Russ.).

12. Gusakova EA, Gorodetskaya IV. Influence of small doses of L-thyroxine on the resistance to stress of animals with experimentally induced deficiency of sympathetic nervous influences. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im IM. Sechenova*. 2021;107(3):352–373. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869813921030067

13. Kost NV, Meshavkin VK, Zozulya AA. Neuropeptides in the regulation of anxiety. *Psychiatry (Moscow)*. 2010;4(46):64–75. (In Russ.).

14. Kanunnikova NP. Neuroprotective properties of neuropeptides. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;15(5):492–498. (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498

15. Hallberg M. Neuropeptides: metabolism to bioactive fragments and the pharmacology of their receptors. *Medicinal Research Reviews*. 2015;35(3):464–519. DOI: 10.1002/med.21323

16. Muratalieva VH. Semax as a corrector of changes in the blood system in experimental depression. *Farmatsiya*. 2018;(5): 105–106. (In Russ.).

17. Strezhdova EV, Novikov VE. Pharmacodynamics and clinical use of ACTH4–10 neuropeptide. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. (In Russ.). DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.10

18. Slominsky PA, Shadrina MI, Kolomin TA, et al. Peptides semax and selank affect the behavior of rats with 6-OHDA induced PD-like parkinsonism. *Doklady Biological Sciences*. 2017;474(1): 106–109. DOI: 10.1134/S0012496617030048

19. Yu D, Zhou H, Yang Y, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Hormones and Behavior*. 2015;69:106–115. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.01.003

20. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther*. 2017;173:135–145. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.012

21. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury. *Pharmacol Ther.* 2018;186:176–185. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.007
22. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossiiskoi Federacii № 199n ot 1 aprelya 2016 g. «Ob utverjdenii Pravil laboratornoi

- praktiki». Moscow; 2016. 6 p. (In Russ.) Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278397>
23. GOST 33215-2014 "Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhivotnymi". Moscow; 2014. 11 p. (In Russ.). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/1200127789>

ОБ АВТОРАХ

***Мариям Утежановна Сергалиева**, кандидат биологических наук; e-mail: charlina_ast@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9630-2913; SPIN-код: 7976-9321.

Александра Александровна Цибизова, кандидат фармацевтических наук; e-mail: sasha3633@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9994-4751; SPIN-код: 2206-3898.

Эльвира Ильдаровна Абдулкадырова, аспирант; e-mail: elvira_abdulkadyrova@mail.ru

Людмила Александровна Андреева, руководитель сектора; e-mail: landr@img.ras.ru; ORCID: 0000-0002-3927-8590; SPIN-код: 4785-5621.

Марина Александровна Сомотруева, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ms1506@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5336-4455; SPIN-код: 5918-1341.

Николай Федорович Мясоедов, доктор химических наук, профессор; e-mail: nfm@img.ras.ru; ORCID: 0000-0003-1294-102X; SPIN-код: 1262-2698.

AUTHORS INFO

***Mariyam U. Sergalieva**, candidate of biological sciences; e-mail: charlina_ast@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9630-2913; SPIN code: 7976-9321.

Aleksandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: sasha3633@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9994-4751; SPIN code: 2206-3898.

Elvira I. Abdulkadyrova, graduate student; e-mail: elvira_abdulkadyrova@mail.ru

Lyudmila A. Andreeva, sector manager; e-mail: landr@img.ras.ru; ORCID: 0000-0002-3927-8590; SPIN code: 4785-5621.

Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ms1506@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5336-4455; SPIN code: 5918-1341.

Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor; e-mail: nfm@img.ras.ru; ORCID: 0000-0003-1294-102X; SPIN code: 1262-2698.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 663.18

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75842>

Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ МИКРОВОДОРОСЛИ *CHLORELLA VULGARIS* НА ПРИМЕРЕ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ *BACILLUS COAGULANS*

И.В. Маркин, Е.А. Журбин, П.К. Потапов, Е.С. Щелканова, А.Н. Молодченко, Н.И. Степаненко

Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

Резюме. Приведены результаты исследования стимулирующего действия экзометаболитов микроводоросли *Chlorella vulgaris* IPPAS C-2 — индольных соединений, культивируемых на модельном растворе сточных вод. В процессе очистки модельного раствора сточных вод микроводорослью *Chlorella vulgaris* получена биомасса микроводорослей с высоким содержанием липидов (до 50%), при этом остаточные концентрации поллютантов в растворе составили: катионы аммония — 1,5 мг/л, фосфат-анионы — 3,5 мг/л. Остаточная концентрация микроорганизмов в очищенном модельном образце сточных вод не превышает 0,3 млн КОЕ/мл. В растворе также обнаружены факторы роста индольной природы, которые являются внешними метаболитами микроводорослей. Для подтверждения стимулирующего действия накопленных метаболитов очищенные стоки использовались в микробиологическом синтезе молочной кислоты. Контрольным образцом выступала питательная среда на основе экстракта солодовых ростков. Концентрация глюкозы во всех образцах одинакова и составляет 140 г/л. В качестве тест-культуры использовался штамм молочнокислых бактерий *Bacillus coagulans* В-10468. Наибольшая концентрация молочнокислых бактерий (100 млн кл/мл) наблюдалась в образце, содержащем метаболиты микроводорослей. Данная концентрация в 1,7 раза выше, чем в контрольном образце. В дальнейшем скорость роста клеток *Bacillus coagulans* замедлился, так как на 3-и сутки концентрация молочной кислоты достигла предельных значений 30–50 г/л, что способствовало ингибированию роста клеток бактерий. Использование стимулятора роста на основе очищенных сточных вод микроводорослями при культивировании бактерий вида *Bacillus coagulans* В-10468 увеличивает удельную скорость накопления биомассы бактерий (0,27 сут⁻¹), что на 26% больше чем в контрольном образце; увеличивает выход молочной кислоты (120 г/л) на 25% по сравнению с традиционным стимулятором — солодовыми ростками. Получение молочной кислоты с использованием стимуляторов роста, полученных в результате очистки сточных вод микроводорослями, позволит сократить затраты на ее производство. Использование данного технологического решения предоставит возможность снизить себестоимость полимера полилактида, одного из основных материалов для аддитивных технологий.

Ключевые слова: микроводоросли; бактерии; полилактид; молочная кислота; культуральная жидкость; сточные воды; солодовые ростки; аддитивные технологии.

Как цитировать:

Маркин И.В., Журбин Е.А., Потапов П.К., Щелканова Е.С., Молодченко А.Н., Степаненко Н.И. Исследование стимулирующего эффекта экзометаболитов микроводоросли *Chlorella vulgaris* на примере молочнокислых бактерий *Bacillus coagulans* // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 187–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75842>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75842>

Scientific article

THE STIMULATING EFFECTS OF EXOMETABOLITES OF MICROALGAE *CHLORELLA VULGARIS* ON THE LACTIC ACID BACTERIA *BACILLUS COAGULANS*

I.V. Markin, E.A. Zhurbin, P.K. Potapov, E.S. Shchelkanova, A.N. Molodchenko, N.I. Stepanenko

Military Innovative Technopolis "ERA", Anapa, Russia

ABSTRACT: This study aimed to determine the stimulating effect of exometabolites of microalgae *Chlorella Vulgaris* IPPAS C-2 — indole compounds that are cultured on wastewater model solution. The purification process of a model wastewater solution with *Chlorella Vulgaris* microalgae obtained biomass of microalgae with a high lipid content (up to 50%), whereas the residual concentrations of pollutants in the solution were ammonium cations of 1.5 mg/l and phosphate anions of 3.5 mg/l. The residual concentration of microorganisms in the purified model sample of wastewater does not exceed 0.3 million CFU/ml. Growth factors of indole nature, which are external metabolites of microalgae, were also found in the solution. Purified effluents were used in the microbiological synthesis of lactic acid to confirm the stimulating effect of accumulated metabolites. The control sample was a nutrient medium based on malt germ extract. The glucose concentration in all samples is the same and is 140 g/l. A strain of lactic acid bacteria *Bacillus coagulans* B-10468 was used as a test culture. The highest concentration of lactic acid bacteria (100 million cells/ml) was observed in a sample containing microalgae metabolites. This concentration is 1.7 times higher than in the control sample. In the future, the growth rate of *Bacillus coagulans* cells slowed down since the concentration of lactic acid reached the limit values of 30–50 g/l on the 3rd day, which contributed to the bacterial cell growth inhibition. The use of a growth stimulator based on treated wastewater by microalgae in the cultivation of bacteria of the species *Bacillus coagulans* B-10468 increases the specific rate of accumulation of bacterial biomass (0.27 day^{-1}), which is 26% more than in the control sample; increases the yield of lactic acid (120 g/l) by 25% compared with the traditional stimulant — malt sprouts. The lactic acid production using growth stimulants from wastewater treatment with microalgae will reduce the cost of its production. The use of this technological solution will provide an opportunity to reduce the cost of polymer, polylactide, which is one of the main materials for additive technologies.

Keywords: microalgae; bacteria; polylactide; lactic acid; culture fluid; sewage; malt sprouts; additive technologies.

To cite this article:

Markin IV, Zhurbin EA, Potapov PK, Shchelkanova ES, Molodchenko AN, Stepanenko NI. The stimulating effects of exometabolites of microalgae *Chlorella vulgaris* on the lactic acid bacteria *Bacillus coagulans*. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):187–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75842>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время происходит прогрессивное развитие аддитивных технологий. Ведущая роль данной отрасли отведена технологии 3D-печати, которая получила широкое распространение по причине своей эффективности, высокой скорости печати и доступности. В качестве исходного материала для выполнения 3D-печати используются полимеры, различные металлы, керамика. Наибольшее распространение среди полимеров в сфере аддитивных технологий получили продукт сополимеризации трех мономеров: акрилонитрила, бутадиена и стирола (АБС-пластик) — и полилактид [1–3].

Полилактид по технологическим качествам не уступает традиционным видам пластмассы и при этом является экологически чистым материалом, который полностью разлагается при грамотном компостировании. Сырьем для производства полилактида и одновременно ограничивающим фактором его получения и использования в Российской Федерации является молочная кислота *L*-формы. Мировой рынок молочной кислоты на 2015 г. составил 354 тысячи тонн. Из них около 120 тысяч тонн приходилось на Северную Америку, 98 тысяч тонн на Европу и Ближний Восток и 106 тысяч тонн на Азиатский регион. В России по данным на 2019 год объем рынка молочной кислоты составил 5248 тонн, 99% которого является импортом из зарубежных стран. Россия в данной отрасли промышленности лишь начинает свое развитие, поэтому зависимость российского рынка от импорта не только ставит его стабильность под угрозу, но и не стимулирует развитие смежных рынков, которые потребляют молочную кислоту.

В настоящее время для промышленного производства молочной кислоты используются штаммы молочнокислых бактерий, способные синтезировать молочную кислоту *L*-формы, усваивая в процессе жизнедеятельности сбраживаемые сахара [4]. Выход молочной кислоты из сбраживаемого сахара может достигать 95%. Этот вид бактерий является факультативным анаэробом, не способен к синтезу индольных веществ, растет на культуральных средах, содержащих моно-, ди- и полисахариды.

Для синтеза молочной кислоты молочнокислые бактерии помимо источников углерода нуждаются в азоте, фосфоре, железе, цинке, марганце, кобальте и др., недостаток этих элементов в составе питательной среды значительно сказывается на процессах метаболизма клеток: дефицит азота снижает скорость размножения клеток, дефицит фосфорсодержащих соединений — к замедлению биотрансформации углеродсодержащего субстрата [5].

Одним из путей снижения стоимости производства молочной кислоты является поиск новых стимуляторов роста микроорганизмов—продуцентов молочной кислоты. Перспективным источником стимулирующих веществ, витаминов и микроэлементов для молочнокислых

бактерий может выступать культуральная жидкость, полученная при культивировании микроводоросли *C. vulgaris* на модельном растворе сточных вод. Он в своем составе содержит стимуляторы роста — вещества индольной природы, в частности индол-3-уксусную кислоту (ИУК), — аминокислоты, витамины группы В, кобальт, медь, марганец, молибден, железо, цинк, йод [6, 7]. Возможность интеграции производства молочной кислоты с технологиями по очистке сточных вод позволит снизить себестоимость молочной кислоты в результате экономии затрат на воду, энергию и компоненты питательных сред и, как следствие, увеличить объемы производства полилактида.

Цель исследования — изучение стимулирующего эффекта метаболитов микроводоросли *C. vulgaris* на кинетику накопления биомассы молочнокислых бактерий и, как следствие, целевого продукта — молочной кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве продуцента молочной кислоты использовался штамм *Bacillus coagulans* В-10468 Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (ВКПМ), источником стимулирующих веществ служил фильтрат микроводорослей вида *Chlorella vulgaris* IPPAS С-2.

В качестве основы питательной среды для роста молочнокислых бактерий использовался модельный раствор сточных вод, очищенных микроводорослями, источником стимулирующих веществ были экзометаболиты, выделяемые микроводорослями во внешнюю среду в процессе очистки, а источником углерода служила глюкоза. В качестве контроля использовалась питательная среда с использованием стерильной воды, глюкозы и экстракта солодовых ростков [9].

Процесс очистки модельного раствора сточных вод осуществлялся при следующих условиях: температура 20 °С, уровень освещенности 7 клк с фотопериодом 24 ч, аэрация газо-воздушной смесью с содержанием углекислого газа 0,03%, уровень pH 7, количество вносимого посевного материала (концентрированная суспензия микроводорослей): на каждый миллион колониеобразующих единиц микрофлоры сточных вод вносилось 2 миллиона клеток микроводорослей. Очистка модельного раствора продолжалась в течение 11 суток в зависимости от условий культивирования. Конечная концентрация ИУК составила $9,8 \times 10^{-8}$ М.

Посевной материал представлял собой суспензию клеток чистой культуры штамма *B. coagulans* ВКПМ В-10468, полученную смывом стерильной водой клеток бактерий со скошенной агаризованной среды Лурия. Формула С-моля бактериальной биомассы имеет вид: $\text{CH}_{1,58}\text{O}_{0,28}\text{N}_{0,19}$ [10], из чего было выдвинуто предположение, что соотношение С:N в питательной среде должно быть приблизительно 5:1. При проектировании состава питательных сред учитывалось, что часть углерода расходуется на построение

Таблица 1. Состав питательных сред для синтеза молочной кислоты молочнокислыми бактериями штамма *B. coagulans* ВКПМ В-10468**Table 1.** Composition of nutrient media for lactic acid synthesis by lactic acid bacteria of *B. coagulans* strain VKPM V-10468

Источник углерода	Источник стимулирующих веществ	Вода	pH
Глюкоза — 300 мл (сбраживаемые сахара, в пересчете на глюкозу — концентрация 140 г/л)	Модельный раствор сточных вод, очищен- ных штаммом <i>C. vulgaris</i> Beijer (IPPAS C-2)	Модельный раствор сточных вод, очищен- ных штаммом <i>C. vulgaris</i> Beijer (IPPAS C-2)	7
	Экстракт солодовых ростков 25% (об.)	Стерильная вода	7

клеток, а часть на биосинтез молочной кислоты, потому углерод был взят в небольшом избытке. В табл. 1 представлены варианты питательных сред, использованных для биосинтеза молочной кислоты.

Биосинтез проводился в орбитальном шейкере-инкубаторе Biosen ES-20/60 (частота 100 мин⁻¹) при следующих условиях: температура: 52°C, начальный уровень pH: 7, количество посевного материала: 20% (об.) от культуральной среды, титр посевного материала: 700–900 млн кл/мл, время культивирования: 100 ч.

Уровень pH определялся потенциометрически с использованием pH-метра «Эксперт 001» фирмы «Эко-никс» (Россия). Концентрация глюкозы и молочной кислоты в культуральной жидкости определялась с использованием анализатора Biosen C-line фирмы EKF Diagnostics (Германия). Удаление клеток микроводорослей из очищенного модельного раствора сточных вод осуществлялось с использованием центрифуги Sigma (Германия) (1500 об/мин в течение 3 мин). Определение общего микробного числа осуществлялось методом Коха.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате очистки модельного раствора сточных вод микроводорослями *C. vulgaris* IPPAS C-2 была получена биомасса микроводорослей с содержанием липидов до 50% от сухого вещества клеток и вода, содержащая катионы аммония не более 1,5 мг/л, фосфат-анионы не более 3,5 мг/л, микрофлору не более 0,3 млн КОЕ/мл, внеклеточные метаболиты микроводорослей (вещества липидной природы, вещества стимулирующего действия) [11]. Эффект гибели микрофлоры достигается за счет выделения клетками микроводорослей в процессе культивирования веществ, проявляющих антибиотические свойства. Это вещества липидной природы, содержащие ненасыщенные жирные кислоты. Такие соединения являются лабильными реакционными соединениями и под действием света, который необходим для культивирования микроводорослей, в результате свободнорадикального окисления образуют токсичные производные, угнетающие рост микрофлоры модельного раствора сточных вод. Угнетение роста микроводорослей не происходило, так как в процессе эволюции у фотосинтетиков сформировалась защитная реакция

на действие перекисей, кетонов, альдегидов, образующихся из ненасыщенных липидов под действием света и кислорода [10–13]. Клетки фотосинтетиков начинают активно синтезировать антиоксиданты (токоферолы, каротиноиды), которые реагируют с активными перекисными радикалами и позволяют клеткам микроводорослей сохранить жизнеспособность [14, 15]. Бактерии микрофлоры сточных вод в процессе жизнедеятельности не подвергаются сильному воздействию светового излучения; их антиоксидантная система менее развита, потому активные перекисные радикалы атакуют молекулы белков и нуклеиновых кислот, окисляют липиды цитоплазматической мембраны, что приводит к нарушению метаболизма и гибели бактерий, присутствующих в сточных водах.

Анализ результатов исследования (рис. 1) позволил сделать вывод, что наибольшая концентрация молочнокислых бактерий (100 млн кл/мл) была достигнута на 3-и сутки культивирования на питательной среде, в которой в качестве стимулирующих веществ использовалась культуральная жидкость микроводорослей *C. vulgaris* (очищенный модельный раствор сточных вод). Концентрация клеток в среднем в 1,7 раза выше, чем в контрольном образце, в котором в качестве источника стимулирующих веществ использовался экстракт солодовых ростков. После 3-их суток культивирования рост клеток молочнокислых бактерий замедлялся, так как к этому времени в культуральной жидкости наблюдалось значительное содержание молочной кислоты 30–50 г/л, ингибирующей рост клеток.

Максимальная концентрация целевого продукта (рис. 2) наблюдалась на 5-е сутки культивирования с фильтратом культуральной жидкости *C. vulgaris* и составила 120 г/л. В среднем при использовании в качестве источника стимулирующих веществ фильтрата культуральной жидкости микроводорослей по сравнению с контролем (солодовые ростки) концентрация молочной кислоты в культуральной жидкости возрастает на 20%. Это можно объяснить тем, что в фильтрате культуральной жидкости микроводорослей присутствуют вещества, стимулирующие рост молочнокислых бактерий (вещества индольной природы), витамины группы В — пиридоксин, тиамин, рибофлавин, которые интенсифицируют реакции синтеза белков и образование пирувата, что позволяет клеткам активнее делиться и накапливать

молочную кислоту [16]. При этом подавления роста молочнокислых бактерий из-за действия экзометаболитов микроводорослей не наблюдается, так как их культивирование происходит без светового излучения.

Анализ кинетики убыли глюкозы (рис. 3) позволяет сделать вывод, что этот углеродный субстрат усваивается клетками приблизительно с одинаковой скоростью в течение всего времени культивирования.

Данный факт объясняется тем, что глюкоза необходима как для размножения клеток и поддержания их нормальной жизнедеятельности, так и для синтеза молочной кислоты. Максимальное усвоение глюкозы наблюдалось при культивировании вида *B. coagulans*

на модельном растворе сточных вод, очищенных микроводорослями, и составляло 93% (табл. 2).

Из данных таблицы 2 видно, что использование фильтрата модельного раствора сточных вод в качестве стимулятора роста бактерий, по сравнению с контрольным образцом, приводит к увеличению удельной скорости накопления биомассы на 26%, что, в свою очередь, напрямую влияет на скорость накопления молочной кислоты, которая увеличивается на 21%. Выход молочной кислоты при использовании фильтрата составил 120 г/л, что на 25% выше результата, полученного при использовании солодовых ростков.

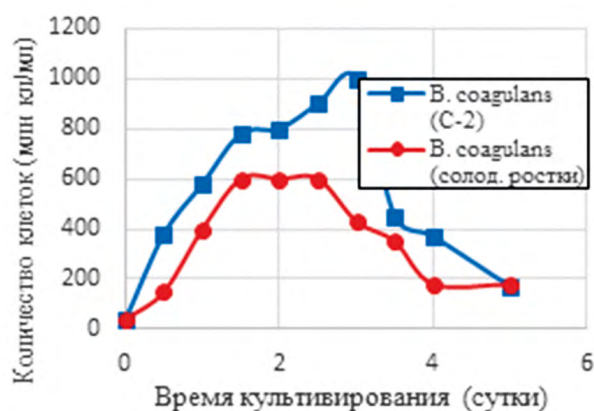


Рис. 1. Кинетика накопления биомассы
Fig. 1. Biomass accumulation kinetics



Рис. 2. Кинетика накопления молочной кислоты
Fig. 2. Lactic acid accumulation kinetics

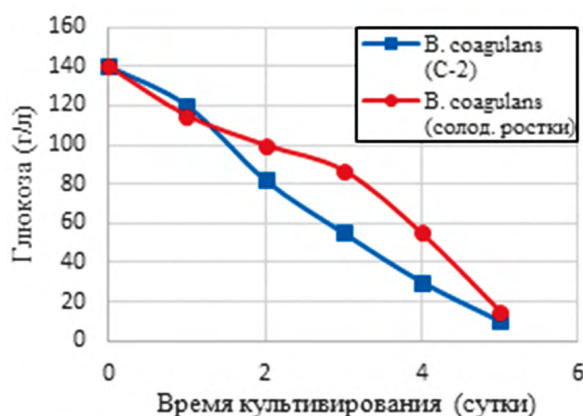


Рис. 3. Кинетика убыли углеродсодержащего субстрата
Fig. 3. Carbon substrate loss kinetics

Таблица 2. Контрольные показатели результатов культивирования молочнокислых бактерий на питательных средах с использованием модельного раствора сточных вод и солодовых ростков

Table 2. Control indicators of culturing results of lactic acid bacteria on nutrient media using the model solution of wastewater and malt sprouts

Субстрат	Скорость потребления глюкозы, г/л*сут	Скорость накопления молочной кислоты, г/л*сут	Процент конверсии глюкозы	Удельная скорость накопления биомассы, сут ⁻¹	Накопленная молочная кислота, г/л
<i>C. vulgaris</i> IPPAS C-2	26	24	92,86	0,27	120
Солодовые ростки	25	19	89,29	0,20	95

Таким образом, проведенные исследования позволяют говорить о перспективности и рентабельности использования для культивирования молочнокислых бактерий модельного раствора сточных вод, очищенного микроводорослями *C. vulgaris*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена целесообразность использования вытяжки *C. vulgaris* для выращивания молочнокислых бактерий взамен традиционно применяемым питательным средам. Показано, что использование модельного раствора муниципальных сточных вод, очищенных клетками микроводорослей *C. vulgaris* (штамм Beijer (IPPAS C-2)) в качестве питательной

среды для роста молочнокислых бактерий позволяет повысить концентрацию клеток бактерий в среднем в 1,7 раза, а концентрацию молочной кислоты в культуральной жидкости на 21% (масс.) по сравнению с контрольным образцом.

Следовательно, использование для культивирования бактерий вида *B. coagulans* модельного раствора сточных вод, очищенного микроводорослями *C. vulgaris*, позволяет сохранить жизнедеятельность микробиологических штаммов, обеспечить их нормальный рост и увеличение скорости накопления молочной кислоты. Использование стимулятора роста, описанного в исследовании, увеличит скорость накопления биомассы, позволит снизить стоимость производства молочной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang X., Jiang M., Zhou Z., et al. 3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective. *Composites Part B: Engineering*. 2017;110:442–458. DOI: 10.1016/j.compositesb.2016.11.034
2. Rose L. On the degradation of porous stainless steel in low and intermediate temperature solid oxide fuel cell support materials [dissertation]. Vancouver: University of British Columbia, 2011. 307 p. DOI: 10.14288/1.0071732
3. Galante R., Figueiredo-Pina C., Serro A. Additive manufacturing of ceramics for dental applications: A review. *Dental Materials*. 2019. Vol. 35, No. 6. P. 825–846. DOI: 10.1016/j.dental.2019.02.026
4. Ma K., Hu G., Pan L., et al. Highly efficient production of optically pure L-lactic acid from corn stover hydrolysate by thermophilic *Bacillus coagulans*. *Bioresource Technology*. 2016. Vol. 219. P. 114–122. DOI: 10.1016/j.biortech.2016.07.100
5. Zhou J., Ouyang J., Xu Q., et al. Cost-effective simultaneous saccharification and fermentation of L-lactic acid from bagasse sulfite pulp by *Bacillus coagulans* CC17. *Bioresource Technology*. 2016. Vol. 222. P. 431–438. DOI: 10.1016/j.biortech.2016.09.119
6. Беспоместных К.В., Галстян А.Г., Короткая Е.В. Исследование биохимических и морфологических свойств штаммов бактерий рода *Lactobacillus* // Техника и технология пищевых производств. 2011. Т. 3, № 2. С. 94–98.
7. Дворецкий Д.С., Темнов М.С., Маркин И.В. Оценка комплексного использования сточных вод для биосинтеза липидов и молочной кислоты // Вопросы современной науки и практики. 2017. № 3. С. 9–16.
8. Дворецкий Д.С., Зюзина О.В., Маркин И.В., и др. Совершенствование условий биосинтеза молочной кислоты лактобактериями // Вестник Казанского технологического университета. 2017. Т. 8, № 8. С. 126–130.
9. Маркин И.В., Санталов Р.Д., Бушковская А.И., и др. Культивирование микроводоросли *Chlorella vulgaris* на городских сточных водах // X Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием. Саратов. Сентябрь 28–30, 2017.
10. Baglieri A., Sidella S., Barone V., et al. Cultivating *Chlorella vulgaris* and *Scenedesmus quadricauda* microalgae to degrade inorganic compounds and pesticides in water // *Environmental Science and Pollution Research*. 2016. Vol. 23, No. 18. P. 18165–18174. DOI: 10.1007/s11356-016-6996-3
11. Amaro H.M., Guedes A.C., Malcata F.X. Antimicrobial activities of microalgae: an invited review // Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. 2011.
12. Дворецкий Д.С. Основы биоэнергетики [CD ROM]. Тамбов: Изд-во ТГТУ, 2018.
13. Гольдин Е.Б., Гольдина В.Г. Антибактериальные свойства метаболитов водорослей в модельных экспериментах // Альгология. 1999. Т. 2. С. 34.
14. Маркин И.В. Использование микроводоросли *Chlorella vulgaris* для очистки сточных вод // Всероссийский открытый конкурс студентов вузов и молодых исследователей «Взгляд молодых на проблемы региональной экономики». Тамбов. Октябрь 16–17. 2017. Режим доступа: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=499435&lang=ru> Дата обращения: 10.12.21.
15. Wang L., Chen X., Wang H., et al. *Chlorella vulgaris* cultivation in sludge extracts from 2,4,6-TCP wastewater treatment for toxicity removal and utilization // *Journal of Environmental Management*. 2017. Vol. 187. P. 146–153. DOI: 10.1016/j.jenvman.2016.11.020
16. Ghasemi Y. Antifungal and Antibacterial Activity of the Microalgae Collected from Paddy Fields of Iran: Characterization of Antimicrobial Activity of *Chroococcus disperses* // *Journal of Biological Sciences*. 2007. Vol. 7, No. 6. P. 904–910. DOI: 10.3923/jbs.2007.904.910

REFERENCES

1. Wang X, Jiang M, Zhou Z, et al. 3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective. *Composites Part B: Engineering*. 2017;110:442–458. DOI: 10.1016/j.compositesb.2016.11.034
2. Rose L. On the degradation of porous stainless steel in low and intermediate temperature solid oxide fuel cell support materials [dissertation]. Vancouver: University of British Columbia; 2011. 307 p.
3. Galante R, Figueiredo-Pina C, Serro A. Additive manufacturing of ceramics for dental applications: A review. *Dental Materials*. 2019;35(6):825–846. DOI: 10.1016/j.dental.2019.02.026
4. Ma K, Hu G, Pan L, et al. Highly efficient production of optically pure L-lactic acid from corn stover hydrolysate by thermophilic *Bacillus coagulans*. *Bioresource Technology*. 2016;219:114–122. DOI: 10.1016/j.biortech.2016.07.100
5. Zhou J, Ouyang J, Xu Q, et al. Cost-effective simultaneous saccharification and fermentation of L-lactic acid from bagasse sulfite pulp by *Bacillus coagulans* CC17. *Bioresource Technology*. 2016;222:431–438. DOI: 10.1016/j.biortech.2016.09.119
6. Bepomestnyh KV, Galstjan AG, Korotkaja EV. Issledovanie biohimicheskikh i morfologicheskikh svoystv shtammov bakterij roda *Lactobacillus*. *Tehnika i tehnologija pishhevyh proizvodstv*. 2011;3(2):94–98. (In Russ.).
7. Dvoreckij DS, Temnov MS, Markin IV. Ocenka kompleksnogo ispol'zovaniya stochnyh vod dlja biosinteza lipidov i molochnoj kisloty. *Voprosy sovremennoj nauki i praktiki*. 2017;(3):9–16. (In Russ.).
8. Dvoreckij DS, Zjuzina OV, Markin IV, et al. Sovershenstvovanie uslovij biosinteza molochnoj kisloty laktobakterijami. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*. 2017;8(8):126–130. (In Russ.).
9. Markin IV, Santalov RD, Bushkovskaja AI, et al. Kul'tivirovanie mikrovdorosli *Chlorella vulgaris* na gorodskih stochnyh vodah. In: Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija studentov, aspirantov i molodyh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem. Sep. 28–30, 2017.. (In Russ.).
10. Baglieri A, Sidella S, Barone V, et al. Cultivating *Chlorella vulgaris* and *Scenedesmus quadricauda* microalgae to degrade inorganic compounds and pesticides in water. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(18):18165–18174. DOI: 10.1007/s11356-016-6996-3
11. Amaro HM, Guedes AC, Malcata FX. Antimicrobial activities of microalgae: an invited review. In: Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. 2011.
12. Dvoreckij DS. Osnovy bioenergetiki [CD ROM]. Tambov: TGTU; 2018. (In Russ.).
13. Gol'din EB, Gol'dina VG. Antibakterial'nye svoystva metabolitov vdoroslej v model'nyh jeksperimentah. *Al'gologija*. 1999;2:34. (In Russ.).
14. Markin IV. Ispol'zovanie mikrovdorosli *Chlorella vulgaris* dlja ochistki stochnyh vod. In: Vserossijskij otkrytyj konkurs studentov vuzov i molodyh issledovatelej "Vzgljad molodyh na problemy regional'noj jekonomiki". Tambov. Oct. 16–17, 2017 (In Russ.). Available from: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=499435&lang=ru>
15. Wang L, Chen X, Wang H, et al. *Chlorella vulgaris* cultivation in sludge extracts from 2,4,6-TCP wastewater treatment for toxicity removal and utilization. *Journal of Environmental Management*. 2017;187:146–153. DOI: 10.1016/j.jenvman.2016.11.020
16. Ghasemi Y. Antifungal and Antibacterial Activity of the Microalgae Collected from Paddy Fields of Iran: Characterization of Antimicrobial Activity of *Chroococcus dispersus*. *Journal of Biological Sciences*. 2007;7(6):904–910. DOI: 10.3923/jbs.2007.904.910

ОБ АВТОРАХ

***Илья Владимирович Маркин**, кандидат технических наук; e-mail: ilya.markin.92@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838 SPIN-код: 6021-7645; Scopus Author ID: 57198886746

Евгений Александрович Журбин, кандидат медицинских наук; e-mail: zhurbn-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838; SPIN-код: 8426-1354; Scopus Author ID: 57198886746

Петр Кириллович Потапов, кандидат медицинских наук; e-mail: footballprospb@gmail.com; SPIN-код: 5979-4490

Елена Сергеевна Щелканова, кандидат биологических наук; e-mail: shchelkanova_el@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0672-8820; SPIN-код: 8396-0602; Scopus Author ID: 35280517700

AUTHORS INFO

***Ilya V. Markin**, head of research laboratory; e-mail: ilya.markin.92@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838; SPIN code: 6021-7645; Scopus Author ID: 57198886746

Evgeny A. Zhurbn, head of department; e-mail: zhurbn-90@mail.ru; ORCID iD: 0000-0002-0867-3838; SPIN код: 8426-1354; Scopus Author ID: 57198886746

Piotr K. Potapov, deputy head of department; e-mail: footballprospb@gmail.com; SPIN code: 5979-4490

Elena S. Shchelkanova, candidate of biological sciences; e-mail: shchelkanova_el@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0672-8820; SPIN-код: 8396-0602; Scopus Author ID: 35280517700

Александр Николаевич Молодченко, начальник лаборатории

Никита Ильич Степаненко, старший оператор;
e-mail: ni-stepanenko@yandex.ru

Alexander N. Molodchenko, head of the laboratory

Nikita I. Stepanenko, senior operator;
e-mail: ni-stepanenko@yandex.ru

УДК 616.8-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63800>

Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ АДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИНЫ «ТАХОКОМБ» ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ С ПРОТЕЗАМИ ТВЕРДОЙ ОБОЛОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.В. Виноградов, Д.Е. Алексеев, Д.В. Свистов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Экспериментально исследована адгезия гемостатической пластины «Тахокомб» фирмы Takeda (Япония) к протезам твердой мозговой оболочки из материалов различного происхождения для определения из какого из них исследуемые имплантаты в наибольшей мере обеспечивают фиксацию «Тахокомба» и способствуют профилактике послеоперационной ликвореи и инфекционных осложнений, являющихся следствием негерметичности субдурального пространства. Установлено, что наибольшая адгезия «Тахокомба» выявлена к протезам ксеногенного происхождения, имеющим в составе коллаген, что характеризует их как оптимальные протезы для пластики дефектов твердой мозговой оболочки с точки зрения герметизации субдурального пространства. Промежуточные значения наблюдались при исследовании протезов комбинированного происхождения, а наименьшую адгезию «Тахокомба» наблюдали по отношению к синтетическим протезам. Определенный интерес вызывают новые композитные заменители твердой мозговой оболочки (NeoDura, Medprin), созданные как микст синтетических и органических материалов. Фактура поверхности данных аналогов твердой мозговой оболочки приближается по характеристикам к коллагеновым имплантатам и схожа со структурой нативной твердой мозговой оболочки. На основании полученных данных можно говорить о приоритетном применении протезов твердой мозговой оболочки на основе коллагена животных — не только по причине высоких параметров адгезии «Тахокомба» к ним, но и в силу других качеств: резорбируемости, облегчения осаднения на поверхности материалов фибробластов реципиента.

Ключевые слова: адгезия, герметизация, послеоперационная ликворея субдуральное пространство, тахокомб, протезы ксеногенного происхождения, пластика дефектов, твердая мозговая оболочка.

Как цитировать:

Виноградов В.В., Алексеев Д.Е., Свистов Д.В. Исследование адгезивных свойств гемостатической пластины «Тахокомб» при использовании с протезами твердой оболочки головного мозга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 195–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63800>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63800>

Scientific article

THE ADHESIVE PROPERTIES OF THE “TACHOCOMB” HEMOSTATIC PLATE WITH PROSTHESES OF THE BRAIN DURA MATER

V.V. Vinogradov, D.E. Alekseev, D.V. Svistov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study experimentally investigated the adhesion of the Tachocomb hemostatic plate of Takeda (Japan) to the solid cerebral membrane prostheses from materials of various origins to determine the implants under the study that best provide tachocomb fixation and contribute to the prevention of postoperative liquorrhea and infectious complications due to subdural space leakage. The greatest adhesion of tachocomb was revealed to xenogenic prostheses with collagen in their composition, which characterizes them as optimal prostheses for plasticizing solid cerebral membrane defects from the point of view of subdural space sealing. Intermediate values were observed in the study of prostheses of combined origin, and the lowest adhesion of tachocomb was observed for synthetic prostheses. Of some interest are new composite substitutes for the hard brain (NeoDura, Medprin), created as a mix of synthetic and organic materials. The surface texture of these solid cerebral membrane analogs approaches collagen implants in characteristics and is similar to the structure of the native solid cerebral membrane. Based on the obtained data, the usage of solid braincase prostheses based on animal collagen is prioritized, not only due to the high adhesion parameters of tachocomb to them, but also due to other qualities, such as resorbability, facilitating the deposition of recipient fibroblast materials on the surface.

Keywords: adhesion; sealing; postoperative liquorrhea; subdural space; tachocomb; xenogenic prostheses; plastic defects; hard cerebral membrane.

To cite this article:

Vinogradov VV, Alekseev DE, Svistov DV. The adhesive properties of the “Tachocomb” hemostatic plate with prostheses of the brain dura mater. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):195–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63800>

Received: 20.03.2021

Accepted: 19.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

При хирургическом лечении заболеваний головного и спинного мозга в большинстве случаев возникает необходимость рассечения твердой мозговой оболочки (ТМО). Герметичное ушивание ТМО на заключительном этапе операции осложняется сморщиванием ее лоскутов, явлениями иссушения краев разреза под действием неблагоприятных факторов операционной — светового излучения операционных ламп и операционного микроскопа, недостаточной увлажненности тканей, что может приводить к формированию дефектов, для замещения которых применяются протезы синтетического и животного происхождения [1–3].

Линия операционного шва определяет качество герметизации субдурального пространства. Неверный выбор средств и способа пластики ТМО, герметизации линии шва повышает риск развития постоперационной ликвореи, которая существенно повышает риск глубокой инфекции области хирургического вмешательства [1, 4–6]. Пластина «Тахокомб» фирмы «Takeda» (Япония), известная в мире под торговым названием «TachoSil», представляет собой гемостатическую коллагеновую губку с клеевой поверхностью, является не только гемостатическим материалом [7–9], но и герметиком операционного шва ТМО [1, 4, 10].

Герметизирующий эффект «Тахокомба» основан на его способности к адгезии к поверхности сшитых лоскутов ТМО. Однако в связи с широким использованием для герметизации дефектов ТМО пластических материалов герметизирующие свойства тахокомба по линии шва ТМО — имплантат могут быть подвергнуты сомнению из-за неизученности свойств адгезии «Тахокомба» к поверхности различных имплантатов.

Цель исследования — исследовать адгезивные свойства пластины «Тахокомб» по отношению к поверхности различных протезов ТМО и оценить возможность герметизации линии шва ТМО и имплантатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использованы образцы наиболее распространенных и доступных заменителей ТМО различной природы: ксенопластические материалы — «Лиоплант» (Lyoplant) фирмы BBAun (Федеративная Республика Германия — ФРГ); «Дураджен» (DuraGen) фирмы Integra LifeSciences (Соединенные Штаты Америки — США); аллопластические — «Редюра» (ReDura) фирмы Medprin (Китайская Народная Республика — КНР); «Гор Преклюд Дюра Субститют» (Gore Preclude Dura Substitute) фирмы Gore (США); «Нейропатч» (NeuroPatch) фирмы BBAun (ФРГ), «Этисорб» (Ethisorb) фирмы Ethicon Norderstedt (ФРГ); комбинированный «Неодюра» (NeoDura) фирмы Medprin (КНР). В качестве контрольного материала использована кадаверная человеческая ТМО (табл. 1).

Исследование способности адгезии «Тахокомба» к ряду заменителей ТМО проводилось при помощи оригинальной экспериментальной установки (рис. 1), представляющей собой штатив с неподвижно закрепленным в зажиме электромотором, оборудованным редуктором, что обеспечивает вращение с заданной частотой без отклонений ускорения, связанных с показателями электрического тока. Элементы питания, представляющие собой четыре батарейки типа АА 1,5 В, соединенные в единый кейс, укреплены на платформе штатива; там же расположен элемент управления, представленный малым

Таблица 1. Исследуемые материалы для пластики дефектов ТМО

Table 1. Investigational materials for plastics of braincase defects

Материал	Производитель	Химический состав волокон	Резорбируемость	Поверхность имплантата
Трупная ТМО	Кадаверный материал	Коллаген	Резорбируемый	Относительная гладкая (естественная)
Lyoplant	BBAun, ФРГ	Коллаген (бычий перикард)	Резорбируемый	Относительная гладкая (естественная)
DuraGen	Integra Lifescientists Corporation, США	Коллаген (бычий)	Резорбируемый	Гладкая
Gore Preclude Dura Substitute	Gore, США	Политетрафторэтилен	Нерезорбируемый	Гладкая
NeuroPatch	BBAun, ФРГ	Полиэфируретан	Нерезорбируемый	Гладкая
ReDura	Medprin, КНР	Поли-Л-молочная кислота (полилактид)	Резорбируемый	Гладкая
Ethisorb	Ethicon, Norderstedt, ФРГ	Полиглактин 910/Полидиоксанон	Резорбируемый	Фактурная
NeoDura	Medprin, ФРГ	Композит (поли-Л-молочная кислота и желатин)	Резорбируемый	Гладкая

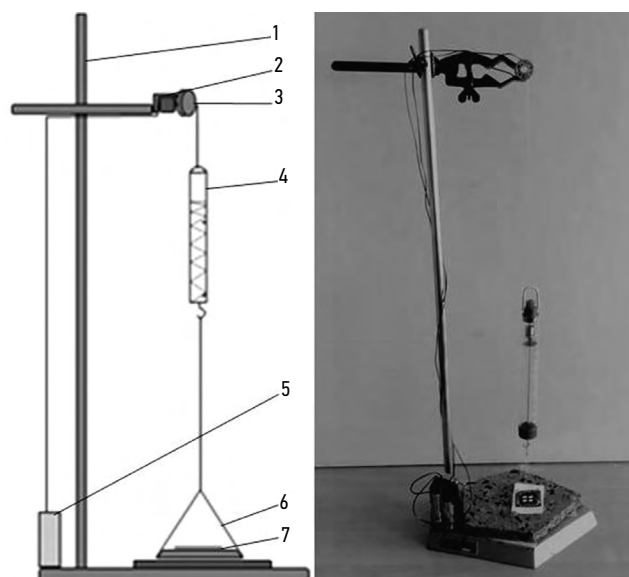


Рис. 1. Схема экспериментальной установки: 1 — штатив, 2 — электромотор с редуктором; 3 — блок (ролик); 4 — пружинный динамометр; 5 — тумблер; 6 — «корзинка»; 7 — пластинка «Тахокомба» 1×1 см

Fig. 1. The scheme of the experimental device: 1 — tripod, 2 — electric motor with reduction gear; 3 — block (roller); 4 — spring dynamometer; 5 — toggle switch; 6 — “basket”; and 7 — tachocomb plate 1×1 cm

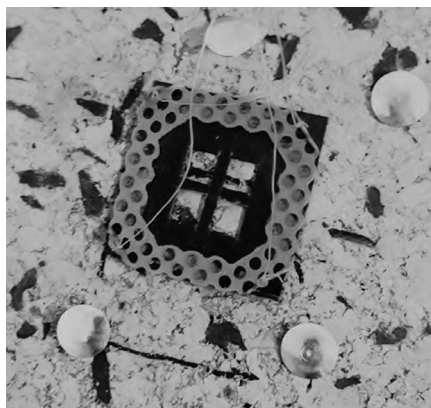


Рис. 2. Внешний вид платформы с контактными окнами

Fig. 2. The appearance of the contact platform with contact windows

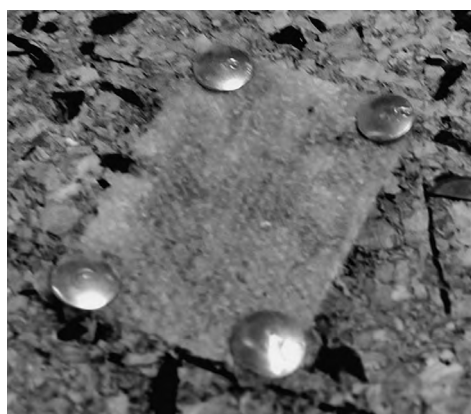


Рис. 3. Протез ТМО, закрепленный на пробковой платформе

Fig. 3. A dural prosthesis that is fixed on a cork platform

тумблером. За редуктором, на выступающей части осевого вала электромотора установлен блок по типу ролика, непосредственно на котором укреплена нерастяжимая полифиламентная нить, к другому концу которой прикреплен физический пружинный динамометр растяжения с градуированной шкалой, позволяющей оценивать силовые показатели количественно до 0,01 Н приложенной силы для растяжения пружины, расположенной в динамометре. С рабочим крючком пружины динамометра взаимодействует «корзинка», непосредственно несущая фрагмент коллагеновой пленки «Тахокомб».

Конструктивным решением устройства является наличие окна контакта с материалом, которое разделено тонкой крестообразной перегородкой из целлулоидной пленки на четыре открытых участка, площади которых равны 25 мм². Таким образом, суммарная площадь контакта исследуемых протезов ТМО с клеевой поверхностью пластины Тахокомба составляла 1 см². Крестообразная перегородка служила дополнительной опорой для центральной части пластины Тахокомба, что препятствовало проваливанию клеевой пластины в контактное окно (рис. 2).

При проведении эксперимента на пробковой подставке закрепляли фрагмент исследуемого протеза ТМО (рис. 3), на который опускали «корзинку»; сверху накладывали смоченный в физиологическом растворе фрагмент тахокомба таким образом, чтобы им полностью накрывались контактные промежутки (рис. 4). После прижатия марлевым тампоном в течение 5 мин, необходимых (в соответствии с инструкцией производителя) для осуществления фиксации, включали электромотор с видеофиксацией показаний динамометра смартфоном и зрительным контролем. Далее проводили равномерное по скорости увеличение усилия и регистрацию его значения в момент отрыва коллагеновой пластины от пластического материала.

Полученные показатели динамометра характеризовали силу адгезии «Тахокомба» к исследуемым материалам. Эти данные фиксировали в сводной таблице для дальнейшей статистической обработки и сравнительного анализа. Для каждого исследуемого материала выполнено двадцатикратное измерение степени адгезии. Таким образом, было сформировано 8 групп (в зависимости от исследуемого материала) по 20 измерений в каждой.

Сбор и статистическая обработка полученных результатов выполнялись с помощью программных пакетов Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения, помимо визуального анализа гистограмм, использовались методы Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса на нормальность и *W*-проба Шапиро — Уилка. Для оценки влияния вида материала для пластики дефектов ТМО на дисперсию показателя степени адгезии Тахокомба использовался *H*-критерий Краскала — Уоллиса и дальнейшее попарное сравнение групп с помощью *U*-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что сила, необходимая для отрыва фрагмента «Тахокомба» с площадью контакта 1 см^2 в группах дуральных протезов различного происхождения отличается от значений, характерных для нативной (кадаверной) ТМО. Выявлено, что «Тахокомб» обладает лучшими адгезивными свойствами по отношению к протезам ТМО биологического происхождения с относительно гладкой поверхностью (Lyoplant). В то же время коллагеновый матрикс DuraGen имел такие же низкие показатели адгезии, как и большинство синтетических имплантатов, вероятно, за счет абсолютно гладкой поверхности. Большинство синтетических имплантатов с гладкой поверхностью не обеспечивали сильной адгезии «Тахокомба», в отличие от полностью синтетического Ethisorb, имеющего ярко выраженную фактурную поверхность, напоминающую рога. Наконец, промежуточные показатели адгезии оказались характерны для нового комбинированного имплантата, состоящего из синтетической основы с добавлением коллагена. Таким образом, близкий к биологическому прототипу (нативной ТМО) состав (присутствие коллагена) и свойства поверхности имплантата определяли его способность хорошо склеиваться с поверхностью протеза (табл. 2).



Рис. 4. Установка в сборе перед началом эксперимента
Fig. 4. Assembled device before starting the experiment

Таблица 2. Сила адгезии тахокомба к протезам ТМО

Table 2. Strength of the adhesion of the Tachocomb to the dural prosthesis

Измерение	Группная ТМО	Сила адгезии, необходимая для отрыва пластины тахокомба с площадью контакта 1 см^2 от исследуемого материала, мН						
		«Лиоплант»	«Дураджен»	«Гор Преклюд»	«Нейропатч»	«Редура»	«Этисорб»	«Неодура»
1	26	27	22	22	23	19	25	25
2	21	28	22	21	18	22	26	23
3	24	27	23	24	19	21	23	21
4	25	26	24	21	21	18	21	23
5	22	25	22	19	23	21	24	23
6	26	23	19	20	20	22	25	25
7	27	27	21	22	18	18	22	22
8	25	29	22	18	21	20	25	26
9	29	27	24	21	20	19	26	21
10	23	26	23	20	19	21	24	21
11	23	23	22	20	23	19	24	22
12	24	26	19	22	19	22	27	24
13	26	25	21	21	24	17	25	25
14	25	22	24	24	25	20	23	23
15	25	27	23	23	23	18	27	18
16	21	28	22	22	24	20	27	22
17	28	25	21	20	21	20	25	25
18	24	25	25	19	19	22	27	24
19	26	24	23	21	20	22	26	25
20	27	22	21	22	22	23	28	23
Медиана (Q25–Q75)	25 (23,5–26)	26 (24,5–27)	22 (21–23)	21 (20–22)	21 (19–23)	20 (19–22)	25 (24–26,5)	23 (22–25)

Статистическая значимость различий между исследуемыми образцами различных материалов по *U*-критерию Манна — Уитни представлена в табл. 3.

Для удобства визуальной оценки средних значений и вариабельности показателей адгезии «Тахокомба» к поверхностям исследованных материалов была построена гистограмма (рис. 5). Из рис. 5 видно, что полученные результаты адгезии к исследуемым протезам ТМО не выявляют статистически значимых отклонений от показателей нативной (кадаверной) ТМО.

Полученные данные позволили установить, что «Тахокомб» обладает лучшими адгезивными свойствами по отношению к протезам ТМО биологического происхождения с относительно гладкой поверхностью (Lyoplant). В то же время коллагеновый матрикс DuraGen имел такие же низкие показатели адгезии, как и большинство синтетических имплантатов, вероятно, за счет абсолютно гладкой поверхности. Большинство синтетических имплантатов с гладкой поверхностью не обеспечивали сильной адгезии тахокомба, в отличие от полностью синтетического Ethisorb, имеющего ярко выраженную

фактурную поверхность, напоминающую рогажу. Наконец, промежуточные показатели адгезии оказались характерны для нового комбинированного имплантата, состоящего из синтетической основы с добавлением коллагена. Таким образом, близкий к биологическому прототипу (нативной ТМО) состав (присутствие коллагена) и свойства поверхности имплантата определяли его способность хорошо склеиваться с поверхностью протеза.

Результаты исследования фиксации герметизирующего препарата «Тахокомб» (Takeda) к поверхности человеческой трупной ТМО и различным официальным протезам указывают на его достаточно хорошие адгезивные свойства. Отличия в силе адгезии к нативной ТМО и наиболее инертному материалу (Gore Preclude) не превышают 20%. Это позволяет утверждать, что герметизация шва ТМО с имплантатами любой природы путем аппликации «Тахокомба» возможна, она достаточно эффективна и потенциально обеспечивает предупреждение эксфузии ликвора через линию шва [1, 4, 5].

Материалы, изготовленные из синтетических материалов (Gore Preclude Dura Substitute, Gore; Neuropatch, BBraun; ReDura, Medprin) [2, 5, 11], характеризуются низким уровнем адгезии «Тахокомба» к ним, что может указывать на более высокие риски развития послеоперационной ликвореи [1, 4–6]. Одной из причин данного явления можно считать состояние поверхности протеза. Малая фактурность поверхности реализует собой меньшую площадь соприкосновения герметизирующего агента с указанными протезами ТМО, что непосредственно влияет на параметры адгезии, косвенно — на герметичность шва ТМО. Дополнительным фактором риска ликвореи при использовании нерезорбируемых материалов может являться их структура, которая не способствует или препятствует миграции, фиксации и пролиферации фибробластов пациента [8], что приводит к увеличению сроков формирования рубца в области шва, а зачастую инкапсуляции протеза.

Аналог ТМО биологического происхождения, изготовленный из перикарда крупного рогатого скота (Lyoplant, BBraun) [1, 10, 12] показал наилучшие адгезивные свойства,

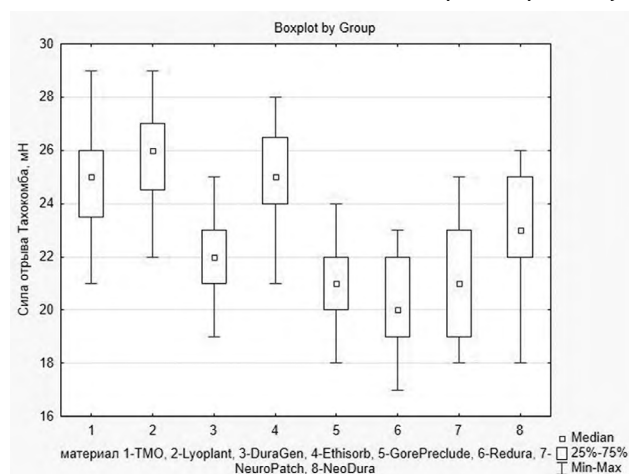


Рис. 5. Средние значения и вариабельности показателей адгезии «Тахокомба» к поверхностям исследованных материалов
Fig. 5. Average values and variability of the Tachocomb adhesion to the surfaces of the studied materials

Таблица 3. Значение уровня статистической значимости (*p*) различий при попарном сравнении различных материалов
Table 3. Value of the statistical significance (*p*) of differences in the pairwise comparison of different materials

Материалы	Трупная ТМО	Lyoplant	DuraGen	Ethisorb	Gore Preclude	ReDura	NeuroPatch	NeoDura
Трупная ТМО	–	1,000000	0,040198	1,000000	0,000143	0,000001	0,000330	1,000000
Lyoplant	1,000000	–	0,001777	1,000000	0,000002	0,000000	0,000006	0,148447
DuraGen	0,040198	0,001777	–	0,014724	1,000000	0,630801	1,000000	1,000000
Ethisorb	1,000000	1,000000	0,014724	–	0,000036	0,000000	0,000088	0,674433
Gore Preclude	0,000143	0,000002	1,000000	0,000036	–	1,000000	1,000000	0,272615
ReDura	0,000001	0,000000	0,630801	0,000000	1,000000	–	1,000000	0,013383
NeuroPatch	0,000330	0,000006	1,000000	0,000088	1,000000	1,000000	–	0,451720
NeoDura	1,000000	0,148447	1,000000	0,674433	0,272615	0,013383	0,451720	–

несколько превышающие человеческую ТМО, наиболее вероятно из-за сочетания оптимального состава (чистый коллаген) и наиболее близкая к ТМО фактура поверхности, определенная как «относительно гладкая». В то же время полностью коллагеновый имплантат из чистого коллагена DuraGen (Integra LifeSciences), несмотря на аналогичный состав обеспечил силу адгезии на 12% меньше, чем нативная ТМО, наиболее вероятно, из-за гладкой поверхности препарата, достоверно не отличавшуюся от синтетических протезов. Ранее нами [8] при изучении структуры и фактуры поверхностей данных материалов с помощью методов сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) были выявлены общая неровность рельефа и волокнистое строение, что обуславливает большую схожесть с ультраструктурой человеческой ТМО. На основании этого можно предположить, что повышение силы адгезии связано с увеличением площади контакта и контактирующих поверхностей «Тахокомба» и протезов ТМО.

Дополнительным фактором герметичности как линии шва, так и области пластики дефекта ТМО является возможность удержания порами протезов некоторых объемов тканевой жидкости и клеточных элементов, что может препятствовать свободной эксфузии цереброспинальной жидкости. Между волокнами материала в последующем проникают и закрепляются фибробласты пациента, чем объясняется образование собственной соединительнотканной пластинки на месте замещенного дефекта ТМО [2, 3, 13].

Определенный интерес вызывают новые композитные заменители ТМО (NeoDura, Medprin), созданные как микст синтетических и органических материалов. Фактура поверхности данных аналогов ТМО приближается по характеристикам к коллагеновым имплантатам, и схожа со структурой нативной ТМО [8].

На основании полученных данных можно говорить о приоритетном применении протезов ТМО на основе коллагена животных — не только по причине высоких параметров адгезии «Тахокомба» к ним, но и в силу других качеств: резорбируемости, облегчения осаджения на поверхности материалов фибробластов реципиента [2, 3, 13].

ВЫВОДЫ

1. Прочность фиксации коллагеновой пластины с клеевой поверхностью «Тахокомба» к поверхности человеческой трупной ТМО свидетельствуют о его высоких адгезивных свойствах.

2. Коллагеновые и комбинированные протезы ТМО, по сравнению с синтетическими, обладают лучшими адгезивными свойствами с «Тахокомбом».

3. Оптимальным материалом для пластического замещения дефектов ТМО являются ксеногенные материалы, включающие в свой состав коллаген и имеющие фактурную поверхность, аналогичную нативной ТМО или выраженную в большей степени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Д.Е., Алексеев Е.Д., Свистов Д.В. Сравнительный анализ способов пластики твердой мозговой оболочки при открытых операциях на головном мозге для профилактики послеоперационной ликвореи // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 1. С. 45–49. DOI: 10.17816/kmj1454
2. Riley E.T. Comment on arachnoid and dura mater lesions // Regional Anesthesia Pain Medicine. 2018. Vol. 43, No. 3. P. 323–332. DOI: 10.1097/aap.0000000000000753
3. Odar J., Sepehrnia A., Schachtel R. Methods for repairing and regenerating human dura mater. United States Patent US 8834864B2.b. 2014 Sep. 16.
4. Шиманский В.Н., Пошатаев В.К., Одаманов Д.А. Методика применения материала Тахокомб для пластики твердой мозговой оболочки в хирургии опухолей задней черепной ямки // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80, № 5. С. 85–89. DOI: 10.17116/neiro201680585-89
5. Мустафаев Б.С., Мустафаева А.С. Посттравматическая ликворея: диагностика и хирургическое лечение // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2017. № 3. С. 37–40.
6. Шелеско Е.В., Кравчук А.Д., Капитанов Д.Н. Современный подход к диагностике назальной ликвореи // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018. Т. 82, № 3. С. 103–111. DOI: 10.17116/neiro2018823103
7. Agger P., Langhoff J., Smerup M. H. Comparison between TachoComb and TachoSil for surgical hemostasis in arterial bleeding: an

- imal experimental study // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2010. Vol. 68, No. 4. P. 838–842. DOI: 10.1097/ta.0b013e3181b1388c
8. Алексеев Д.Е., Свистов Д.В., Неворотин А.И. Ультраструктура твердой оболочки головного мозга человека и ее заменителей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 4. С. 103–112.
9. Reddy M., Schögl A., Reddy B. Watertightness and effectiveness of a fibrinogen-based collagen fleece (TachoComb®) in neurosurgery // European Surgery. 2003. Vol. 35. P. 278–281. DOI: 10.1007/s10353-003-0027-6
10. Yoshioka N. Cranial reconstruction following the removal of an infected synthetic dura mater substitute // Plastic and Reconstructive Surgery Global Open. 2014. Vol. 2, No. 4. P. e134. DOI: 10.1097/gox.0000000000000087
11. Hao W.A., Hui N.G., Kang C.G. Preliminary exploration of the development of a collagenous artificial dura mater for sustained antibiotic release // Chinese Medical Journal. 2013. Vol. 126, No. 17. P. 3329–3333.
12. Tărcoveanu E., Lupașcu C., Moldovanu R. Fibrin-collagen patch (TachoComb) in general surgery. Indications and results // Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași. 2007. Vol. 111, No. 2. P. 396–401.
13. Kawasaki S., Origasa H., Tetens V. Comparison of TachoSil and TachoComb in patients undergoing liver resection — a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Langenbeck's Archives of Surgery. 2017. Vol. 402, No. 4. P. 591–598. DOI: 10.1007/s00423-017-1571-z

14. Komatsu K., Fujii A., Higami T. Haemostatic fleece (TachoComb®) to prevent intrapleural adhesions after thoracotomy: a rat model // *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2007. Vol. 55, No. 6. P. 385–390. DOI: 10.1055/s-2007-965174
15. Lee J.Y., Ebel H., Friese M. Influence of TachoComb® in comparison to local hemostyptic agents on epidural fibrosis in a rat laminectomy model // *Minimally Invasive Neurosurgery*. 2003. Vol. 46, No. 2. P. 106–109. DOI: 10.1055/s-2003-39335
16. Karasu H., Güzel I. Comparison TachoComb with SurgiWrap, Surgicel and Lyodura in epidural fibrosis: an experimental rat model // *Ideggyogy Sz.* 2016. Vol. 69, No. 5–6. P. 195–200. DOI: 10.18071/isz.69.0195

17. Cho J.M., Ahn J.Y., Chang J.H. Prevention of cerebrospinal fluid rhinorrhea after transsphenoidal surgery by collagen fleece coated with fibrin sealant without autologous tissue graft or postoperative lumbar drainage // *Operative Neurosurgery*. 2011. Vol. 68, No. 1. P. 130–137. DOI: 10.1227/neu.0b013e318207b4ea
18. Wiatr M., Składzień J., Moskała M. Massive posttraumatic otorrhoea // *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2013. Vol. 9, No. 3. P. 55–59.
19. Kim Y.W., Kang M.J., Lee H.J. The efficacy of TachoComb on reducing postoperative complications after tonsillectomy in children // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015. Vol. 79, No. 8. P. 1337–1340. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.06.006

REFERENCES

1. Alekseev DE, Alekseev ED, Svistov DV. Comparative analysis of dural reconstruction methods in open brain surgery for prevention of postoperative cerebrospinal fluid leakage. *Kazan medical journal*. 2014; 95(1):45–49. (In Russ.) DOI: 10.17816/kmj1454
2. Riley ET. Comment on arachnoid and dura mater lesions. *Regional Anesthesia Pain Medicine*. 2018;43(3):323–332. DOI: 10.1097/aap.0000000000000753
3. Odar J, Sepehrnia A, Schachtel R. *Methods for repairing and regenerating human dura mater*. Unaited States Patent US 8834864B2.b. 2014 Sep. 16.
4. Shimanskiy VN, Poschataev VK, Odamanov DA. A technique of TachoComb application in dura mater reconstruction in surgery for posterior cranial fossa tumors. *Voprosy Neurokhirurgii im. NN. Burdenko*. 2016;80(5):85–89. (In Russ.) DOI: 10.17116/neiro201680585–89
5. Mustafayev BS, Mustafayeva AS. Posttraumatic liquorrhea: diagnosis and surgical treatment. *Neurokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2017; (3):37–40. (In Russ.)
6. Shelesko EV, Kravchuk AD, Capitanov DN. A modern approach to the diagnosis of nasal liquorrhea. *Voprosy Neurokhirurgii im. NN. Burdenko*. 2018;82(3):103–111. (In Russ.) DOI: 10.17116/neiro2018823103
7. Agger P, Langhoff J, Smerup MH. Comparison between TachoComb and TachoSil for surgical hemostasis in arterial bleeding: an animal experimental study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2010;68 (4):838–842. DOI: 10.1097/ta.0b013e3181b1388c
8. Alekseev DE, Svistov DV, Nevrotin AI. The ultrastructure of dura mater of brain and its substitutes. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2016;(4):103–112. (In Russ.)
9. Reddy M, Schögl A, Reddy B. Watertightness and effectiveness of a fibrinogen-based collagen fleece (TachoComb®) in neurosurgery. *European Surgery*. 2003;35:278–281. DOI: 10.1007/s10353-003-0027-6
10. Yoshioka N. Cranial reconstruction following the removal of an infected synthetic dura mater substitute. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2014;2(4):e134. DOI: 10.1097/gox.0000000000000087

11. Hao WA, Hui NG, Kang CG. Preliminary exploration of the development of a collagenous artificial dura mater for sustained antibiotic release. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(17):3329–3333.
12. Tărcoveanu E, Lupașcu C, Moldovanu R. Fibrin-collagen patch (TachoComb) in general surgery. Indications and results. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. 2007;111(2):396–401.
13. Kawasaki S, Origasa H, Tetens V. Comparison of TachoSil and TachoComb in patients undergoing liver resection – a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017;402(4):591–598. DOI: 10.1007/s00423-017-1571-z
14. Komatsu K, Fujii A, Higami T. Haemostatic fleece (TachoComb®) to prevent intrapleural adhesions after thoracotomy: a rat model. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2007;55(6):385–390. DOI: 10.1055/s-2007-965174
15. Lee JY, Ebel H, Friese M. Influence of TachoComb® in comparison to local hemostyptic agents on epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Minimally Invasive Neurosurgery*. 2003;46(2):106–109. DOI: 10.1055/s-2003-39335
16. Karasu H, Güzel I. Comparison TachoComb with SurgiWrap, Surgicel and Lyodura in epidural fibrosis: an experimental rat model. *Ideggyogy Sz.* 2016;69(5–6):195–200. DOI: 10.18071/isz.69.0195
17. Cho JM, Ahn JY, Chang JH. Prevention of cerebrospinal fluid rhinorrhea after transsphenoidal surgery by collagen fleece coated with fibrin sealant without autologous tissue graft or postoperative lumbar drainage. *Operative Neurosurgery*. 2011;68(1):130–137. DOI: 10.1227/neu.0b013e318207b4ea
18. Wiatr M, Składzień J, Moskała M. Massive posttraumatic otorrhoea. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2013;9(3):55–59.
19. Kim YW, Kang MJ, Lee HJ. The efficacy of TachoComb on reducing postoperative complications after tonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1337–1340. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.06.006

ОБ АВТОРАХ

***Вячеслав Вадимович Виноградов**, курсант;
e-mail: ulytreack@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5930-3805
Дмитрий Евгеньевич Алексеев, кандидат медицинских наук;
e-mail: dealekseev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8685-3965
Дмитрий Владимирович Свистов, кандидат медицинских наук, доцент;
e-mail: dvsvistov@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-3922-9887

AUTHORS INFO

***Vyacheslav V. Vinogradov**, cadet;
e-mail: ulytreack@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5930-3805
Dmitriy E. Alekseev, candidate of medical sciences;
e-mail: dealekseev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8685-3965
Dmitriy V. Svistov, candidate of medical sciences, associate professor;
e-mail: dvsvistov@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-3922-9887

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК [159.9:35.082.1] 355.34

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81399>

Научная статья

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОТБОРА КАНДИДАТОВ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ В ВУЗАХ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.В. Зеленина, И.В. Федоткина, В.В. Юсупов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изложены результаты экспериментального исследования возможности повышения эффективности прогнозирования успешности обучения и военно-профессиональной адаптации абитуриентов вузов Министерства обороны Российской Федерации путем включения в процедуру профессионального психологического отбора оценок показателей не применявшихся ранее психологических методик и сложной зрительно-моторной реакции. С этой целью обследовали курсантов V–VI курсов и использовали результаты обследования этих же групп курсантов при прохождении профессионального психологического отбора. Математико-статистическую обработку данных проводили с применением дискриминантного анализа. Установлено, что долгосрочная прогностичность успешности обучения по показателям профессионального психологического отбора недостаточно эффективна и составляет 61,7% для курсантов с высокой успеваемостью. Включение показателей сложной зрительно-моторной реакции существенно повышает надежность долгосрочного прогноза высокой академической успеваемости до 85,7%, преодолевая критический порог в 75%. Выявлено, что у 10–12% курсантов к окончанию обучения развиваются хронические стресс-индуцированные соматические заболевания, такие как болезни системы кровообращения (I00–I99 по Международной классификации болезней, травм и расстройств поведения 10-го пересмотра) и болезни органов пищеварения (K00–K93), свидетельствующие о несовершенной военно-профессиональной адаптации и снижающие надежность профессиональной деятельности. Показано, что для прогнозирования склонности к стресс-индуцированным соматическим заболеваниям в процедуру профессионального психологического отбора к существующей батарее тестов необходимо добавить исследование показателей сложной зрительно-моторной реакции и оценку невротических проявлений. Показатели, вошедшие в модели прогноза академической успеваемости и склонности к стресс-индуцированным соматическим заболеваниям, не одинаковы, что свидетельствует о существенном различии в их биопсихосоциальных механизмах. В решающем правиле отбора следует использовать двойной фильтр: сначала выявить лиц с прогнозом высокой успеваемости, а затем — среди них выявить стрессоустойчивых, не склонных к стресс-индуцированным соматическим заболеваниям. Для вынесения итогового заключения необходимо также разработать весовые коэффициенты отдельных блоков испытаний, тогда как при существующем подходе они предполагаются равноценными, что искажает сложный биопсихосоциальный механизм успешности профессиональной деятельности.

Ключевые слова: академическая успеваемость; болезни органов пищеварения; болезни системы кровообращения; военно-профессиональная адаптация; вузы Министерства обороны Российской Федерации; профессиональный психологический отбор; психологические опросные методики; сложная зрительно-моторная реакция; стресс-индуцированные соматические заболевания.

Как цитировать:

Зеленина Н.В., Федоткина И.В., Юсупов В.В. Экспериментальное обоснование направлений совершенствования методического обеспечения профессионального психологического отбора кандидатов для обучения в вузах Министерства обороны Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 203–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81399>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81399>
Scientific article

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF DIRECTIONS FOR IMPROVING THE METHODOLOGICAL SUPPORT OF PROFESSIONAL PSYCHOLOGICAL SELECTION OF CANDIDATES FOR TRAINING IN UNIVERSITIES OF THE MINISTRY OF DEFENSE OF THE RUSSIAN FEDERATION

N.V. Zelenina, I.V. Fedotkina, V.V. Yusupov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This experimental study aimed to determine the possibility to increase the effectiveness of predicting the success of training and military-professional adaptation by applicants to universities of the Russian Federation Ministry of Defense by including professional psychological selection, an indicator of previously unused psychological survey methods and complex visual-motor reaction. Therefore, we examined the cadets of the V–VI courses and used the results of the same groups of cadets when they pass the professional psychological selection. Mathematical and statistical data processing was carried out by discriminant analysis. The long-term forecast of successful training according to the professional psychological selection indicators is ineffective, and 61.7% of cadets have high academic performance. The inclusion of complex visual-motor reaction indicators significantly increases the reliability of the long-term forecast of high academic performance to 85.7%, overcoming the critical threshold of 75%. Additionally, by the end of the training, 10%–12% of cadets developed chronic stress-induced somatic diseases, such as circulatory system (I00–I99 according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th revision) and digestive system diseases (K00–K93), indicating imperfect military-professional adaptation and reducing the professional activity reliability. Adding the study of complex visual-motor reaction indicators and a method that evaluates the neurotic manifestations to the existing tests in the professional psychological selection procedure is necessary to predict the propensity to stress-induced somatic diseases. The indicators in the prediction models of academic performance and propensity to stress-induced somatic diseases are different, which reflects the significant difference in their biopsychosocial mechanisms. Placing a double filter in the decisive selection rule is necessary to identify people with a forecast of high academic performance and identify stress-resistant people who are not prone to stress-induced somatic diseases among them. Developing weighting coefficients of every test block is necessary to conclude; however, the existing approach is assumed to be equivalent, that is, at variance with the complex biopsychosocial mechanism of professional reliability.

Keywords: academic performance; complex visual-motor reaction; circulatory system diseases; digestive organ diseases; military-professional adaptation; military universities; professional psychological selection; psychological survey methods; stress-induced somatic diseases.

To cite this article:

Zelenina NV, Fedotkina IV, Yusupov VV. Experimental justification of directions to improve the methodological support of professional psychological selection of candidates for training in universities of the Russian Federation Ministry of Defense. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):203–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81399>

ВВЕДЕНИЕ

Современная военная доктрина Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ) предполагает максимальную эффективность при минимальной численности личного состава, что обеспечивается, в частности, за счет повышения профессиональной надежности военнослужащих, позволяющей длительно сохранять требуемый уровень функционального профессионализма, физического и психического благополучия [1]. В целях повышения профессиональной надежности личного состава проходит модернизация существующей системы комплектования ВС РФ, в том числе организации и методического обеспечения профессионального психологического отбора (ППО) граждан и военнослужащих, поступающих на военную службу по призыву и контракту. Это обновление затрагивает и систему ППО в вузах Министерства обороны (МО) РФ. Актуальность пересмотра системы ППО обусловлена многими факторами, и в первую очередь тем, что методология, система проведения и методическое обеспечение ППО кандидатов для обучения в вузах МО РФ была разработана и внедрена в 1986 г., в 2002 г. в методический аппарат были внесены существенные изменения, и за прошедшие с тех пор 18 лет он не обновлялся. Последние исследования практической эффективности мероприятий ППО в вузах показывают, что точность, надежность и достоверность прогноза успешности обучения и военно-профессиональной адаптации снижаются [2]. Как отметила руководитель Департамента психологической работы МО РФ В. В. Барабанщикова на XVII съезде психиатров России в мае 2021 г. (Санкт-Петербург), исправление сложившейся ситуации требует, наряду с обновлением старого методического аппарата, разработки и апробации новых объективных методов оценки профессиональной психологической пригодности абитуриентов.

Методический аппарат ППО включает результаты обследования уровня развития общих и специальных способностей абитуриентов, в которых обязательными при принятии решения о зачислении во всех вузах МО РФ являются результаты оценки общих способностей: уровня интеллектуального развития, мотивации к военно-профессиональной деятельности и нервно-психической устойчивости. Большинство вузов ограничиваются на вступительных испытаниях оценкой общих способностей, в методический аппарат определения которых в настоящее время не входят объективные психофизиологические методики. Вместе с тем существуют современные данные, свидетельствующие о наличии связей между личностными и когнитивными особенностями, а также биологическими свойствами мозга, в частности со скоростью реакции выбора, в основе которой лежат различия не в простой скорости проведения возбуждения, а в дискриминативной способности мозга [3].

Цель исследования — изучить возможность повышения эффективности прогнозирования успешности обучения и военно-профессиональной адаптации абитуриентов за счет включения в процедуру ППО как не использовавшихся ранее психологических опросных методик, так и объективных психофизиологических методик оценки работы центральной нервной системы на основе показателей сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2018–2019 гг. обследовали 413 курсантов V–VI курсов в возрасте 21–24 лет мужского пола и 90 курсантов I курса в возрасте 17–20 лет Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Показатели СЗМР курсантов исследовали с помощью разработанного в академии программного продукта «Водитель», позволяющего определять индивидуальные характеристики СЗМР выбора (СЗМРВ) и реакции на движущийся объект (РДО). Рассчитывали следующие параметры: среднее время реакции без помех (СЗМРВ_{бп}) и среднее время реакции с помехами (СЗМРВ_{сп}); индекс надежности деятельности — отношение количества верных ответов к общему количеству ответов (СЗМРВ_{ин}); относительную частоту преждевременных (РДО_{пр}) и запаздывающих реакций (РДО_{зр}) и их среднее время; величину отклонения — алгебраическую сумму среднего времени преждевременных и запаздывающих реакций (РДО_{во}). При психологическом обследовании определяли наиболее устойчивые и значимые для психической адаптации особенности: тип личности (опросник Д. Кейрси — К), и ее психосоциальные свойства (Гиссенский личностный опросник — Гисс), признаки невротических расстройств (опросник невротических расстройств — симптоматический Е. Александровича в адаптации Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева — ОНР).

Использовали также результаты обследования этих же групп курсантов при прохождении ППО во время поступления в академию: показатели многоуровневого личностного опросника (МЛО) «Адаптивность» (уровень «поведенческой регуляции» (ПР), «коммуникативного потенциала» (КП), «моральной нормативности» (МН)); уровень военно-профессиональной мотивации (ВПМ, опросник «Военно-профессиональная мотивация» Б.В. Овчинникова и А.Ф. Боровикова); показатели батареи тестов общего интеллектуального развития (ОИР) (анalogии (Ан), арифметический счет (Арсч), вербальная память (Вп), силлогизмы (Сил), кубы (Кубы), числовые ряды (Чр), установление закономерностей (Уз), исключение слова (Ис), фигуры (Фиг)).

В качестве внешних критериев использовали средний балл академической успеваемости и наличие

хронических СИСЗ у курсантов V–VI курсов. Заболеваемость анализировали по результатам ежегодной диспансеризации и соотнесли с классами и нозологиями Международной классификации болезней, травм и расстройств поведения 10-го пересмотра (МКБ-10).

Полученные результаты обрабатывали с помощью описательной статистики, непараметрического критерия Манна — Уитни, непараметрического корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции гамма (γ) и дискриминантного анализа из пакета прикладных программ Statistica 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Долгосрочное прогнозирование успеваемости курсантов V–VI курсов по показателям ППО при поступлении. Академическая успеваемость курсантов является одним из важных показателей профессиональной успешности будущих военных специалистов. При разработке методического аппарата ППО именно успеваемость использовали в качестве внешнего критерия. Однако при этом ориентировались на успеваемость курсантов 1–2 года обучения, которая в этот период может быть нестабильной вследствие адаптации к условиям обучения в вузе, продолжающейся 2–3 года [4]. Для оценки возможности долгосрочного прогнозирования по показателям ППО были собраны сведения по среднему баллу текущей успеваемости курсантов V–VI курсов.

Статистически значимых корреляционных связей среднего балла успеваемости курсантов V–VI курсов с категорией ППО, полученной при поступлении, выявить не удалось. В то же время слабые значимые связи успешности обучения были установлены как с интегральным показателем уровня ОИР при поступлении ($\gamma = 0,14$; $p < 0,001$), так и с отдельными субтестами батареи — Ан ($\gamma = 0,13$; $p < 0,001$); Чр ($\gamma = 0,13$; $p < 0,001$); Арсч ($\gamma = 0,14$; $p < 0,001$); Вп ($\gamma = 0,16$; $p < 0,001$); Уз ($\gamma = 0,09$; $p < 0,05$); Сил ($\gamma = 0,17$; $p < 0,0001$); Ис ($\gamma = 0,17$; $p < 0,0001$) и показателем МН МЛО «Адаптивность» ($\gamma = 0,10$; $p < 0,05$).

Анализ описательной статистики академической успеваемости показал, что распределение носит нормальный характер (асимметрия и эксцесс менее 2). Средний балл успеваемости составил $4,20 \pm 0,02$, медиана 4,14 балла, а минимальный и максимальный баллы 3,34 и 5 соответственно. Для выделения групп курсантов с низкой и высокой успеваемостью были вычислены границы квартилей [Q25; Q75], которые составили 3,91 и 4,48 соответственно (табл. 1).

Курсанты со средним баллом успеваемости 3,91 и ниже были отнесены в 1-ю группу, а курсанты, средний балл которых был 4,48 и выше, — во 2-ю группу. Обе группы были объединены в единую базу данных, на основе которой был проведен дискриминантный анализ методом «вперед пошагово». Получены следующие линейные классификационные функции (ЛКФ):

$$\text{ЛКФ1} = +0,7512 \times \text{ВПН} - 0,0013 \times \text{ОИР} - 0,2721 \times \text{Арсч} + 0,3608 \times \text{Вп} - 0,1069 \times \text{Сил} + 0,1830 \times \text{Кубы} + 0,4183 \times \text{Чр} - 80,5397;$$

$$\text{ЛКФ2} = +0,7267 \times \text{ВПН} + 0,0099 \times \text{ОИР} - 0,1504 \times \text{Арсч} + 0,4592 \times \text{Вп} + 0,0236 \times \text{Сил} + 0,1137 \times \text{Кубы} + 0,3312 \times \text{Чр} - 82,3072.$$

Примечание: –80,5397 и –82,3072 — свободные коэффициенты для ЛКФ1 и ЛКФ2 соответственно.

Модель статистически значима (Wilks' Lambda: ,76792 approx. $F(7,118) = 5,0946$; $p < 0,0000$). Доля правильных классификаций для 1-й группы («троечники») составила 88,6%, а для 2-й группы («отличники») — 61,7%, суммарный — 78,6%. Подставив в каждое уравнение соответствующие показатели конкретного обследуемого, можно вычислить значения ЛКФ1 и ЛКФ2, и если ЛКФ1 > ЛКФ2, то велика вероятность, что успеваемость курсанта будет низкой, а если ЛКФ2 > ЛКФ1, то велика вероятность, что успеваемость курсанта будет высокой.

Таким образом, успеваемость определяется личностными особенностями — ВПМ, суммарным показателем ОИР и такими характеристиками интеллекта, как способность к обработке цифровой информации (оперативная память, внимание, скорость, логика — «Арифметический счет», «Числовые ряды»), способность к обработке вербальной информации (оперативная память, внимание, скорость, логика — «Вербальная память», «Силлогизмы»), развитость пространственного мышления (способность к пространственно-образным представлениям — «Кубы»).

В соответствии с «Методическими рекомендациями по организации и проведению профессионального психологического отбора в военно-учебных заведениях МО РФ» [5], методики ППО считаются достоверными и эффективными, если точность прогноза превышает 75%. Среднестатистическая норма достоверности, равная 75%, определена на основе данных расчетов практической эффективности, проведенной в 100 вузах МО РФ. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что долгосрочная прогностичность успешности обучения по показателям ППО, которая составляет 61,7% для курсантов с высокой успеваемостью, недостаточно эффективна.

Таблица 1. Описательная статистика академической успеваемости курсантов V и VI курсов

Table 1. Descriptive statistics of the academic performance of year V and VI cadets

М (SE)	Me [Q25; Q75]	Минимум	Максимум	Асимметрия	Эксцесс
4,20 (0,02)	4,14 [3,91; 4,48]	3,34	5	0,27	–0,73

II. Долгосрочное прогнозирование успеваемости курсантов V–VI курсов по показателям ППО и СЗМР. К базе показателей ППО и успеваемости были добавлены показатели СЗМР, полученные при обследовании курсантов на V–VI курсах. После проведения дискриминантного анализа методом «вперед пошагово», были получены следующие ЛКФ:

$ЛКФ1 = + 2,360 \times КП + 1,916 \times Фиг + 4,981 \times Ис + 0,254 \times СЗМРВсрбп + 1524,884 \times СЗМРВин - 924,213;$

$ЛКФ2 = + 1,859 \times КП + 2,169 \times Фиг + 5,420 \times Ис + 0,268 \times СЗМРВсрбп + 1554,420 \times СЗМРВин - 967,013.$

Примечание: –924,213 и –967,013 — свободные коэффициенты для ЛКФ1 и ЛКФ2 соответственно.

Модель статистически значима (Wilks' Lambda: 45399 approx. $F(5,27) = 6,4945; p < 0,0004$). Процент правильных классификаций для 1-й группы («троечники») составил 91,3%, а для 2-й группы («отличники») — 85,7%, суммарный — 89,2%. Таким образом, включение показателей СЗМРВ практически не сказывается на точности прогноза «троечников» (88,6 и 91,3%), но существенно повышает надежность долгосрочного прогноза «отличников» с 61,7 до 85,7%, преодолевая критический порог в 75%. При этом уменьшается количество показателей развития интеллекта, необходимых для прогноза. Полученный результат является новым, так как впервые позволяет приблизиться к решению задачи переориентации психологического отбора с традиционного отсева лиц с неблагоприятным прогнозом успешности обучения на решение задачи комплектования военного вуза курсантами, способными к высоким учебным достижениям.

Значимыми для прогнозирования учебной успешности курсантов являются такие показатели интеллектуального развития, как объем зрительной оперативной памяти («Фигуры»), точность и скорость вербально-логического мышления («Исключение слова»), социальная зрелость личности («Коммуникативный потенциал») и такие психофизиологические показатели как скорость нервных процессов (СЗМРВсрбп — «Среднее время реакции без помех») и надежность СЗМР (СЗМРВин — «Индекс надежности»).

Существенное повышение надежности прогноза успеваемости при включении в обследование показателей СЗМР можно объяснить, опираясь на современные исследования биологических основ индивидуальных различий в умственных способностях. В отличие от Г. Айзенка, рассматривающего биологический интеллект как простую скорость проведения нервных импульсов по нейронным цепочкам, современная концепция считает основой интеллекта дискриминативную способность мозга. Большой цикл исследований, проведенных в рамках системно-структурного подхода, выявил связи скорости дифференцирования стимулов (с помощью методики скоростной классификации) с интеллектом, академической успеваемостью,

специальными способностями, особенностями когнитивной дифференцированности, интеллектуального и личностного развития. Поскольку сложные умственные акты аддитивны и мультипликативны, биологический интеллект может быть описан как скорость и эффективность, с каковыми нервная система осуществляет «правильное» безошибочное проведение импульсов возбуждения, вызываемых сенсорными сигналами, и их «правильное» безошибочное сличение с энграммами памяти [6–8]. В основе СЗМР лежит скорость проведения возбуждения по рефлекторной дуге от коркового отдела зрительного анализатора, различение сигналов, выбор в соответствии с этим разных способов поведенческого реагирования [9]. Следовательно, показатели СЗМР, вошедшие в ЛКФ, отражают не только скорость проведения нервного импульса, но и точность и надежность сличения сигналов с предварительной словесной инструкцией в памяти, и являются характеристиками дискриминативной способности мозга, лежащей в основе биологического интеллекта.

III. Долгосрочное прогнозирование склонности к СИСЗ курсантов V–VI курсов. Ранее нами [10] было показано, что у 10–12% курсантов к окончанию обучения развиваются хронические СИСЗ, такие как болезни системы кровообращения (I00–I99) и болезни органов пищеварения (K00–K93), которые являются следствием несовершенной военно-профессиональной адаптации [11]. СИСЗ также вносят значительный вклад в статистику досрочной увольняемости военнослужащих из рядов ВС РФ [12]. Появление СИСЗ в процессе учебы в военном вузе и во время несения военной службы снижает профессиональную надежность военнослужащих и свидетельствует о недостаточной стрессоустойчивости. По мнению В.А. Бодрова [13], стрессоустойчивость — это сложное системное свойство человека, отражающее его способность и ресурсные возможности противостоять затрудненным условиям деятельности и успешно функционировать в них безотягчающих последствий для физического и психического здоровья. Предрасположенность к СИСЗ определяется индивидуальными различиями в психофизиологических реакциях на стресс. Центральную роль в этих реакциях играет личность, которая оказывает значительное влияние на восприятие человеком стрессовой ситуации, а также модели совладающего поведения [14, 15]. Таким образом, склонность к развитию СИСЗ в процессе обучения в военном вузе должна быть противопоказанием для приема абитуриента.

Для оценки возможности прогнозирования склонности к СИСЗ по показателям ППО были использованы сведения о заболеваемости курсантов V–VI курсов по результатам ежегодной диспансеризации. Спрогнозировать с помощью математического моделирования склонность курсантов к СИСЗ по показателям ППО не удалось. Добавление результатов обследования СЗМР курсантов

не улучшило ситуацию. Включение в базу результатов обследования проявлений невротических расстройств позволило составить прогноз заболеваемости. Получены следующие ЛКФ:

ЛКФ 1 (здоровые) = $-0,094 \times \text{РДОсзпр} - 101,237 \times \text{РДОптр} + 1400,584 \times \text{СЗМРВин} + 4,091 \times \text{ПР} + 3,751 \times \text{ОНРрс} - 3,372 \times \text{ОНРдр} - 1,873 \times \text{ОНРср} - 0,892 \times \text{ОНРал} - 837,808$;

ЛКФ 2 (больные) = $-0,045 \times \text{РДОсзпр} - 114,238 \times \text{РДОптр} + 1429,206 \times \text{СЗМРВин} + 4,2 \times \text{ПР} + 4,315 \times \text{ОНРрс} - 3,867 \times \text{ОНРдр} - 2,131 \times \text{ОНРср} - 1,052 \times \text{ОНРал} - 872,340$.

Примечание: $-837,808$ и $-872,340$ — свободные коэффициенты для ЛКФ1 и ЛКФ2 соответственно.

Wilks' Lambda: 0,77790 approx. $F(8,72) = 2,5696$; $p < 0,0159$. Доля правильных классификаций для 1-й группы («здоровые») составила 98,6%, а для 2-й группы («больные») — 60%, суммарный — 94%. Подставив в каждое уравнение соответствующие показатели конкретного обследуемого, можно вычислить значения ЛКФ1 и ЛКФ2, и если ЛКФ1 > ЛКФ2, то у курсанта нет склонности к развитию СИСЗ, а если ЛКФ2 > ЛКФ1, то велика вероятность развития СИСЗ в процессе обучения.

Значимыми для прогнозирования склонности к развитию СИСЗ в процессе обучения у курсантов являются психофизиологические показатели: РДОсзпр, РДОптр, СЗМРин. Значимым психологическим показателем является показатель ПР и показатели опросника ОНР по шкалам «расстройство сна», «дереализационное расстройство», «сексуальное расстройство», «аффективная лабильность».

Факт значимости для прогноза развития СИСЗ показателей РДО (РДОсзпр и РДОптр) может свидетельствовать о том, что биологические механизмы склонности к СИСЗ, связаны с преобладанием процессов возбуждения, искажающих адекватное прогнозирование внешних событий. Современные исследования показали, что чрезмерное возбуждение при стрессе префронтальной коры — центра координации наиболее сложных форм человеческого поведения — нарушает ее функционирование, что проявляется в ухудшении работы пространственной памяти и развитии когнитивного дефицита. Это, в свою очередь, приводит к снижению адаптивности поведения и принятию неверных решений в экстремальных ситуациях. Напротив, удержание активности процессов возбуждения и торможения на оптимальном уровне позволяет уменьшить негативное влияние стресса на когнитивные и поведенческие функции [16–19].

ПР является одной из шкал второго уровня опросника МЛО «Адаптивность». Показатель ПР близок по смыслу к понятию нервно-психической устойчивости (НПУ): низкий уровень ПР характеризуется склонностью к нервно-психическим срывам, отсутствием адекватности самооценки и адекватного восприятия действительности.

Для выяснения корректности включения показателей ОНР в прогноз развития СИСЗ нами была изучена динамика невротических проявлений у курсантов за шесть лет обучения. Сравнение невротических проявлений у курсантов I и VI курсов по *U*-критерию Манна — Уитни показало, что статистически значимых различий между ними нет. В целом, чаще всего у курсантов присутствовали астенические и соматовегетативные симптомы, которые имели тенденцию к возрастанию к VI курсу обучения. Из астенических проявлений каждый второй курсант отмечал чувство усталости после пробуждения утром, у 10–15% курсантов имелись жалобы на ухудшение памяти, затруднение мышления, трудности в концентрации внимания, замедленность движений и мыслей, апатию. Из соматовегетативных чаще всего (10–16%) отмечали проявления, связанные с нарушением пищеварительной системы: вздутие живота, непроизвольное выделение газов, сухость во рту, отсутствие аппетита, жжение в пищеводе, изжогу. Также нередко были проявления, связанные с болезнями системы кровообращения, такие как учащенное, сильное сердцебиение, не вызванное физическим усилием, головная боль, мешающая что-либо делать, ощущение прилива крови к голове.

Таким образом, курсанты имеют довольно устойчивый спектр невротических проявлений, не меняющийся в процессе обучения. При этом обнаруженные невротические проявления не связаны со стрессом в процессе обучения, а обусловлены сформированными стереотипами реагирования в процессе развития личности. Устойчивость невротических проявлений позволяет использовать эти показатели в прогностических целях. Невротическое развитие личности возникает при хроническом болезненном состоянии с длительным течением, при этом патологические стереотипы поведения становятся привычными, меняется стиль жизни. Невротическое развитие личности следует отличать от невротических реакций, проявляющихся отдельными симптомами эпизодически возникающими у здоровых людей в условиях психологического стресса.

Анализ показателей, вошедших в прогностическую модель, показывает, что склонность к развитию СИСЗ определяется как врожденными особенностями (соотношение торможения и возбуждения в центральной нервной системе, надежность деятельности, личностными поведенческими особенностями), так и накопленными в процессе развития личности невротическими проявлениями. Показатели ОНР не влияют на склонность к СИСЗ.

Добавление к базе «ППО + СЗМР + ОНР» типологических личностных особенностей (опросник Кейрси) и социально-психологических личностных особенностей (Гиссенский личностный опросник) не повысило прогностичность модели. Это свидетельствует о том, что расширение информации по личностным особенностям не требуется. Прогностичность модели в отношении

склонности к СИСЗ невысокая и составляет 60%. Исходя из того, что центральную роль в психобиологических реакциях на стресс играет не только личность, но и модели совладающего поведения, можно предположить, что введение таких показателей, как копинг-модели, могло бы улучшить прогноз склонности к СИСЗ. Однако копинг-модели являются неустойчивыми показателями и могут меняться в процессе обучения, что вносит некоторую неопределенность в прогноз [20].

Таким образом, для прогнозирования склонности к СИСЗ в процедуру ППО к существующей батарее тестов целесообразно добавить психофизиологические методики (СЗМРВ, РДО) и тесты оценки невротических проявлений. Непосредственное включение опросника ОНР в батарею ППО неэффективно, так как он является «открытым» и для абитуриента не составит труда дать социально-желаемые ответы. Учитывая, что в основе возникновения невротического расстройства чаще всего находится внутриличностный конфликт, т. е. такое отношение личности к конкретной ситуации, которое делает невозможным и непосильным ее рациональное решение, выходом может быть разработка опросника, выявляющего наличие внутриличностных невротических конфликтов, или выделение шкал из опросника МЛО «Адаптивность», отражающих эти свойства.

IV. Сравнение моделей прогноза успеваемости и склонности к СИСЗ. В табл. 2 представлены показатели, вошедшие в модели прогноза склонности к СИСЗ и академической успеваемости.

Таким образом, в прогнозе заболеваемости играет роль баланс между возбуждением и торможением в ЦНС, а в прогнозе успеваемости — скорость нервных процессов и дискриминативная способность мозга. Показатели ОИР входят в прогноз успеваемости, но не в прогноз заболеваемости. Личностные характеристики, влияющие

на прогноз успеваемости и заболеваемости, различны: в развитии СИСЗ имеют значение показатели по шкале ПР, а в успеваемости — по шкале КП. Невротические проявления прогностичны в отношении заболеваемости, но не успеваемости. При дополнении методического аппарата ППО оценкой показателей СЗМР и невротических проявлений характеристика ВПМ теряет свою прогностическую значимость и не входит ни в модель прогноза успеваемости, ни в модель прогноза склонности к СИСЗ. Это облегчает задачу совершенствования ППО, поскольку разработка надежной и валидной методики оценки ВПМ представляет большие трудности, так как эта характеристика предполагает выявление мировоззрения, убеждений, идеалов кандидата и является по своей природе неустойчивой и трудно оцениваемой с помощью формализованных методик. Наиболее адекватными методиками для определения военно-профессиональной мотивации являются беседа, анкетирование, анализ документов [5].

Показатели, вошедшие в модели прогноза успеваемости и склонности к СИСЗ, неодинаковы, что свидетельствует о существенном различии в их биопсихосоциальных механизмах. Для выявления лиц с высокой успеваемостью и без склонности к СИСЗ необходимо ставить двойной фильтр: сначала выявить лиц с прогнозом высокой успеваемости, а затем среди них выявить и отсеять тех, кто склонен к СИСЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности существующего методического аппарата ППО его необходимо дополнить исследованием СЗМР и методикой, оценивающей невротическое развитие личности. При вынесении заключения о профессиональной пригодности в решающем

Таблица 2. Показатели, вошедшие в модели для прогноза академической успеваемости и склонности к СИСЗ

Table 2. Indicators that are included in the models to predict academic performance and propensity for stress-induced somatic diseases

СИСЗ	Успеваемость
Психофизиологические показатели	
РДОсзпр, мс РДОптр, % СЗМРВин, отн. ед.	СЗМРВсрбп, мс СЗМРВин, отн. ед.
Показатели ОИР	
	Фиг, балл Ис, балл
Личностные характеристики	
ПР, балл	КП, балл
Невротические проявления	
ОНР (расстройство сна), балл ОНР (аффективная лабильность), балл ОНР (дереализационное расстройство), балл ОНР (сексуальное расстройство), балл	

правиле отбора следует использовать двойной фильтр: сначала выявить лиц с прогнозом высокой успеваемости, а затем среди них выявить стрессоустойчивых, не склонных к СИСЗ. Необходимо так же разработать весовые коэффициенты отдельных блоков испытаний, тогда как при существующем подходе они предполагаются равноценными, что искажает сложный

биопсихосоциальный механизм успешности профессиональной деятельности. Предлагаемая модернизация ППО позволит переориентировать психологический отбор с традиционного отсева лиц с неблагоприятным прогнозом успешности обучения на комплектование военного вуза курсантами с высокой стрессоустойчивостью, способными к высоким учебным достижениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кутелев Г.Г., Черкашин Д.В., Тришкин Д.В. и др. Необходимость создания и внедрения платформы управления профессиональной надежностью военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации, основанной на принципах персонализированной медицины // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 177–186. DOI: 10.17816/brmma63648
2. Юсупов В.В., Корзунин В.А., Дорофеев И.И., и др. Реализация обновления методического обеспечения в профессиональном психологическом отборе кандидатов для обучения в вузах Министерства обороны Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. № 3. С. 46–51.
3. Чуприкова Н.И. Умственное развитие: принцип дифференциации. Санкт-Петербург: Питер, 2007. 448 с.
4. Зеленина Н.В., Назаров С.С., Порожников П.А., и др. Особенности военно-профессиональной адаптации военнослужащих женского пола в процессе образования в военно-медицинском вузе // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2015. Т. 2, № 3. С. 57–67.
5. Методические рекомендации по организации и проведению профессионального психологического отбора в военно-учебных заведениях МО РФ. Санкт-Петербург: ВМА, 2002. 288 с.
6. Чуприкова Н.И. Об онтологической природе интеллекта: системно-структурный подход // Материалы научной конференции «Психология интеллекта и творчества: традиции и инновации». Москва: Институт психологии РАН, 2010. С. 92–101.
7. Холодная М.А. Концептуальные структуры как единицы анализа интеллекта: онтологический подход // Материалы научной конференции «Психология интеллекта и творчества: традиции и инновации». Москва: Институт психологии РАН, 2010. С. 80–91.
8. Ратанова Т.А. Время реакции в системе изучения природы интеллекта и специальных способностей // Экспериментальная психология. 2011. Т. 4, № 3. С. 86–96.
9. Шутова С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС // Вестник ТГУ. 2013. Т. 5, № 5–3. С. 2831–2840.
10. Зеленина Н.В., Федоткина И.В., Юсупов В.В. Личностные особенности как предикторы стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов военного вуза // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 2. С. 93–99. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-93-99
11. Sandrini L., Ieraci A., Amadio P., et al. Impact of acute and chronic stress on thrombosis in healthy individuals and cardiovascular disease patients // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 21. P. 7818. DOI: 10.3390/ijms21217818
12. Евдокимов В.И., Мосягин И.Г., Сивашенко П.П., Мухина Н.А. Анализ медико-статистических показателей заболеваемости офицеров Военно-морского флота и Сухопутных войск Российской Федерации в 2003–2018 гг. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 2. С. 62–98. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98
13. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. Москва: ПЕРСЭ, 2006. 528 с.
14. Hengartner M.P., van der Linden D., Bohleber L., von Wyl A. Big five personality traits and the general factor of personality as moderators of stress and coping reactions following an emergency alarm on a swiss university campus // Stress Health. 2017. Vol. 33, No. 1. P. 35–44. DOI: 10.1002/smi.2671
15. Childs E., White T.L., de Wit H. Personality traits modulate emotional and physiological responses to stress // Behav Pharmacol. 2014. Vol. 25, No. 5–6. P. 493–502. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000064
16. Clark K.L., Noudoost B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory // Front Neural Circuits. 2014. Vol. 8. P. 33. DOI: 10.3389/fncir.2014.00033
17. Euston D.R., Gruber A.J., McNaughton B.L. The Role of medial prefrontal cortex in memory and decision making // Neuron. 2012. Vol. 76, No. 6. P. 1057–1070. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.12.002
18. Апчел В.Я., Лымаренко В.М., Павлова Н.В., Леонтьев О.В. Исторические аспекты изучения проблемы стресса // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 4. С. 255–260.
19. Парфёнов С.А., Белов В.Г., Парфенов Ю.А. Динамика показателей функционального состояния центральной нервной системы у операторов Военно-морского флота после длительного

рабочего цикла на фоне приема цитофлавина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 8. С. 55–58. DOI: 10.17116/jnevro20171178155-58

20. Зеленина Н.В., Федоткина И.В. Поведенческие предикторы развития стресс-индуцированных соматических заболеваний и невротических проявлений у курсантов военного вуза // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S3–4. С. 104–108.

REFERENCES

1. Kutelev GG, Cherkashin DV, Trishkin DV, et al. The need to create and implement a platform for managing the professional reliability of military personnel of the armed forces of the Russian Federation, based on the principles of personalized medicine. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):177–186. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma.63648
2. Yusupov VV, Korzunin VA, Dorofeev II, et al. Update implementation of methodological support in professional psychological selection of candidates for training in higher education institutions of the Russian defense ministry. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2019;3:46–51. (In Russ.).
3. Chuprikova NI. Umstvennoe razvitie: princip differenciacii. Saint Petersburg: Piter; 2007. 448 p. (In Russ.).
4. Zelenina NV, Nazarov SS, Porozhnikov PA, et al. Adaptation disorders in female military personnel of different military-occupational specialties in course of military education. *Aktual'nye problemy fizicheskoy i special'noj podgotovki silovyh struktur*. 2015;2(3):57–67. (In Russ.).
5. Metodicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniyu professional'nogo psihologicheskogo otbora v voenno-uchebnyh zavedeniyah MO RF. Saint Petersburg: VMA; 2002. 288 p. (In Russ.).
6. Chuprikova NI. Ob ontologicheskoy prirode intellekta: sistemno-strukturnyj podhod. In: *Materialy nauchnoj konferencii "Psihologiya intellekta i tvorchestva: tradicii i innovacii"*. Moscow: Institut psihologii RAN; 2010. С. 92–101. (In Russ.).
7. Holodnaya MA. Konceptual'nye struktury kak edinicy analiza intellekta: ontologicheskij podhod. In: *Materialy nauchnoj konferencii "Psihologiya intellekta i tvorchestva: tradicii i innovacii"*. Moscow: Institut psihologii RAN; 2010. P. 80–91. (In Russ.).
8. Ratanova TA. Reaction time in the system of study of the nature of intelligence and special abilities. *Experimental Psychology*. 2011;4(3):86–96. (In Russ.).
9. Shutova SV, Murav'eva IV. Sensorimotor reactions as characteristics of functional state of CNS. *Vestnik TGU*. 2013;5:2831–2840. (In Russ.).
10. Zelenina NV, Fedotkina IV, Yusupov VV. Personality traits as predictors of stress-induced somatic diseases in military academy cadets. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2020;2:93–99. (In Russ.). DOI:10.25016/2541-7487-2020-0-2-93-99
11. Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, et al. Impact of acute and chronic stress on thrombosis in healthy individuals and cardiovascular disease patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7818. DOI: 10.3390/ijms21217818
12. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP, Mukhina NA. Analysis of medical and statistical measures of morbidity in officers of the Navy and Ground Forces of the Russian Federation in 2003–2018. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2019;(2):62–98. (In Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98
13. Bodrov VA. Psihologicheskij stress: razvitie i preodolenie. Moscow: PER SE; 2006. 528 p. (In Russ.).
14. Hengartner MP, van der Linden D, Bohleber L, von Wyl A. Big five personality traits and the general factor of personality as moderators of stress and coping reactions following an emergency alarm on a swiss university campus. *Stress Health*. 2017;33(1): 35–44. DOI: 10.1002/smi.2671
15. Childs E, White TL, de Wit H. Personality traits modulate emotional and physiological responses to stress. *Behav Pharmacol*. 2014;25(506):493–502. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000064
16. Clark KL, Noudoost B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. *Front Neural Circuits*. 2014;8:33. DOI: 10.3389/fncir.2014.00033
17. Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The Role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*. 2012;76(6):1057–1070. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.12.002
18. Apchel VYa, Limarenko VM, Pavlova NV, Leontev OV. Historical aspects of the study of the problem of stress. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(4):255–260. (In Russ.).
19. Parfenov SA, Belov VG, Parfenov YuA. Dynamics of indicators of the functional state of the central nervous system in navy operators treated with cytoflavin after a long working cycle. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(8):55–58. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171178155-58
20. Zelenina NV, Fedotkina IV. Behavioral predictors of stress-induced somatic diseases and neurotic features in military university cadets. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(S3–4):104–108. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Васильевна Зеленина**, кандидат биологических наук, доцент; e-mail: zelnatvas@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8130-7690; SCOPUS: 6701602986;
SPIN-код: 1173-1255

Ирина Викторовна Федоткина, кандидат психологических наук, доцент; ORCID:0000-0003-4838-6515;
SCOPUS: 57216205440; SPIN-код: 8202-2753

Владислав Викторович Юсупов, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5236-8419;
SCOPUS: 57177317400; SPIN-код: 9042-3320

AUTHORS INFO

***Natalya V. Zelenina**, candidate of biological sciences, associate professor; e-mail: zelnatvas@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8130-7690; SCOPUS: 6701602986;
SPIN code: 1173-1255

Irina V. Fedotkina, candidate of psychological sciences, associate professor; ORCID:0000-0003-4838-6515;
SCOPUS: 57216205440; SPIN code: 8202-2753

Vladislav V. Yusupov, doctor of medical sciences, professor;
ORCID: 0000-0002-5236-8419; SCOPUS: 57177317400;
SPIN code: 9042-3320

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК: 616-006.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

Обзорная статья

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Ю.Ю. Петухова^{1,2}, Е.В. Елисеева¹, В.И. Апанасевич¹, А.Г. Петухова¹, А.В. Оводова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Резюме. Ежегодно фармакологический рынок предлагает новые лекарственные препараты, направленные на увеличение выживаемости и улучшение качества жизни больных онкологического профиля. Однако значительно превосходя по стоимости существующие методы фармакотерапии, новые технологии нередко приводят лишь к небольшому приросту эффективности. Бюджетные ресурсы здравоохранения диктуют необходимость рационального выбора фармакотерапевтических опций при злокачественных новообразованиях, отвечающих принципам обеспечения максимальных результатов и доступности для всего населения. Важную роль в решении этой задачи играет такое направление фармакоэкономического анализа, как метод «затраты — эффективность». Колоректальный рак входит в тройку онкологических заболеваний, обуславливающих наибольшее социально-экономическое бремя для государства. Именно с этим заболеванием связаны самые высокие затраты системы здравоохранения Российской Федерации. Вместе с тем в последнее десятилетие в связи с разработкой эффективных подходов к противоопухолевой фармакотерапии обозначился значительно более благоприятный прогноз в отношении больных, страдающих метастатическим колоректальным раком. Проведение фармакоэкономического обзора, учитывающего как клинические, так и экономические показатели при использовании классических схем химиотерапии и новых таргетных препаратов, послужит ответом на вопрос, насколько эффективно расходуются финансы для борьбы с этим злокачественным новообразованием. Кроме того, неоспоримой является необходимость дальнейшей индивидуализации терапии больных, страдающих метастатическим колоректальным раком, и снижения цен на современные противоопухолевые препараты.

Ключевые слова: колоректальный рак; больные онкологического профиля; противоопухолевая фармакотерапия; химиотерапия; таргетная терапия; показатель «затраты — эффективность»; бюджетные ресурсы здравоохранения.

Как цитировать:

Петухова Ю.Ю., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Петухова А.Г., Оводова А.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ терапии метастатического колоректального рака // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 213–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

Overview article

COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF METASTATIC COLORECTAL CANCER TREATMENT

Yu.Yu. Petukhova^{1, 2}, E.V. Eliseeva¹, V.I. Apanasevich¹, A.G. Petukhova¹, A.V. Ovodova¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

ABSTRACT: Every year, the pharmacological market offers new medicines to increase the survival rate and improve the quality of life of patients with cancer. However, while significantly exceeding the cost of existing methods of pharmacotherapy, new technologies often lead to only a small increased efficiency. Budget resources of health care dictate the need for a rational choice of pharmacotherapeutic options for malignant neoplasms that meet the principles of ensuring maximum results and accessibility for the entire population. An important role in solving this problem is played by such a direction of pharmacoeconomic analysis as the “cost-effectiveness” method. Colorectal cancer is one of the three oncological diseases that cause the greatest socio-economic burden for the state, which is associated with the highest costs of the Russian Federation health care system. Concurrently, in the last decade, a much more favorable prognosis has been identified for patients with metastatic colorectal cancer due to the development of effective approaches to antitumor pharmacotherapy. Conducting a pharmacoeconomic review that takes into account both clinical and economic indicators when using classic chemotherapy regimens and new targeted drugs will determine the effectiveness of finances that are spent to combat this malignancy. Additionally, the need to further individualize the therapy of patients suffering from metastatic colorectal cancer and lower prices for modern antitumor drugs is undeniable.

Keywords: colorectal cancer; patients with cancer; antitumor pharmacotherapy; chemotherapy; targeted therapy; cost-effectiveness indicator; budget health resources.

To cite this article:

Petukhova YuYu, Eliseeva EV, Apanasevich VI, Petukhova AG, Ovodova AV. Comparative pharmacoeconomic analysis of metastatic colorectal cancer treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):213–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma61805>

Received: 25.02.2021

Accepted: 30.10.2021

Published: 20.12.2021

Рак — причина каждого шестого смертельного исхода в мире. Так, в 2018 г. от онкологических заболеваний умерли 9,6 млн человек. Согласно сведениям Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC), 2020 г. связан с новым всплеском онкологической заболеваемости (почти 19 млн новых случаев) и смертности (10 млн смертей от злокачественных новообразований). К 2040 г. эти показатели составят 29,5 млн и 16,3 млн соответственно. В июне 2021 г. специалистами IARC опубликован прогноз о совокупном удвоении заболеваемости всеми видами злокачественных опухолей к 2070 г., в сравнении с 2020 г., если национальные стратегии борьбы с основными факторами риска их возникновения не будут введены [1].

В официальных статистических источниках сообщается, что в 2019 г. в России впервые выявлено 552 тыс. онкобольных (более 640 тыс. новых случаев новых опухолей). Летальность среди онкологических пациентов, состоящих на учете в 2019 г. составила 5,8%, что явилось второй причиной в общей структуре смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. При этом одногодичная летальность соответствует 21,7% от числа заболевших, выявленных в предыдущем году. Это обусловлено высоким удельным весом злокачественных новообразований, диагностированных в III и IV стадиях — 17,6 и 19,8 % соответственно [2]. В основе представленных данных находится многофакторный процесс, на который оказывают влияние как увеличение численности и старение населения, так и негативное влияние современной цивилизации [3,4]. Неблагоприятные эпидемиологические показатели коррелируют с демографической ситуацией в стране в целом, негативно сказываясь на социально-экономическом благополучии общества [2].

Материальный ущерб от опухолевой патологии значителен. Еще в 2010 г. потери от рака в мировом сообществе оценивались в 1,16 трлн \$ (долларов Соединенных Штатов Америки — США) и продолжают увеличиваться [5]. Финансовое бремя онкологической патологии складывается из расходов на медицинские услуги (прямые затраты) и компенсации социально-значимого ущерба (косвенные затраты). Задача медицинской службы — обеспечить организацию процессов, связанных с прямыми затратами. Такими мероприятиями являются профилактика, скрининг, диагностика, лечение, медицинская реабилитация и паллиативная помощь. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, а также случаев резистентности опухолей к стандартным химиотерапевтическим схемам диктуют необходимость находить оптимальные комбинации препаратов и методик, что невозможно без разносторонней оценки проблемы экономических затрат на оказание медицинской помощи больным опухолевой патологией, новых подходов к разработке клинических рекомендаций [6]. Незаменимую роль в решении этой задачи играют методы

фармакоэкономического анализа, и, в первую очередь, методики «затраты — эффективность». Этот подход позволяет сравнить существующие и новые методики терапии с точки зрения клинической и экономической эффективности [3]. Показатель «затраты — эффективность» (Cost Effectiveness Ratio — CER) рассчитывается как отношение разности затрат между стоимостью рассматриваемого препарата и препарата сравнения к разности единиц эффективности рассматриваемого препарата и препарата сравнения, где единица эффективности — это год сохраненной жизни (или год сохраненной жизни без прогрессирования) [7, 8].

Заметим, что при проведении клинико-экономических исследований, расчет показателя «затраты — эффективность» нередко выполняется с учетом затрат на дополнительно сохраненный год качественной жизни (quality-adjusted life year — QALY). На такой поправке, например, настаивает Институт здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) Великобритании. Однако введение аналогичного правила в РФ представляется преждевременным по причине ограниченных сведений о качестве жизни пациентов в различных состояниях здоровья. В целом, далеко не все организации, занимающиеся оценкой технологий в здравоохранении, практикуют использование исключительно QALY как критерия эффективности, но признают и другие методы клинико-экономических исследований. Например, Шотландское агентство по лекарствам широко использует в работе метод «минимизации затрат».

Достижения в области системной терапии метастатического колоректального рака (МКРР), занимающего 3-е место в мире по распространенности и количеству смертей, существенно увеличили экономическую нагрузку на систему здравоохранения [9, 10]. Несмотря на то, что количество вновь выявленных случаев этого заболевания неуклонно сокращается с начала 1990-х гг., приблизительно у 21% пациентов колоректальный рак диагностируется на стадии распространенного метастазирования, отмечается рост заболеваемости у людей моложе 50 лет [11, 12]. Однако в последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение выживаемости пациентов, страдающих МКРР, что обусловлено не только эффективными химиотерапевтическими схемами лечения, но и появлением таргетных препаратов и иммунотерапевтических агентов, нарастающей ролью индивидуализации противоопухолевой терапии [13, 14]. При этом большинство появляющихся препаратов стоят более 1 млн \$ в год, некоторые схемы лечения превышают 1 млн \$ в год, а единые мировые стандарты системной терапии МКРР до настоящего времени не разработаны. Этим обусловлена актуальность проведения фармакоэкономического обзора, сопоставляющего экономические и клинические параметры различных вариантов фармакотерапии данного заболевания [15, 16].

Основа лечения МКРР — это системная химиотерапия и таргетная терапия. Химиотерапию составляет фторпиримидиновый каркас (5-фторурацил или капецитабин) в сочетании с иринотеканом или оксалиплатином. Благодаря этим комбинациям цитостатиков выживаемость пациентов увеличилась с 1 до 21 месяца. Следующие достижения в терапии МКРР произошли после введения моноклональных антител в качестве дополнительных лечебных опций. Моноклональные антитела представлены двумя основными классами: ингибиторами ангиогенеза опухоли (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) и ингибиторами клеточной сигнализации через блок рецептора эпидермального фактора роста опухоли (цетуксимаб и панитумумаб) [12]. Отдельную позицию занимает регорафениб — таргетный агент, ингибирующий многочисленные протеинкиназы, онкогенез и ангиогенез опухоли [14]. Наиболее современное направление терапии МКРР — противоопухолевая иммунотерапия, нашедшая свое применение в подгруппе пациентов с высокой нестабильностью микроокружения опухоли (микросателлитной нестабильностью) [10]. Это направление представлено тремя включенными в Клинические рекомендации¹, одобренные Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации, лекарственными препаратами: пембролизумабом, ниволумабом и ипилимумабом [17]. Таким образом, новые целевые методы лечения являются прорывом в терапии МКРР, но их применение значительно увеличивает затраты на лечение.

Сравнительным анализом клинической эффективности и экономической составляющей лечения МКРР активно занимаются как отечественные, так и зарубежные ученые. Ведущие специалисты Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (НМИЦ) А.А. Трякин, П.А. Балунов [12] сопоставили эти аспекты при самостоятельном применении высокоэффективных схем химиотерапии (ХТ) МКРР и в сочетании с таргетными препаратами. Проводилось сравнение эффективности режимов FOLFOX и FOLFOX + панитумумаб, FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб, FOLFOX и FOLFOX + бевацизумаб в 1-й линии терапии, FOLFIRI и FOLFIR + афлиберцепт во 2-й линии терапии. Показано, что добавление к ХТ схеме лечения панитумумаба увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (МВБП) на 3,6 мес, стоимость лечения — на 2 млн 23 тыс. рублей, цетуксимаба — на 3,1 мес и 1 млн 979 тыс. рублей, бевацизумаба — на 1,7 мес и 243 тыс. рублей, афлиберцепта — на 2,2 мес и 935 тыс. рублей соответственно. Таким образом, средств, потраченных на лечение 100% больных высокоэффективными ХТ схемами, хватило бы на лечение лишь 5–36% пациентов

при использовании таргетных препаратов. Авторами сделан вывод о том, что классические схемы ХТ являются более выгодными с точки зрения показателя «затраты — эффективность». Их применение обеспечивает качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов, страдающих КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов, которые целесообразно назначать на втором и последующем этапах финансирования.

М.Ю. Федянин и др. [13] (НМИЦ) показатель «затраты — эффективность» при добавлении ряда таргетных агентов к ХТ схемам лечения МКРР. По их данным сочетание ХТ с бевацизумабом увеличивает QALY лишь на 0,1 (0,14 года жизни), что составляет 59 361 \$. Инкрементальный показатель «затраты — эффективность» (Incremental cost / effectiveness ratio — ICER) соответствует 571 240 \$/QALY. Присутствие бевацизумаба во 2-й линии терапии добавляет еще 0,11 QALY за 39 209 \$, а показатель ICER достигает 364 083 \$/QALY. Таким образом, бевацизумаб обеспечивает минимальное инкрементальное улучшение выживаемости как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии больных метастатическим раком толстой кишки. Афлиберцепт при добавлении к схеме FOLFIRI увеличивает медиану продолжительности жизни на 1,44 мес, ICER оценивается в 62 894 £/QALY — 92 089 £/QALY (фунтов стерлингов Великобритании). Группой экспертов сделано заключение об отсутствии экономической эффективности данной терапевтической опции. Исследователями также представлена оценка применения анти-EGFR- (от *англ.* epidermal growth factor receptor) моноклональных антител: цетуксимаба и панитумумаба. Известно, что данные препараты работают при отсутствии мутационного опухолевого статуса гена KRAS. Однако даже предварительный отбор пациентов по данному признаку не приводит к улучшению показателя «затраты — эффективность» при сравнении терапии моноклональными антителами с наилучшим поддерживающим лечением. Значение ICER составляет 180 000 \$/QALY и 41 812 \$/QALY для цетуксимаба и панитумумаба соответственно. Фармакоэкономическая оценка еще одного таргетного препарата — регорафениба — продемонстрировала увеличение медианы общей выживаемости на 1,4 мес по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением, что обеспечивало дополнительные 0,04 QALYs (0,13 года жизни). Показатель ICER составил 900 000 \$/QALY. Представив эти данные, авторы тем не менее демонстрируют положительное отношение к широкому использованию таргетных агентов в терапии МКРР. Акцентируется необходимость стандартного отбора пациентов для проведения таргетной терапии как в одной стране, так и между странами, что обеспечит корректное транслирование результатов исследований. Указывается на перспективность появления биоаналогов и снижения цен на таргетные лекарственные препараты.

Исследование, проведенное российским специалистом Н.А. Авксентьевым [14] (Научно-исследовательский

¹ Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела 2020. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/zno_obodochnoj_kishki.pdf (обновлены 19.01.2021).

финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации, Москва) с соавторами демонстрирует сравнительную стоимость месяца жизни при использовании регорафениба, цетуксимаба и панитумумаба. Авторы получали значение показателя «затраты — эффективность» как отношение стоимости курса терапии (руб.) к общей выживаемости (мес). По результатам оценки стоимость одного месяца жизни при использовании регорафениба минимальна по сравнению с другими таргетными препаратами, показанными для 2-й и последующих линий терапии МКРР, что является наиболее экономичной альтернативой в сходной клинической ситуации.

N. Huxley [18] et al. (Великобритания) провели подробный фармакоэкономический анализ целесообразности включения цетуксимаба, панитумумаба и бевацизумаба в режимы FOLFOX и FOLFIRI. Рассмотренные ими рандомизированные контролируемые испытания демонстрируют противоречивые результаты. В целом эксперты пришли к заключению, что добавление анти-EGFR-антител и бевацизумаба к схемам ХТ МКРР обеспечивает преимущество выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Однако с учетом низких значений QALY приводит к увеличению ICER более чем на 50 000 £ за 1 QALY. Принимая во внимание готовность государственной системы здравоохранения Великобритании платить 30 000 £ за QALY, команда экспертов делает вывод о низком соотношении цены и качества рассмотренных препаратов и экономической нецелесообразности их традиционного применения в лечении МКРР.

A.Q. Ungari [19] et al. (Бразилия) провели сравнительный анализ экономической эффективности ХТ схемы XELOX в лечении МКРР в самостоятельном режиме и при добавлении к ней бевацизумаба. Валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения в Бразилии на момент исследования составлял 27 229 BRL (бразильских реал). У государственной системы здравоохранения Бразилии, как в большинстве стран мира максимальный порог готовности платить составляет три ВВП на душу населения, то есть 816 87 BRL. Исследователями показано, что стоимость режима XELOX + бевацизумаб составляет 254 777,16 BRL на год жизни. Поэтому с точки зрения экономической эффективности включать бевацизумаб в программу лечения пациентов, страдающих МКРР, не выгодно.

Японскими исследователями T. Shida et al. [20] показано, что добавление бевацизумаба к схеме FOLFOX увеличивает общую выживаемость на 7 мес, а затраты на лечение в каждый прибавленный месяц жизни на 637 592 ¥ (японских иен), цетуксимаба — на 9 мес и 107 5162 ¥, панитумумаба — на 6 мес и 587 455¥соответственно. FOLFOX + панитумумаб был признан наиболее экономически эффективным режимом среди молекулярно-целевых.

Ученые США S.K. Sherman et al. [11] провели фармакоэкономический анализ включения бевацизумаба в схему монокимиотерапии препаратом фторпиримидинового

ряда капецитабин. Режим продемонстрировал преимущество в 1,7 мес жизни с поправкой на качество. Учитывая, что готовность платить за добавленный год жизни исследователи приравнивали к среднему годовому доходу семьи США (59 039 \$), рассчитанный ICER в размере 725 601 \$ признан экономически неэффективным для данного варианта терапии МКРР.

D.A. Goldstein et al. [21] (США) опубликовали исследование клинико-экономической эффективности 1-й линии терапии МКРР при добавлении бевацизумаба к стандартной схеме FOLFOX. Цель исследователей состояла в проведении соответствующего фармакоэкономического анализа в США, Великобритании, Канаде, Австралии и Израиле. Было продемонстрировано, что режим FOLFOX + бевацизумаб обеспечивает дополнительные 0,10 года жизни с поправкой на качество (QALYs). При этом самый высокий ICER был в США (571 000 \$/QALY), а самый низкий — в Австралии (277 000 \$/QALY). В Канаде, Великобритании и Израиле ICERs колебались от 351 000 до 358 000 \$ за QALY. Таким образом, была продемонстрирована нулевая вероятность того, что бевацизумаб в составе FOLFOX будет экономически эффективным в любой стране при пороге готовности платить 150 000 \$ за QALY.

J. Zadlo et al. [10] (США) в своем исследовании также взяли за ориентир готовности платить у национальной системы здравоохранения \$150 000 за QALY, отмечая, что к моменту исследования эта цифра возросла до приемлемого уровня (ранее было 50 000 \$). Соответственно, режимы ХТ + бевацизумаба и ХТ + цетуксимаб представлены экспертами как клинически и экономически приемлемые. Так, при добавлении к ХТ бевацизумаб обеспечивает увеличение медианы общей выживаемости на 4,3 мес, а затрат на лечение на 75 303\$. FOLFIRI + цетуксимаб против FOLFIRI + бевацизумаб продемонстрировали 5,7 мес LYG (прибавленные годы жизни) и ICER в размере 122 610 \$ за QALY. Также ученые провели сравнительный анализ клинико-экономической эффективности цетуксимаба и панитумумаба, применяемых в монорежиме. Результаты продемонстрировали экономию при использовании панитумумаба в размере 9 468 \$ на каждого пациента при сходных показателях клинической эффективности. В целом сделан вывод о том, что последовательное назначение целевой терапии МКРР оправдано с точки зрения экономической эффективности. Авторы подразумевают, что стоимость данного вмешательства должна соотноситься с пользой для пациента, и выступают за оптимизацию индивидуальной терапии.

F. Calcagno et al. [22] (Франция) опубликовали ретроспективное исследование, информирующее об эффективности и стоимости регорафениба у пациентов, страдающих МКРР, в клинической практике. Показано, что медиана общей выживаемости пациентов составила 6 мес, а медиана затрат 7 917 € (евро) за весь период

лечения, продолжавшийся в среднем 2,5 мес. Цена самого препарата составляла большую часть сметы расходов на лечение (93%). В экономической оценке авторы ссылаются на исследование, проведенное в США, согласно которому регорафениб обеспечивает дополнительные 0,04 QALY (или 0,13 года жизни) при стоимости 40 000 \$. Значение ICER превышает 550 000 \$ за QALY. Авторы пришли к выводу, что регорафениб обеспечивает минимальную добавочную выгоду при высоких добавочных затратах на QALY. Но учитывая, что регорафениб является амбулаторным препаратом, снижение его цены может повысить экономическую эффективность данного варианта таргетной терапии.

Согласно опубликованным рандомизированным исследованиям, иммунотерапия злокачественных новообразований, в том числе МКРР, перспективное направление для группы пациентов с микросателлитной нестабильностью опухоли. Так, по представленным в 2017 г. M.J. Overman et al. [23] (США), а позднее, в 2019 г., J. Tintelnot et al. [24] (Германия) данным, медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП) составила для монотерапии МКРР пембролизумабом 2,3 мес, для монотерапии ниволумабом — 14,3 мес. К настоящему времени МВБП для режима ипилимумаб-ниволумаб не достигнута. По сведениям, представленным в научных изданиях, одногодичная выживаемость без прогрессирования при использовании данного дуплета в терапии больных МКРР составила 71%. Соответственно, проводить корректные фармакоэкономические расчеты представляется преждевременным. Исследователи заключили, что комбинация ипилимумаб-ниволумаб обеспечивает наиболее длительный контроль заболевания у предварительно пролеченных пациентов, страдающих МКРР.

До настоящего времени, оценивая сравнительную фармакоэкономическую эффективность альтернативных вариантов лекарственной терапии МКРР, значительная

часть экспертов придерживаются мнения, что новые таргетные молекулы при незначительной разнице в клинической эффективности по сравнению с ХТ препаратами требуют колоссальных объемов финансовых средств. Их рекомендации нацеливают на преимущественное использование ХТ схем в 1-й и 2-й линиях терапии, обосновывая это возможностью обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов. Более прогрессивно настроенные коллеги полагают, что именно целевые методы лечения максимизируют результаты лечения МКРР, а значительная часть пациентов после интенсивной предварительной терапии сохраняет хороший функциональный статус и имеет право на все активные методы воздействия на опухолевый процесс. Неоспоримой является необходимость дальнейшей индивидуализации терапии больных, страдающих МКРР, и снижения цен на современные противоопухолевые препараты.

Эволюция в клиническом мышлении специалистов имеет устойчивую тенденцию к восприятию инновационных молекулярно-целевых методик лечения МКРР в качестве необходимых в клинической практике фармакотерапевтических вмешательств. Уступая классическим высокоэффективным схемам ХТ с экономической точки зрения, таргетные и иммунные стратегии противоопухолевой терапии в целом не могут считаться экстремально высокочувствительными и малоприменимыми в обычном применении. Благодаря появлению нескольких поколений целевых лекарственных препаратов удалось достичь значимого увеличения числа пациентов, страдающих МКРР, которые живут более 3 лет. Поэтому особую важность имеет назначение таким больным всей возможной последовательности линий противоопухолевого лечения в соответствии с принципами персонализации и прецизионности специальной фармакотерапии. Это позволит внести значимый вклад в результаты борьбы со злокачественными новообразованиями в России и мировом сообществе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soerjomataram I., Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070 // *Nat Rev Clin Oncol*. 2021. Vol. 18, No. 10. P. 663–672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Андреев Д.А., Полякова К.И., Завьялов А.А., и др. Основные направления анализа экономических затрат при оказании онкологической помощи населению // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019. Т. 12, № 4. С. 310–317. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317
4. Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., Радионова М.В. Комплексное влияние медико-социальных и средовых факторов риска на вероятность развития колоректального рака // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 24–28. DOI: 10.17238/pmj1609-1175.2018.3.24-28
5. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis // *JAMA Oncol*. 2017. Vol. 3, No. 4. P. 524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
6. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
7. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., и др. Подходы к формированию единой методики расчета инкрементных показателей «затраты/эффективность» на примере противоопухо-

холевых препаратов в рамках пересмотра перечней лекарственных препаратов для медицинского применения // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. № 1. С. 10–20.

8. Серпик В.Г., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты – эффективность»? // Фармакоэкономика: теория и практика. 2019. Т. 7, № 2. С. 5–8. DOI: 10.30809/phe.2.2019.1

9. Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией // Онкология. Журнал им. А.П. Герцена. 2016. № 2. С. 25–28.

10. Zadlo J. Cost-effectiveness of new and emerging treatment options for metastatic colorectal cancer // *Am J Manag Care*. 2018. Vol. 24, No. 7. P. 118–124.

11. Sherman S.K., Lange J.J., Dahdaleh F.S., et al. Cost-effectiveness of maintenance capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer // *JAMA Oncology*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 236–242. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5070

12. Трякин А.А., Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения таргетной терапии и химиотерапии // Медицинский совет. 2018. Т. 19. С. 50–55. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-50-55

13. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Рогов В.А., и др. Фармакоэкономические особенности выбора системной терапии больных метастатическим раком толстой кишки // Онкологическая колопроктология. 2017. Т. 7, № 2. С. 36–42. DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-36-42.

14. Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Пядушкина Е.А., Тер-Ованесов М.Д. Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016. Т. 9, № 2. С. 38–44. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.038-044

15. Byrne M., Saif M.W. Selecting treatment options in refractory metastatic colorectal cancer // *Onco Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 2271–2278. DOI: 10.2147/OTT.S194605

16. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., и др. Отдаленные результаты и факторы прогноза – их влияние на выбор

тактики лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень // Поволжский онкологический вестник. 2016. № 1. С. 29–37. DOI: 616.34/35-006.6-06:616.36-033.2

17. Феденко А.А., Трякин А.А., Жукова Л.Г., и др. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей / под ред. А.Д. Каприна. Москва, 2020. 408 с.

18. Huxley N., Crathorne L., Varley-Campbell J., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. 2017. Vol. 21. No. 38. DOI: 10.3310/hta21380

19. Ungari A.Q., Pereira L.R.L., Nunes A.A., Peria F.M. Cost-effectiveness analysis of XELOX versus XELOX plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a public hospital school // *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17. P. 691. DOI: 10.1186/s12885-017-3679-5

20. Shida T., Endo Y., Shiraishi T., et al. Economic Evaluation of mFOLFOX6-based First-line Regimens for Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Using Clinical Decision Analysis // *Yakugaku Zasshi*. 2018. Vol. 138, No. 1. P. 83–90. DOI: 10.1248/Yakushi.17-00159

21. Goldstein D.A., Chen Q.S., Iyer T., et al. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a global cost-effectiveness analysis // *The Oncologist*. 2017. Vol. 22, No. 6. P. 694–699. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0455

22. Calcagno F., Lenoble S., Lakkis Z., et al. Efficacy, Safety and Cost of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in French Clinical Practice // *Libertas Academica*. 2016. Vol. 10. P. 59–66. DOI: 10.4137/CMO.S38335

23. Overman M.J., Dermott R.M., André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability – high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study // *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18, No. 9. P. 510. DOI: 10.1016/S1470-2045(17) 30638-1

24. Tintelnot J., Stein A. Immunotherapy in colorectal cancer: Available clinical evidence, challenges and novel approaches // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, No. 29. P. 3920–3928. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.3920

REFERENCES

1. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(10):663–672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z
2. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu. Kaprin AD, Stalinskiy VV, Shahzadova AO. editors. Moscow: MNIOL im PA Gercena. filial FGBU NMIC radiologii Minzdrava Rossii; 2020. 239 p. (In Russ.).
3. Andreev DA, Polyakova KI, Zavyalov AA, et al. The main directions of the analysis of economic costs in the provision of oncological care to the population. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(4):310–317. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317
4. Feldblum IV, Alyeva MKh, Radionova MV. Complex influence of medico-social and environmental risk factors on the probability of colorectal cancer development. *Pacific Medical Journal*. 2018;(3):24–28. (In Russ.). DOI: 10.17238/pmj1609-1175.2018.3.24-28

5. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
6. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guide lines in Russia. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
7. Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, SuraMV, et al. Approaches to the formation of a unified methodology for calculating incremental indicators “costs/efficiency” on the example of antitumor drugs in the framework of revising the lists of medicines for medical use. *Medical technologies. Evaluation and Selection*. 2018;(1):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/medtech2018131110

8. Serpik VG, Yagudina RI, KulikovA Yu. Pharmacoeconomics of innovations or innovations in pharmacoeconomics: a "relative value" analysis instead of a "cost-effectiveness" analysis? *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. 2019;2:5–8. (In Russ.). DOI: 10.30809/phe.2.2019.1
9. Zaplutanov VA, Litovkin AV, Belov VG, et al. Quality of life in elderly and senile cancer patients. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;2:25–28. (In Russ.).
10. Zadlo J. Cost-effectiveness of new and emerging treatment options for metastatic colorectal cancer. *Am J Manag Care*. 2018;24(7):118–124.
11. Sherman SK, Lange JJ, Dahdaleh FS, et al. Cost-effectiveness of maintenance capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):236–242. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5070
12. Tryakin AA, Balunov PA. Pharmacoeconomical assessment of the use of targeted therapy and chemotherapy. *Medical Council*. 2018;19:50–55. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-50-55
13. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Rogov VA, et al. Pharmacoeconomical features of the choice of systemic therapy in patients with metastatic colon cancer. *Colorectal oncology*. 2017;7(2):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-2-36-42
14. Avksentiev NA, Derkach EV, Pyadushkina EA, Ter-Ovanesov MD. The cost of treatment of metastatic colorectal cancer in the second and subsequent lines of therapy using targeted drugs. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2016;9(2):38–44. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.038-044
15. Byrne M, Saif MW. Selecting treatment options in refractory metastatic colorectal cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2019;12:2271–2278. DOI: 10.2147/OTT.S194605
16. Gorchakov SV, Jusudov IV, Vasiliev SV et al. Long-term results and prognostic factors-their influence on the choice of treatment tactics for patients with colorectal cancer with liver metastases. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2016;(1):29–37. (In Russ.). DOI: 616.34/35-006.6-06:616.36-033.2
17. Fedenko AA, Tryakin AA, Zhukova LG, et al. Nacional'noe rukovodstvo po lekarstvennomu lecheniju zlokachestvennyh opuholej. Kaprin AD, editor. Moscow; 2020. 408 p. (In Russ.).
18. Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2017;21(38). DOI: 10.3310/hta21380
19. Ungari AQ, Pereira LRL, Nunes AA, Peria FM. Cost-effectiveness analysis of XELOX versus XELOX plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a public hospital school. *BMC Cancer*. 2017;17:691. DOI: 10.1186/s12885-017-3679-5
20. Shida T, Endo Y, Shiraishi T, et al. Economic Evaluation of mFOLFOX6-based First-line Regimens for Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Using Clinical Decision Analysis. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(1):83–90. DOI: 10.1248/Yakushi.17-00159
21. Goldstein DA, Chen QS, Iyer T, et al. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a global cost-effectiveness analysis. *The Oncologist*. 2017;22(6):694–699. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0455
22. Calcagno F, Lenoble S, Lakkis Z, et al. Efficacy, Safety and Cost of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in French Clinical Practice. *Libertas Academica*. 2016;10:59–66. DOI: 10.4137/CMO.S38335
23. Overman MJ, Dermott RM, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability – high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):510. DOI: 10.1016/S1470-2045(17) 30638-1
24. Tintelnot J, Stein A. Immunotherapy in colorectal cancer: Available clinical evidence, challenges and novel approaches. *World J Gastroenterol*. 2019;25(29):3920–3928. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.3920

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Юрьевна Петухова**, аспирант;
e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0724-9736;
SPIN-код: 5379-3576

Екатерина Валерьевна Елисева, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: eliseeva@tgm.ru;
ORCID: 0000-0001-6126-1253; SPIN-код: 1332-1667

Владимир Иосифович Апанасевич, доктор медицинских наук; e-mail: oncolog222@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-0808-5283; SPIN-код: 3708-6497

Антонина Глебовна Петухова, студент;
e-mail: petukhova_antoinag@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0387-098X;
SPIN-код: 5487-9104

Анна Владимировна Оводова, ординатор;
e-mail: ovodovanna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0943-832X;
SPIN-код: 5487-9010

AUTHORSINFO

***Yulia Yu. Petukhova**, postgraduate student;
e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0724-9736;
SPIN code: 5379-3576

Ekaterina V. Eliseeva, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: eliseeva@tgm.ru; ORCID: 0000-0001-6126-1253;
SPIN code: 1332-1667

Vladimir I. Apanasevich, doctor of medical sciences;
e-mail: oncolog222@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0808-5283;
SPIN code: 3708-6497

Antonina G. Petukhova, student;
e-mail: petukhova_antoinag@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0387-098X;
SPIN code: 5487-9104

Anna V. Ovodova, resident; e-mail: ovodovanna@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0943-832X; SPIN code: 5487-9010

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.0.06:355.588.2:355.415.6

DOI: 10.17816/brmma87409

Научная статья

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИБЛИЖЕНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ К ЗОНЕ САНИТАРНЫХ ПОТЕРЬ С ПРИМЕНЕНИЕМ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ ГРУПП ХИРУРГИЧЕСКОГО УСИЛЕНИЯ

А.П. Овчаренко, Р.Н. Лемешкин, И.Т. Русев, В.В. Северин, И.Г. Прокин, В.Н. Толстошеев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен анализ организации и результатов оказания специализированной хирургической помощи в мирное и военное время. Продemonстрировано, что для соблюдения принципа приближения медицинской помощи к зоне чрезвычайных ситуаций и/или боевых действий важным является привлечение сотрудников военно-медицинских организаций в виде многопрофильных специализированных хирургических групп медицинского усиления. Силами и средствами подобной группы выполняется перепрофилирование медицинских организаций, расположенных наиболее близко к очагам санитарных потерь, с последующим приемом пострадавших и оказанием неотложной специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи по профилю «хирургия». Выполнен анализ усиления этапов медицинской эвакуации по оказанию специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи по профилю «хирургия». В ходе оказания медицинской помощи пострадавшим и раненым в период северокавказского вооруженного конфликта во второй половине XX — начале XXI века лучшие результаты были достигнуты путем развертывания многопрофильных военных госпиталей 1-го эшелона на базе гарнизонных, находившихся поблизости от района войсковых операций. Госпитали 1-го эшелона были усилены многопрофильными группами медицинского усиления из военно-медицинских организаций центрального подчинения. Объем оказываемой специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи по профилю «хирургия» в многопрофильных госпиталях первого эшелона включал общехирургические операции (35,4%), операции на грудной клетке и брюшной полости (19,8%), вмешательства, выполняемые узкими специалистами (оториноларингологические, челюстно-лицевые, офтальмологические, урологические) — 17,7%, операции при травмах (17%), вмешательства на артериальных и венозных сосудах (8,2%), а также на головном мозге (2,4%). В ходе оценки опыта деятельности групп медицинского усиления представлены их медико-статистические показатели и предложения по изменению их штатных структур с учетом спектра поражающих факторов и диапазона поражений при возникновении чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, а также в ходе современных войн и вооруженных конфликтов.

Ключевые слова: многопрофильная группа хирургического усиления; чрезвычайная ситуация; современная война; вооруженный конфликт; приближение медицинской помощи; Служба медицины катастроф Минобороны России; ликвидация медико-санитарных последствий.

Как цитировать:

Овчаренко А.П., Лемешкин Р.Н., Русев И.Т., Северин В.В., Прокин И.Г., Толстошеев В.Н. Эффективность приближения специализированной медицинской помощи к зоне санитарных потерь с применением многопрофильных групп хирургического усиления // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 221–234. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87409>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87409>

Scientific article

THE EFFECTIVENESS OF THE APPROXIMATION OF SPECIALIZED MEDICAL CARE TO THE SANITARY LOSSES ZONE USING THE MULTIDISCIPLINARY SURGICAL REINFORCEMENT GROUPS

A.P. Ovcharenko, R.N. Lemeskin, I.T. Rusev, V.V. Severin, I.G. Prokin, V.N. Tolstosheev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The analysis of the organization and results of specialized surgical care in peacetime and wartime is presented. It is demonstrated that in order to comply with the principle of bringing medical care closer to the zone of emergency situations and/or combat operations, it is important to recruit military medical staff as multidisciplinary specialized surgical groups of medical reinforcement. By the forces and means of such a group, the conversion of medical institutions located closely to the centers of sanitary losses is carried out, followed by the reception of victims and the provision of emergency specialized (including high-tech) medical care of the surgical profile. The analysis of the reinforcement of the stages of medical evacuation for the provision of specialized (including high-tech) medical care of the "surgery" profile was carried out. During providing medical care to the injured and wounded in the North Caucasian armed conflict in the second half of the 20th — early 21st centuries, the best results were achieved by deploying multidisciplinary military hospitals of the 1st echelon on the basis of garrison located near the area of military operations. The 1st echelon hospitals were reinforced by multidisciplinary medical reinforcement groups from military medical organizations of central subordination. Specialized (including high-tech) surgical medical care provided in multidisciplinary hospitals of the first echelon included general surgical procedures (35.4%), operations on the chest and abdominal cavity (19.8%), interventions performed by "narrow specialists" (otorhinolaryngological, maxillofacial, ophthalmological, urological) — 17.7%, trauma operations (17.0%), interventions on arterial and venous vessels (8.2%), as well as on the brain (2.4%). During the evaluation of the experience of the medical reinforcement groups, their medical and statistical indicators are presented and proposals are made to change their staffing structures, taking into account the spectrum of damaging factors and the range of lesions in the event of natural and man-made emergencies, as well as during modern wars and armed conflicts.

Keywords: multidisciplinary surgical reinforcement group; emergency situation; modern war; armed conflict; approximation of medical care; Disaster Medicine Service of the Ministry of Defense of Russia; elimination of medical and sanitary consequences.

To cite this article:

Ovcharenko AP, Lemeskin RN, Rusev IT, Severin VV, Prokin IG, Tolstosheev VN. The effectiveness of the approximation of specialized medical care to the sanitary losses zone using the multidisciplinary surgical reinforcement groups. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4): 221–234. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87409>

Received: 07.10.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Кратчайшие сроки оказания специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи по профилю «хирургия» (СВМПХ) после получения ранения или травмы как в мирное (при устранении негативных последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС)), так и в военное время являются важнейшим фактором снижения смертности, временной и постоянной нетрудоспособности, сокращения продолжительности стационарного и амбулаторного лечения, а также максимально полного восстановления трудоспособности и боеспособности. Санитарно-авиационная эвакуация раненых с применением самолетных и вертолетных модулей в ближайшее время после получения ранения (травмы) на соответствующий этап медицинской эвакуации, где оказывается медицинская помощь по профилю «хирургия» (МППХ), существенно влияет на процесс устранения результатов неблагоприятных воздействий ЧС, а также действий в современных войнах. Такую возможность рассматривал В.А. Оппель в своей публикации «Организационные вопросы передового хирургического пояса Действующей армии» [1], увидевшей свет во втором десятилетии XX в.: «Если бы средства эвакуации позволяли, если бы эвакуацию можно было бы производить со скоростью, например, курьерского поезда, то конечно большинству раненых надлежало бы, по получении первичной помощи, эвакуироваться в тыл верст на 200–300». Общепринятой методикой оказания помощи раненым и пострадавшим в то время было их перемещение в глубокий тыл с последующим лечением. В тот период отсутствовали условия для организации описанной Оппелем скоростной эвакуации раненых, поэтому решением стало расширение оперативной (хирургической) активности на этапе дивизионного звена. Оппель обозначил как «этапное» лечение, лечение, неотъемлемо связанное с эвакуацией пораженных и раненых. Таким образом, одним из ключевых принципов оказания МППХ стало ее перемещение к очагу массовых санитарных потерь.

Цель исследования — оценить эффективность соблюдения принципа приближения медицинской помощи к очагу массовых санитарных потерь при оказании СВМПХ, при устранении медико-санитарных неблагоприятных последствий ЧС, а также в ходе современных войн и вооруженных конфликтов (СВ и ВК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили научные публикации, посвященные организации и проблемам оказания медицинской помощи при ЧС, СВ и ВК, индексированные в Российской национальной библиотеке и Научной электронной библиотеке. Проанализирован опыт участия военно-медицинских специалистов

в составе многопрофильных групп хирургического усиления в интересах Службы медицины катастроф (СМК) Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) с последующим сопоставлением полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После Великой Отечественной войны эффективность соблюдения принципа приближения медицинской помощи к очагу массовых санитарных потерь при оказании СВМПХ неоднократно подтверждалась при ликвидации последствий ЧС. В ходе устранения последствий землетрясения магнитудой 7,3–8 баллов по шкале Рихтера в Туркменской Советской Социалистической Республике, произошедшего 5–6 октября 1948 г., когда погибло около 20 тыс. человек, была отмечена положительная роль медицинской службы Вооруженных сил Союза Советских Социалистических Республик (ВС СССР) [2, 3]. Организацией оказания медицинской помощи руководили главный государственный санитарный инспектор СССР Т.Е. Болдырев, а также главный хирург Советской армии Н.Н. Еланский. Помощь оказывалась силами и средствами медицинской службы (МС) Туркестанского военного округа (ТуркВО), а также с участием гражданских специалистов, прибывших из разных регионов. В непосредственной близости от очага ЧС были развернуты полевые госпитали. Основные работы по спасению жителей из-под развалин, оказанию первой помощи и организации снабжения предметами первой необходимости проводились ВС СССР, МС которой была оказана помощь более 50 тыс. получившим в результате ЧС тяжелые травмы.

Ранним утром 26 апреля 1966 г. в Ташкенте произошло разрушительное землетрясение. Одним из первых решений руководства МС была авиационная транспортировка в район бедствия из Москвы и Ленинграда более 100 специалистов врачебного и среднего медицинского звеньев, оснащенных имуществом для оказания помощи. В течение первой недели после землетрясения в пострадавший район было направлено более 1,2 тыс. специалистов. Было налажено ежедневное снабжение гемокомпонентами и кровезаменителями. Военные специалисты МС организовали несколько полевых госпиталей. В данных структурах функционировала 21 хирургическая бригада, включая 9, укомплектованных гражданскими специалистами, и 12 — военными, в которых работало 12 хирургических бригад в составе военных врачей и 9 гражданских бригад. Уже в первые дни была оказана помощь 1215 раненым. В стационарные медицинские учреждения была произведена эвакуация более 8 тыс. человек, получивших тяжелые травмы и повреждения.

31 мая 1970 г. катастрофическое землетрясение магнитудой 7,9 баллов по шкале Рихтера произошло в другом полушарии, на севере Перу. В результате

стихийного бедствия, получившего название Анкаш, погибло 100 тыс. человек (включая 25 тыс. пропавших без вести), 359 тыс. получили ранения. Стихия полностью или частично уничтожила 250 населенных пунктов, в том числе крупнейший порт страны Чимботе, который был погребен под многометровой толщей грязи, г. Уарас был разрушен, г. Юнгай — полностью затоплен. В зону стихийного бедствия в кратчайшие сроки была транспортирована гуманитарная помощь из Советского Союза. Для оказания помощи пострадавшим многопрофильный полевой госпиталь (МПГ) на 200 коек также был направлен в Перу. Госпиталь был развернут на окраине столицы пострадавшего района и состоял из 4 отделений, где оказывалась помощь пациентам хирургического профиля, с поражениями глаз, повреждениями челюстно-лицевой области, гортани, уха и носа, а также проводилось лечение пациентов с травмами, включая повреждения головного мозга.

Другими нозологическими формами, при которых пациенты получали медицинскую помощь в данном МПГ, были заболевания инфекционного и общетерапевтического профилей. В ожидании большого потока амбулаторных больных и легкораненых было оборудовано мощное амбулаторно-поликлиническое подразделение и зона специальной обработки с учетом прогноза большого объема раненых и пораженных, обращение которых за медицинской помощью ожидалось. В работе госпиталя приняли участие сотрудники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко (ГВКГ) и других военных медицинских учреждений. Суммарно в результате этого землетрясения около 3 млн человек пострадало, более 150 тыс. было госпитализировано. Военные медицинские специалисты из Советского Союза трудились в пострадавшей стране в течение 4 месяцев. В этот период около 50 тыс. раненых и пораженных получили медицинскую помощь, более чем 10 тыс. человек были вакцинированы.

Организация ликвидации ЧС природного характера во второй половине XX в. продемонстрировала обособанность принципа приближения медицинской помощи к очагу массовых санитарных потерь и, прежде всего, специализированной хирургической. Вооруженные конфликты, боевые действия и войны второй половины XX в. установили более строгие требования к организации медицинского обеспечения боевых частей, в том числе к оказанию медицинской помощи раненым и пораженным хирургического профиля [4]. Существенно улучшить результаты оказания помощи, в особенности в группе раненых с множественными и сочетанными повреждениями тяжелой степени, удалось в результате более широкого применения авиационного транспорта, прежде всего вертолетов. Этот вид транспорта использовался при эвакуации пострадавших непосредственно из очага боевых действий или медицинских пунктов.

Раненые и пострадавшие направлялись напрямую в многопрофильные хирургические госпитали для оказания СВМПХ [5].

Во время участия советских войск в боевых действиях в Республике Афганистан (РА) в 1979–1989 гг. СВМПХ пораженным и раненым оказывалась в 650-м госпитале 40-й общевойсковой армии (ОА) (г. Кабул) и 340-м окружном госпитале ТуркВО (г. Ташкент). Кроме того, в решении данной задачи были задействованы группы медицинского усиления (ГМУ), осуществлявшие свою деятельность в стационарных гарнизонных военных госпиталях (ВГ), отдельных медицинских батальонах и ротах (омедб, омедр), которые дислоцировались вблизи от районов боевых действий. Эти подразделения оказывали помощь раненым, доставленным из войсковой зоны, без оказания квалифицированной медицинской помощи (КМП) [6]. В целом при локальных военных конфликтах и ЧС более 60% жертв получают повреждения опорно-двигательного аппарата, 90% из них нуждаются в хирургическом лечении в специализированном медицинском учреждении. В случае тяжелых множественных и сочетанных травм, осложненных травматическим шоком, смертность на передовых этапах медицинской эвакуации составляет до 10–15%, инвалидизация — более 30%, обратно в строй возвращаются не более 50% пострадавших [7]. Возможность приближения СВМПХ к боевым порядкам войск во время активных боевых действий путем усиления стационарных гарнизонных ВГ хирургическими ГМУ была доказана в ходе работ по обеспечению медицинской помощи в РА. Задачей этих групп было оказание неотложной специализированной медицинской помощи при тяжелых изолированных или сочетанных повреждениях, по возможности, в исчерпывающем объеме [8].

Такой подход к организации лечебно-эвакуационного обеспечения 40-й ОА был обусловлен особенностями боевых действий. Как правило, войска располагались гарнизонами, а планирование вооруженных операций осуществлялось заблаговременно. Приближение СВМПХ к боевым порядкам войск стало осуществимым после создания адекватных условий работы хирургических бригад во всех ВГ, омедрб и омедр. К 1984 г. все они были размещены в стационарных помещениях с кондиционированием воздуха и оснащены современным медицинским оборудованием. Тем самым были созданы насколько возможно оптимальные условия для повседневной профессиональной деятельности врачей-специалистов [9]. Первые группы хирургического усиления медицинских частей появились уже в 1980 г. и состояли из 2–3 хирургов, травматолога-ортопеда, 1–2 анестезиологов, трансфузиолога, подготовленного среднего медицинского персонала с дополнительным хирургическим оснащением. В 1985–1986 гг., в период тяжелых боев за Панджшерское ущелье, в группах усиления медицинского батальона

в Баграме насчитывалось до 30 сотрудников — представителей основных хирургических специальностей [8].

МС ВС СССР накопила ценный опыт при ликвидации последствий катастрофического землетрясения в Армянской ССР 7 декабря 1988 г. Потери медицинской службы Закавказского военного округа в результате землетрясения составили более половины сил и средств. Сохранившимися силами и средствами Ленинканского гарнизонного ВГ была организована медицинская сортировка раненых и оказание им КМП 3 хирургическими бригадами. На следующий день после землетрясения в Ереван была доставлена оперативная группа Центрального военно-медицинского управления МО СССР под руководством главного хирурга МО СССР, профессора, полковника МС Э.А. Нечаева, координировавшая работу и распределение сил и средств медслужбы в зоне бедствия. Оперативная группа взаимодействовала с органами Минздрава СССР и Армянской ССР, организовывала оказание специализированной медпомощи, а также участвовала в процессе эвакуации раненых воздушным транспортом, преимущественно в военно-медицинские учреждения Ленинграда и Москвы.

Автомобильными путями из медицинских воинских частей и военно-медицинских структур (организаций), дислоцированных в радиусе до 300 км от эпицентра стихийного бедствия, в область медико-санитарных потерь были транспортированы врачебно-сестринские бригады. Группа медиков-специалистов окружного ВГ прибыла в пострадавшую республику позднее воздушным путем. Совместно с гражданскими органами здравоохранения, преимущественно, силами ГМУ, в аэропорту г. Ленинакана был развернут эвакуоприемник для раненых и пораженных. Из Ленинакана пострадавшие транспортировались в лечебные учреждения Еревана и Тбилиси [10]. Впоследствии начальник ГВМУ МО СССР генерал-полковник МС Ф.И. Комаров руководил и координировал действия сил и средств МС ВС СССР в зоне ЧС [10–12]. В зону бедствия был направлен отряд специализированной медицинской помощи (ОСМП) численностью 293 человека, состоявший из 128 военно-полевых хирургов, 32 анестезиологов, трансфузиологов и специалистов по экстракорпоральной детоксикации, 18 терапевтов, психиатров, невропатологов, 8 лаборантов и микробиологов, иммунологов, 9 врачей других специальностей, а также 98 медицинских специалистов среднего звена. Профессорско-преподавательский состав и обучающиеся ВМА во главе с полковником МС профессором И.Д. Косачевым, Военно-медицинского факультета при Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУВ), ведущие специалисты ГВКГ, центральных и ряда окружных ВГ составили «костяк» этого отряда. Большинство участников данного формирования обладали опытом оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим в ходе боевых действий в РА и в условиях их массового поступления. На базе гарнизонного госпиталя

в Ереване под руководством главного хирурга ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, профессора полковника МС П.Г. Брюсова, был развернут МПГ на 450 коек. В структуру данного МПГ вошли приемное отделение и 3 хирургических, подразделения трансфузиологии, гемодиализа, детоксикации и гипербарической оксигенации [10, 13].

Ценный и во многом трагический опыт ликвидации медико-санитарных последствий различных ЧС позволил создать СМК МО РФ. Ее деятельность строилась по принципу привлечения сил и средств медицинских учреждений центрального и окружного подчинения. Оказание первой врачебной помощи являлось задачей бригад специализированной медицинской помощи (в крупных медицинских формированиях), в военно-медицинских организациях эту задачу решали врачебно-сестринские бригады. К бригадам специализированной медпомощи относились радиологические подразделения, мобильные группы санитарно-эпидемиологического профиля, штатные мобильные модульные формирования, ориентированные на оказание квалифицированной и специализированной медицинской помощи при авариях и катастрофах (в частности, при радиационных), отдельные медотряды специального назначения (омедо СпН) [14, 15].

В процессе накопления опыта организации оказания медицинской помощи раненым и пораженным в северокавказских вооруженных конфликтах (1994–1996 и 1999–2002 гг.) эволюционировал принцип приближения медицинской помощи к очагу массовых санитарных потерь. Принимая во внимание преимущества двухэтапной схемы оказания помощи раненым, было сочтено целесообразным развернуть два МПГ в непосредственной близости от зоны вооруженного конфликта для обеспечения оказания СВМПХ в кратчайшие сроки. Второй задачей этих подразделений являлась подготовка раненых к эвакуации в стационарные военные лечебные учреждения, где они получали специализированное лечение с последующей реабилитацией.

Медицинские структуры, предназначенные для обеспечения СВМПХ и последующего лечения раненых в период боевых действий в 1994–1996 гг., были сгруппированы в три эшелона. 1-й эшелон был сформирован из омедо СпН (г. Моздок) и ВГ (г. Владикавказ), дислоцированных на двух основных лечебно-эвакуационных направлениях на границе с Чеченской Республикой. Им были приданы ГМУ из ГВКГ и ВМА. Во 2-й эшелон вошли окружные и гарнизонные ВГ, размещенные на территории Северо-Кавказского военного округа (СКВО) и в других регионах страны. 3-й эшелон сформировали главный и центральные госпитали МО РФ и клиники ВМА [16–18].

Оказание СВМПХ в ходе северокавказского вооруженного конфликта (1994–1996 гг.) осуществлялось в гарнизонном ВГ (г. Владикавказ) и в омедо СпН, развернутом в г. Моздок. Военные медики-специалисты по профилю

«хирургия» направлялись в омедо СпН. Периодическая смена местонахождения омедо СпН вместе с вооруженными формированиями существенно осложняло оказание квалифицированной хирургической помощи. Неудовлетворительные результаты оказания медицинской помощи стали закономерным следствием отсутствия оборудованных площадей для обеспечения организации СВМПХ и крайнего дефицита специальных устройств и средств (операционные светильники и отсасыватели, электрокаутеры, устройства для репозиции переломов, операционные столы и т. п.), применяемых при лечении раненых и пострадавших. После оказания СВМПХ силами ГМУ регистрировалась высокая частота осложнений и повторных хирургических операций: до 22% из числа перенесших манипуляции на мягких тканях, после попыток устранения повреждений магистральных кровеносных сосудов (до 28%) и длинных трубчатых костей (до 74%). Обращала на себя внимание самая большая доля таких исходов после нейрохирургических вмешательств — до 86%. Эти результаты доказали неэффективность применения омедо СпН в тактическом районе.

С марта 1995 г. изменился подход в плане приближения СВМПХ к району ведения боевых действий: хирурги-специалисты к омедо СпН больше не прикомандировывались, и местами оказания специализированной хирургической помощи в зоне войсковой операции являлись гарнизонные ВГ и омедо СпН, находящиеся в оперативном звене [16, 18]. Базовый ВГ СКВО (г. Владикавказ) стал основой многопрофильного военного госпиталя (МВГ) 1-го эшелона емкостью 450 коек. В «холодном» периоде штат ВГ состоял из 5 хирургов, 2 анестезиологов, функционировали две операционные с двумя перевязочными, а также одно отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 6 коек. С 1 декабря 1994 г., в период активизации вооруженного конфликта, ВГ была придана ГМУ из ВМА. Эта группа состояла из двух военно-полевых хирургов с опытом лечения сочетанных травм, в том числе полученных в результате применения огнестрельного оружия (причем один из них был дополнительно подготовлен по направлению «сосудистая хирургия»). ГМУ также включала специалистов следующих направлений, каждое из которых было представлено двумя военными медиками: анестезиология-реаниматология, травматология-ортопедия, нейрохирургия. Также группа была укомплектована средним медицинским персоналом — сестрами-анестезистами (2 человека) и операционными медицинскими сестрами (2 человека). Челюстно-лицевой хирург, хирург-оториноларинголог и хирург-офтальмолог вошли в состав ГМУ позднее. Палата ОРИТ (8 коек) и 2 операционные (каждая с двумя операционными столами) были дополнительно оснащены с целью оказания СВМПХ, а за счет коечного фонда других отделений было расширено хирургическое.

Сложным этапом стали первые 2 месяца работы ГМУ, когда специалисты столкнулись с поступлением

большого числа военнослужащих с ранениями и поражениями, полученными при штурме Грозного. На этом этапе в первые 2 месяца работы группы было госпитализировано более 1 тыс. раненых. В сроки до 12 ч, от 12 до 24 ч и более суток от момента ранения были доставлены 26, 41 и 33% раненых соответственно. Военные медики произвели более 400 хирургических вмешательств. В спектр выполненных операций вошли 44 операции остеосинтеза переломов, 18 лапаротомий, 5 торакотомий, 18 трепанаций черепа и 4 ламинэктомии, 8 операций восстановления крупных кровеносных сосудов. Непосредственная послеоперационная летальность составила 1,9% (погибло 8 человек); оперируемость составила 40,5%. Суммарно в течение всего времени вооруженного конфликта и контртеррористической операции (1994–1996 гг.) в МВГ Владикавказа было госпитализировано около 1,5 тыс. раненых. Из всех госпитализированных чуть больше 1% после излечения вернулись в свои боевые подразделения, а подавляющее большинство раненых и пораженных были эвакуированы в медицинские организации центрального подчинения и 1602-й окружной военный клинический госпиталь (ОВКГ) СКВО [16, 17].

В начале декабря 1994 г. на базе омедо СпН Московского военного округа в г. Моздок произошло формирование МВГ 1-го эшелона на 76 коек. Развертывание МВГ производилось в зданиях медпункта авиационной части, казармах и с использованием палаточного фонда. К началу активных боевых действий отряду были приданы ГМУ из ГВКГ, ГИУВ, ЦВКГ им. А.А. Вишневского, окружных ВГ Московского военного округа, Смоленского, Калужского и Наро-Фоминского ВГ. Во время интенсивного приема пострадавших в МВГ работало до 30 врачей, в том числе 7 общих хирургов, 1–3 травматолога, 2 нейрохирурга, хирург-офтальмолог, хирург-оториноларинголог, челюстно-лицевой хирург, 12 анестезиологов-реаниматологов и другие специалисты. За первые 3 месяца оказания СВМПХ было госпитализировано около 5,5 тыс. раненых, пораженных и пациентов хирургического профиля (2960 раненых и 2357 больных).

Показатель оперируемости составил 57%, хирургические вмешательства были выполнены более чем 1,7 тыс. больным и раненым. Более одной трети из пролеченных в МВГ было госпитализировано в течение первых трех недель вооруженных столкновений. Ближайшая послеоперационная летальность составила 0,5%, а 1,5% вернулись в свои подразделения. Около 1/10 от всех госпитализированных составляли пациенты с ранениями и повреждениями травматологического профиля. Спектр медицинской помощи по данному направлению включал 57 операций остеосинтеза огнестрельных переломов, а также около 400 манипуляций по обработке костно-мышечных ран. 68 трепанаций черепа и 5 ламинэктомий вошли в перечень из 331 операции и манипуляции, которые были оказаны пациентам

с ранениями и повреждениями головного и спинного мозга [16, 19, 20].

Принципы организации обеспечения СВМПХ раненым в штатных военно-медицинских организациях МО РФ с использованием ГМУ были впервые апробированы и получили практическое подтверждение при медицинском обеспечении боевых действий в период северокавказского конфликта (1994–1996 гг.). На основе полученного опыта были намечены направления совершенствования организационно-штатной структуры, медицинского оснащения и организации работы ГМУ, задачей которых являлось обеспечение специализированной помощи по направлению «хирургия» на базе полевых лечебных учреждений в СВ и ВК. При двухэтапном варианте оказания помощи раненым в вооруженном конфликте неотложные и срочные хирургические манипуляции производятся специалистами, поэтому при организации медицинского обеспечения раненых и пораженных целесообразно развертывать МПГ (на базе медо СпН или ВГ с ГМУ) неподалеку от района боевых действий. Задача, которая ставится перед МПГ (на базе медо СпН или ВГ с ГМУ), — выполнение неотложных, срочных и отсроченных оперативных вмешательств. Вторым направлением их деятельности по лечению раненых и пораженных является интенсивная терапия и подготовка госпитализированных военнослужащих к эвакуации в стационарные лечебные учреждения МО РФ. Обязательным сокращением многоступенчатости в системе лечебно-эвакуационных мероприятий является обеспечение эффективной и бесперебойной эвакуации раненых из зоны конфликта воздушным транспортом, прежде всего вертолетами [7].

Опыт, накопленный в период 1994–1996 гг., был использован при организации двухэтапной системы лечебно-эвакуационного обеспечения войск в ходе проведения северокавказской контртеррористической операции (КТО) (1999–2002 гг.). В тот период специализированная хирургическая помощь оказывалась в МВГ 1-го эшелона, которые находились в непосредственной близости к району вооруженного конфликта. Также была хорошо организована эвакуация раненых вертолетными звеньями из мест дислокации боевых частей [21]. СВМПХ на восточном эвакуационном направлении на начальном этапе КТО оказывалась в ВГ на 225 коек (г. Буйнакс). В данном учреждении в период, предшествовавший проведению КТО, по штатному расписанию состояло 3 общих хирурга, стоматолог, анестезиолог-реаниматолог, оториноларинголог, офтальмолог, 3 операционных сестры и 5 медицинских сестер-анестезистов. Имелось 50-коечное хирургическое отделение, ОРИТ емкостью 5 коек, по 2 операционных и перевязочных кабинета. После инициации КТО госпиталь был усилен ГМУ СКВО. Коечная емкость ОРИТ была увеличена до 8 коек, коечная емкость стационара выросла втрое. 12 военных медиков-специалистов вошли в состав группы усиления:

хирурги (нейрохирург, сосудистый и торакоабдоминальный), анестезиолог-реаниматолог, операционные и сестры-анестезисты.

В начале осени 1999 г. на смену ГМУ из СКВО прибыла ГМУ из ГВКГ им. Н.Н. Бурденко [19]. В период КТО в МВГ было госпитализировано более 1900 раненых и больных хирургического профиля, которым было произведено более 1200 операций. Различные хирургические вмешательства включали около 130 лапаротомий, 50 торакотомий, 25 трепанаций черепа, 25 операций по восстановлению поврежденных магистральных артерий и вен, около 40 операций внеочагового остеосинтеза при огнестрельных переломах. Непосредственная послеоперационная летальность составила 1,5%. Осенью 1999 г. зона боевых действий переместились западнее, в Чеченскую Республику, вследствие чего поток госпитализируемых пораженных и раненых сократился. На данном этапе потребность в усилении ВГ отпала, последний вернулся к гарнизонному режиму работы, а группа усиления прекратила свою работу [17].

Оказание СВМПХ пострадавшим, получившим ранения и травмы в ходе КТО, на северо-западном эвакуационном направлении проводилось в сформированном в 1997 г. ВГ на 225 коек (Моздок). Данное военное лечебное учреждение было усилено соответствующей группой из ВМА. До этапа проведения КТО в ВГ имелся штат из 12 врачей, из которых 4 имели хирургическую подготовку, а 3 — образование по специальности «анестезиология-реаниматология». Имеющиеся в наличии силы и средства позволяли в течение 24 ч обеспечивать госпитализацию и оказания СВМПХ 150 раненым. При этом нередкой ситуацией было поступление до 200 раненых и пораженных в течение 1 суток. В ходе КТО в этот МВГ было госпитализировано около 5 тыс. раненых и пораженных хирургического профиля. Специалисты госпиталя совместно с военными медиками ГМУ выполнили более 2 тыс. вмешательств при травмах и ранениях. Так, лапаротомий было выполнено 166, трепанаций черепа — 105, операций внеочагового остеосинтеза огнестрельных переломов — около 300, торакотомий — 17, сосудистых хирургических операций — 276. Ближайшая послеоперационная летальность оценивалась на уровне 1,8% [22, 23].

Оказание СВМПХ раненым и пострадавшим в период проведения КТО на юго-западном эвакуационном направлении выполнялось в ВГ емкостью 530 коек, расположенном во Владикавказе. Согласно штатному расписанию, в ВГ имелось 5 хирургов, 3 травматолога, 3 анестезиолога-реаниматолога. К началу боевых действий и периоду активного поступления раненых и пораженных ВГ была придана ГМУ из 3-го ЦВКГ им. А.А. Вишневого в составе 2 общих хирургов, нейрохирурга, ангиохирурга и анестезиолога-реаниматолога, которая усилила штат госпиталя (3 травматолога, 3 анестезиолога-реаниматолога и 5 специалистов хирургического

профиля). Сотрудники ВГ в течение своей работы приняли около 6 тыс. раненых и пациентов хирургического профиля, которым было выполнено около 2 тыс. хирургических операций и манипуляций. Спектр вмешательств включал 126 и 16 операций при ранениях брюшной полости и грудной клетки соответственно, 177 операций при огнестрельных переломах, 75 нейрохирургических вмешательств и около 50 случаев хирургического восстановления магистральных кровеносных сосудов с общей непосредственной послеоперационной летальностью 1,2% [21].

В целом в МВГ 1-го эшелона раненые и пораженные оперировались практически по тем же показаниям и в том же объеме (неотложные, срочные и отсроченные операции), что и в омето СпН. В отличие от омето СпН, МВГ 1-го эшелона с приданными им специалистами ГМУ обеспечивали существенно лучшие результаты. Госпитали были оснащены всем необходимым оборудованием, подавляющему большинству пораженных и раненых выполнялись радикальные операции. Не последнюю роль в достижении высоких результатов лечения сыграла хорошая подготовка врачей-специалистов ГМУ, которые оказывали помощь в среднем двум третям раненых в крайне тяжелом и тяжелом состоянии. На долю штатных врачей госпиталей приходилось преимущественно оказание медицинской помощи при легких травмах и ранениях. В МВГ 1-го эшелона с приданными им ГМУ широко использовались наиболее современные технологии хирургии травм мирного времени: лапароскопия, торакоскопия, комплексные реконструктивные операции при ранениях любой локализации, ранняя стабильная фиксация длинных костей и таза, тактика «сокращенных лапаротомий — запрограммированных релапаротомий» при крайне тяжелом состоянии пациентов и др. Было обеспечено бесперебойное снабжение медицинских учреждений препаратами крови и плазмозаменителями [17]. В МВГ 1-го эшелона лечение пораженных и раненых проводилось в условиях специализированного стационара, где им оказывалась СВМПХ, выполнялись экстренные операции, одной из задач которых была профилактика серьезных осложнений. После стабилизации состояния (обычно через 48–72 ч после вмешательств) раненые санавиацией эвакуировались в ВГ 2–3-го эшелонов.

Спектр хирургических операций при оказании СВМПХ в МВГ 1-го эшелона включал следующие вмешательства:

- общехирургические (1/3 от всех операций): остановка профузного кровотечения с перевязкой немагистральных артерий; первичные ампутации при отрывах, разрушениях конечностей и при их необратимой ишемии; первичная хирургическая обработка обширных и, как правило, загрязненных ран, повреждений мягких тканей и костно-мышечных ран без остеосинтеза огнестрельных переломов;
- вмешательства при повреждениях органов грудной клетки и брюшной полости (~20%): лапаротомии при

проникающих ранениях живота, торакотомии по поводу продолжающегося внутриплеврального кровотечения, пункция и дренирование плевральной полости при напряженном пневмотораксе и/или гемотораксе, устранение открытого пневмоторакса, вмешательства при внебрюшинных ранениях мочевого пузыря и прямой кишки;

- хирургические вмешательства, выполняемые узкими специалистами, при ранениях гортани, ушей и носа, повреждениях челюстно-лицевой области, зрительного аппарата, мочевыводящей системы (~18%);
- операции травматологического профиля: первичная хирургическая обработка обширных и загрязненных костно-мышечных ран с внеочаговой фиксацией огнестрельных переломов длинных костей и костей таза, остеосинтез при закрытых переломах (~17%);
- ангиохирургические вмешательства (менее 1/10 от всех операций): остановка кровотечений из магистральных артерий с наложением сосудистого шва, восстановление кровоснабжения при ишемии конечности;
- нейрохирургические манипуляции (трепанации черепа и декомпрессионные ламинэктомии) — менее 2,5% от общего числа выполненных манипуляций в ходе оказания СВМПХ.

В целом благодаря налаженной системе организации обеспечения СВМПХ в МВГ 1-го эшелона непосредственные результаты лечения боевой травмы улучшились. Осложнения, включая инфекционные, возникали редко, и важную роль в этом сыграла короткая продолжительность лечения раненых. Смертность среди контингента раненых и пораженных, которым выполнялось оказание СВМПХ в МВГ 1-го эшелона значительно не различалась при сравнении результатов, полученных в периоды восстановления конституционного порядка (1994–1996 гг.) и в ходе КТО (1999–2002 гг.). Общая госпитальная летальность составляла 1,3%.

В период КТО отмечено существенное увеличение потока раненых и пострадавших, госпитализируемых в тяжелом состоянии. Несмотря на этот факт, результаты работы медицинских военных специалистов существенно не изменились. Основными причинами смерти были типичные несовместимые с жизнью повреждения, характерные для боевой травмы: острая тяжелая кровопотеря с результирующим геморрагическим шоком, проникающие ранения черепа, тяжелые повреждения головного мозга. Более 1% личного состава войск, получившие легкие ранения, окончили свое лечение этапе МВГ 1-го эшелона. Подавляющая часть пациентов с ранениями и повреждениями была эвакуирована в лечебные учреждения 2-го и 3-го эшелонов. Период пребывания в МВГ 1-го эшелона до момента эвакуации обычно не превышал 3 суток. Заметим, что в период вьетнамской войны (1955–1975 гг.) летальность при оказании медицинской помощи в ведущих госпиталях Соединенных

Штатов Америки была как минимум в 1,5 раза выше [24]. Одной из причин подобного расхождения может быть отсутствие у военных врачей должного опыта и, соответственно, низкий уровень оказания медицинской помощи на начальном временном отрезке американо-вьетнамского вооруженного конфликта.

Опыт, полученный МС в ходе оказания помощи раненым и пострадавшим в ходе СВ и ВК, применим и для решения существующей серьезной проблемы политравм мирного времени, возникающих в результате разного рода ЧС. На сегодняшний день порядок организации и оказания Всероссийской СМК медицинской помощи при ЧС, включая медицинскую эвакуацию, регламентирован приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1202н от 06.11.2020 г. Медицинская помощь пострадавшим в ЧС оказывается на основе клинических рекомендаций СМК и с учетом действующих стандартов [25]. В клинических рекомендациях по ведению пораженных хирургического профиля, получивших тяжелые травмы и ранения, специальный раздел посвящен описанию запрограммированного многоэтапного хирургического лечения [26–29].

С учетом профессиональных компетенций военно-медицинских специалистов военно-медицинских организаций центрального подчинения, накопленного и проанализированного выше опыта, на 3-м уровне медицинского обеспечения следует формировать многопрофильные специализированные хирургические

ГМУ. Эти формирования предназначены для оказания специализированной помощи по профилю «хирургия» в уменьшенном объеме раненым и пострадавшим, а также для усиления испытывающих чрезмерную нагрузку подразделений со штатными военно-медицинскими специалистами. Еще одной задачей специализированных ГМУ, с которой они успешно справляются, является переформирование общехирургических госпиталей в специализированные путем их усиления. Группа может усиливать любое штатное медицинское подразделение не ниже медо СпН. В состав многопрофильной специализированной хирургической ГМУ (БрСМП хирургическая) входят 13 врачей-специалистов и 12 специалистов со средним медицинским образованием (все военнослужащие), табл. 1.

Руководителем многопрофильной специализированной хирургической ГМУ назначается опытный хирург, имеющий подготовку в области боевой хирургической травмы и хирургии политравм. Помимо оказания специализированной хирургической помощи и общего руководства группой, на него возложены обязанности по оказанию помощи личному составу военно-медицинских организаций 2-го уровня медицинского обеспечения, медо СпН в качестве обязанностей ведущего хирурга усиленного подразделения, работа по проведению медицинской сортировки. Наличие в группе «узких специалистов» хирургического профиля позволяет проводить сложные хирургические вмешательства с использованием современных

Таблица 1. Состав многопрофильной специализированной хирургической группы медицинского усиления

Table 1. Attendees of a multidisciplinary specialized surgical group of medical reinforcement

Специальность	Количество
Общий хирург	1
Врач-хирург торакальный	1
Врач-хирург абдоминальный	1
Врач-нейрохирург	1
Врач-офтальмолог (хирург)	1
Врач-оториноларинголог (хирург)	1
Врач-комбустиолог	1
Врач-хирург (челюстно-лицевой)	1
Врач-хирург (сосудистый)	1
Врач-травматолог	2
Анестезиолог-реаниматолог	2
Старшая операционная медицинская сестра	1
Операционная медицинская сестра	3
Медицинская сестра-анестезист	4
Младшая медицинская сестра	2
Медицинский статистик-регистратор	2
Всего	25

Таблица 2. Состав бригады специализированной хирургической помощи, формируемой на базе военно-медицинских организаций окружного подчинения**Table 2.** Attendees of the specialized surgical care team formed on the basis of military medical organizations of the district subordination

Специальность	Количество
Хирург (с подготовкой по ангиотравматологии)	1
Врач-хирург (торакоабдоминальный)	2
Врач-травматолог	1
Анестезиолог-реаниматолог	2
Старшая операционная медицинская сестра	1
Операционная медицинская сестра	2
Медицинская сестра-анестезист	2
Санитар	2
Всего	13

методов лечения и значительно расширяет возможности группы. Введение в состав группы (бригады) анестезиологов и медицинских сестер-анестезистов позволяет максимально реализовать принцип «автономности», т. е. обеспечить полноценную работу группы без привлечения сторонних специалистов. Для военно-медицинских организаций окружного подчинения необходим сокращенный состав БрСМП (хирургической) из числа военнослужащих (табл. 2).

Формирование многопрофильных бригад позволит минимизировать отрыв военно-медицинских специалистов от повседневной деятельности с учетом имеющихся возможностей военно-медицинской организации (кадровая структура, ресурсное обеспечение медицинским имуществом и материальными средствами).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая организация оказания помощи раненым и пораженным базируется на принципах, сформированных В.А. Оппелем более 100 лет назад: «Раненый получает такое хирургическое пособие, тогда и там, где и когда в таком пособии обнаружена необходимость. Раненый эвакуируется на такое расстояние от линии боя, какое наиболее выгодно для здоровья» [1]. Насущной проблемой является прогрессивный рост числа пострадавших и/или раненых с тяжелыми множественными и сочетанными травмами и ранениями, когда одним из немногих эффективных решений для спасения жизни и предотвращения инвалидизации является своевременное оказание специализированной медицинской помощи. До настоящего времени непревзойденной формой организации лечебно-эвакуационного обеспечения раненых и пораженных остается система непрерывного лечения, основополагающие принципы которой сформулировали и развили военные медицинские специалисты [30, 31].

Опыт ликвидации ЧС природного характера в послевоенные годы прошлого века доказал справедливость принципа приближения медицинской помощи к области ЧС и/или вооруженного боестолкновения. Во второй половине XX в. серия вооруженных столкновений поставила новые задачи системе медицинского обеспечения войск, которые были успешно решены. В ходе функционирования МВГ 1-го эшелона в период северокавказских боестолкновений во второй половине XX — начале XXI в. СВМПХ оказывалась первичному контингенту пораженных и раненых, которые были госпитализированы в военное лечебное формирование в первые часы после получения травмы или ранения. До двух третей всех поступающих раненых и пораженных военнослужащих имели множественные и/или сочетанные боевые повреждения, а половина из них уже находилась в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. До современной фазы организованной и хорошо функционирующей быстрой эвакуации в МВГ 1-го эшелона раненых и пораженных подавляющее большинство последних не доживало до этого момента, погибая на более ранних этапах [5, 32]. Оказание помощи потоку пострадавших, имеющего в своей структуре до 30% лиц в тяжелом состоянии, с ожидаемыми хорошими, как минимум, непосредственными результатами, под силу только высококвалифицированным медицинским профессионалам, осуществляющих свою повседневную деятельность в условиях многопрофильного госпиталя с оснащением высокого уровня.

Организация адекватного лечения данной категории пациентов становится серьезной проблемой. В период северокавказских КТО эта проблема была решена путем усиления МВГ 1-го эшелона военно-медицинскими специалистами медицинских организаций центрального подчинения, омеда СпН — хирургами окружных и базовых ВГ. Весьма многообещающая двухуровневая система лечебно-эвакуационного обеспечения значимо

улучшает непосредственные результаты работы военных медицинских подразделений, в частности летальность среди госпитализируемых в тяжелом и крайне тяжелом состоянии существенно снижается, что подтверждается и результатами зарубежных исследований [33].

Последующее оказание медицинской помощи с такими же хорошими результатами данному контингенту раненых и пораженных, учитывая, насколько велика среди них доля лиц, получивших тяжелые, комбинированные и сочетанные боевые травмы и ранения, осуществима только на специализированном уровне с обязательным участием высококвалифицированных хирургов и специально подготовленных анестезиологов-реаниматологов. Закономерным является заключение о неспособности решить эту сложнейшую многоплановую задачу укомплектованных лишь штатными врачами-специалистами обычных ВГ или медо СпН. Применение ГМУ хирургической направленности является закономерным следствием характера получаемых личным составом войск ранений и повреждений, сложностей

в организации лечения пациентов, а также недостаточной подготовки медперсонала мирного времени по соответствующим направлениям. Использование медицинского усиления требует серьезных действий организационного характера, обеспечения дополнительного снабжения и специальной подготовки медперсонала.

Значение СВМПХ в системе оказания медицинской помощи пострадавшим в ЧС значимо увеличивается при перепрофилировании медицинской организации, находящейся вблизи от очага санитарных потерь, за счет сил и средств многопрофильной специализированной хирургической группы. В случае возникновения ЧС природного и техногенного характера медицинские специалисты любой военно-медицинской организации должны быть готовы к оказанию СВМПХ в полном объеме в соответствии с современными требованиями и стандартами, а специалисты-хирурги — придерживаться единых взглядов на травмы и ранения, а также четко представлять функционирование системы непрерывного лечения раненых и пострадавших.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оппель В.А. Организационные вопросы передового хирургического пояса действующей армии. Петроград: Государственная типография, 1917. 130 с.
2. Крючков О.А., Лемешкин Р.Н. Медицинские аспекты ликвидации последствий землетрясения в г. Ташкенте 26 апреля 1966 года // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, 2017. № 1. С. 29–39.
3. Гладких П.Ф., Перелыгин В.В. Очерки истории отечественной военной медицины. Кн. 11: Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации. (История строительства), 1805–1998 гг. СПб.: [б.и.], 2003. 131 с.
4. Быков И.Ю., Корнюшко И.Г., Шелепов А.М., Русев И.Т. Пути совершенствования организационной структуры медицинской службы ВС РФ в соответствии с характером современных военных конфликтов // Военно-медицинский журнал, 2007. Т. 328, № 5. С. 4–13.
5. Бадалов В.И. Диагностика и лечение сочетанной травмы позвоночника на этапах медицинской эвакуации в условиях военного и мирного времени: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМА, 2012. 402 л.
6. Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А. Хирургическая помощь раненым в вооруженном конфликте: организация и содержание специализированной хирургической помощи (Сообщение третье) // Военно-медицинский журнал. 1999. Т. 320, № 10. С. 30–36.
7. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 2. С. 4–11.
8. Бисенков Л.Н., Тынянкин Н.А. Особенности оказания хирургической помощи пострадавшим с минно-взрывными ранениями в армии Республики Афганистан // Военно-медицинский журнал. 1992. № 1. С. 19–22.
9. Брюсов П.Г. Значение опыта медицинского обеспечения боевых действий в Афганистане для развития военно-полевой хирургии // Военно-медицинский журнал. 1992. № 4. С. 18–22.
10. Коротких П.П., Нянин Л.А., Шачкин В.М. Особенности организации медицинской помощи при массовых санитарных потерях во время землетрясения в Армении // Военно-медицинский журнал. 1989. № 12. С. 19–20.
11. Алексанян И.В., Саркисов А.С. Медико-организационные аспекты проблемы ликвидации последствий стихийных бедствий // Военно-медицинский журнал. 1992. № 7. С. 42–43.
12. Гладких П.Ф., Косачев И.Д., Лемешкин Р.Н. Ликвидация медико-санитарных последствий землетрясения в Армянской ССР зимой 1988 г. (к 30-летию катастрофы) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 2. С. 5–15.
13. Клейн М.И., Семенов В.Н., Теряев В.Г. Результаты реанимационной помощи при землетрясении в Армении в 1988 году // Военно-медицинский журнал. 1990. № 8. С. 64–65.

14. Быков И.Ю. Военная медицина России в общей системе ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций и обеспечения миротворческих сил // Военно-медицинский журнал. 2005. № 7. С. 4–11.
15. Владимиров В.В., Гончаров С.Ф., Легеза В.И., Аветисов Г.М. Радиологические аспекты медицины катастроф. М.: ВЦМК «Защита», 1997. 219 с.
16. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А., Головкин К.П. Хирургическая помощь раненым в контртеррористических операциях на северном Кавказе в отдельных медицинских отрядах специального назначения (сообщение четвертое) // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, № 1. С. 12–19.
17. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А., Бадалов В.И. Организация и содержание специализированной хирургической помощи в многопрофильных военных госпиталях 1-го эшелона во время контртеррористических операций на Северном Кавказе (сообщение пятое) // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, № 3. С. 7–18.
18. Самохвалов И.М., Рева В.А., Фомин Н.Ф., и др. Принцип эшелонирования в подготовке Военно-полевых хирургов и его практическая реализация // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 8. С. 4–24.
19. Военно-полевая хирургия: национальное руководство / под ред. И.Ю. Быкова, Н.А. Ефименко, Е.К. Гуманенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 816 с.
20. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство для врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с.
21. Берелавичус В.Ю., Вяткин А.Л., Пинчук А.В. Организация и содержание хирургической помощи населению и военнослужащим при проведении антитеррористической операции в Чеченской Республике в 1999–2000 гг. // Медицина катастроф. 2000. Т. 32, № 4. С. 30–32.
22. Гуманенко Е.К. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.
23. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А. Тенденции развития военно-полевой хирургии в вооруженных конфликтах второй половины XX века // Военно-медицинский журнал. 2001. Т. 322, № 10. С. 15–22.
24. Neel SH. Medical support of the U.S. Army in Vietnam, 1965–1970. Washington.: Dept. of the Army: For sale by Supt. of Docs, U.S. Govt. Print. Off., 1973. 196 p.
25. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144.
26. Брюсов П.Г. Запрограммированное многоэтапное хирургическое лечение при политравме // Хирургия. 2009. № 10. С. 42–46.
27. Быстров М.В. Клинические рекомендации по медицине катастроф (разработка и внедрение) // Медицина катастроф. Служба медицины катастроф. Информационный сборник. М.: Изд-во ВЦМК «Защита», 2014. № 2. С. 1–6.
28. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Завражнов А.А. Запрограммированное многоэтапное хирургическое лечение раненых и травм в военно-полевой хирургии // Военно-полевая хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 324–335.
29. Кудрявцев Б.П., Гаркави А.В., Яковенко Л.М. Тактика «Damage control» в хирургии катастроф // Медицина катастроф. 2014. № 2. С. 31–33.
30. Брюсов П.Г. Медицина катастроф и военно-полевая хирургия // Медицина катастроф. 2010. Т. 70, № 2. С. 19–21.
31. Ivey K.M., White C.E., Wallum T.E., et al. Thoracic injuries in US combat casualties: a 10-year review of Operation Enduring Freedom and Iraqi Freedom // J Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 73 (6 Suppl 5). P. S514–S519.
32. Самохвалов И.М. Проблемы организации оказания хирургической помощи раненым в современной войне: хирургическая помощь на этапах медицинской эвакуации (Сообщение первое) // Военно-медицинский журнал, 2012. Т. 333, № 12. С. 4–11.
33. Mabry R.L., Apodaca A., Penrod J., et al. Impact of critical care-trained flight paramedics on casualty survival during helicopter evacuation in the current war in Afghanistan // J Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 73 (2 Suppl 1). P. S32–S37.

REFERENCES

1. Oppel' VA. Organizational issues of the advanced surgical belt of the active army. Petrograd: State Printing House; 1917. 130 p. (In Russ.).
2. Kryuchkov OA, Lemeshkin RN. Medical aspects of mitigation of consequences of an earthquake in Tashkent on April 26, 1966. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2017;(1):29–39. (In Russ.).
3. Gladkikh PF, Pereligin VV. Essays on the history of Russian military medicine. Book 11: *The Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation. (Construction history), 1805–1998*. Saint Petersburg; 2003. 131 p. (In Russ.).
4. Bykov IYu, Korniyushko IG, Shelepov AM, Rusev IT. The ways of improvement of the armed forces medical service organizational structure according to the character of modern military conflicts. *Military Medical Journal*. 2007;328(5):4–13. (In Russ.).
5. Badalov VI. Diagnosis and treatment of combined spinal injury at the stages of medical evacuation in wartime and peacetime: dissertation for the degree of Doctor of Medical

- Sciences. Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2012. 402 p. (In Russ.).
6. Efimenko NA, Gumanenko EK, Samokhvalov IM, Trusov AA. Surgical care of the wounded in armed conflict: organization and content of specialized surgical care (The third message). *Military Medical Journal* 1999;320(10):30–36. (In Russ.).
7. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. Evolution of the concept of providing medical care to the wounded and injured with injuries of the musculoskeletal system. *Military Medical Journal*. 2020;341(2):4–11. (In Russ.).
8. Bisenkov LN, Tynyankin NA. Peculiarities of providing surgical care to victims with mine-explosive wounds in the army of the Republic of Afghanistan. *Military Medical Journal*. 1992;(1):19–22. (In Russ.).
9. Bryusov P.G. The significance of the experience of medical support of combat operations in Afghanistan for the development of military field surgery. *Military Medical Journal*. 1992;(4):18–22. (In Russ.).
10. Korotkikh PP, Nyanin LA, Shashkin VM. Features of the organization of medical care in case of mass sanitary losses during the earthquake in Armenia. *Military Medical Journal*. 1989;(12):19–20. (In Russ.).
11. Aleksanyan IV, Sarkisov AS. Medical and organizational aspects of the problem of elimination of consequences of natural disasters. *Military Medical Journal*. 1992;(7):42–43. (In Russ.).
12. Gladkikh PF, Kosachev ID, Lemeshkin RN. Mitigation of consequences of an earthquake in Armenia in the winter of 1988. (To the 30 anniversary of accident). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018;(2):5–15. (In Russ.).
13. Klein MI, Semenov VN, Teryaev VG. Results of resuscitation care during the earthquake in Armenia in 1988. *Military Medical Journal*. 1990;(8):64–65. (In Russ.).
14. Bykov IY. Military medicine of Russia in the general system of emergency response and provision of peacekeeping forces. *Military Medical Journal*. 2005;(7):4–11. (In Russ.).
15. Vladimirov VV, Goncharov SF, Legeza VI, Avetisov GM. Radiological aspects of disaster medicine. Moscow: ACDM "Protection"; 1997. 219 p. (In Russ.).
16. Gumanenko EK, Samokhvalov IM, Trusov AA, Golovko KP. Surgical assistance to the wounded in counter-terrorist operations in the North Caucasus in separate special purpose medical detachments (Fourth message). *Military Medical Journal*. 2006;327(1):12–19. (In Russ.).
17. Gumanenko EK, Samokhvalov IM, Trusov AA, Badalov VI. Organization and maintenance of specialized surgical care in multidisciplinary military hospitals of the 1st echelon during counter-terrorist operations in the North Caucasus (Fifth message). *Military Medical Journal*. 2006;327(3):7–18. (In Russ.).
18. Samokhvalov IM, Reva VA, Fomin N.F, et al. The principle of separation in the training of military field surgeons and its practical implementation. *Military Medical Journal*. 2020;341(8):4–24. (In Russ.).
19. Military field surgery: National guidelines. Bykov I.Yu., Efimenko N.A., Gumanenko E.K. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 816 p. (In Russ.).
20. Military field surgery of local wars and armed conflicts: a guide for doctors. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 704 p. (In Russ.).
21. Berelavichus VYu, Vertkin AL, Pinchuk AV. Organization and maintenance of surgical care for the population and military personnel during the anti-terrorist operation in the Chechen Republic in 1999–2000. *Disaster Medicine*. 2000;32(4):30–32. (In Russ.).
22. Gumanenko EK. Military field surgery of local wars and armed conflicts: manual. Gumanenko E.K., Samokhin I.M. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 672 p. (In Russ.).
23. Gumanenko EK, Samokhvalov IM, Trusov AA. Trends in the development of military field surgery in armed conflicts of the second half of the twentieth century. *Military Medical Journal*. 2001;322(10):15–22. (In Russ.).
24. Neel SH. Medical support of the U.S. Army in Vietnam, 1965–1970. Washington.: Dept. of the Army: For sale by Supt. of Docs, U.S. Govt. Print. Off. 1973. 196 p.
25. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.).
26. Bryusov PG. Programmed multi-stage surgical treatment for polytrauma. *Surgery*. 2009;(10):42–46. (In Russ.).
27. Bystrov MV. Clinical recommendations on disaster medicine (development and implementation). *Disaster medicine. Disaster Medicine Service. Information collection*. Moscow: Publishing House ACDM "Protection"; 2014;(2):1–6. (In Russ.).
28. Gumanenko EK, Samokhvalov IM, Zavrzhnov AA. Programmed multi-stage surgical treatment of wounds and injuries in military field surgery. *Military Field Surgery: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:324–335. (In Russ.).
29. Kudryavtsev BP, Garkavi AV, Yakovenko LM. Tactics of "Damage control" in disaster surgery. *Disaster Medicine*. 2014;(2):31–33. (In Russ.).
30. Bryusov PG. Disaster medicine and military field surgery. *Disaster Medicine*. 2010;70(2):19–21. (In Russ.).
31. Ivey KM, White CE, Wallum TE, et al. Thoracic injuries in US combat casualties: a 10-year review of Operation Enduring Freedom and Iraqi Freedom. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012. Vol. 73 (6 Suppl 5). P. S514–S519.
32. Samokhvalov IM. Problems of the organization of surgical care for the wounded in modern war: surgical care at the stages of medical evacuation (First message). *Military Medical Journal*. 2012;333(12):4–11. (In Russ.).
33. Mabry RL, Apodaca A, Penrod J, et al. Impact of critical care-trained flight paramedics on casualty survival during helicopter evacuation in the current war in Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012. Vol. 73 (2 Suppl 1). P. S32–S37.

ОБ АВТОРАХ

***Александр Павлович Овчаренко**, адъюнкт;
е-mail: ovcharenko.aleksander2018@yandex.ru;
SPIN-код: 9285-5620

Валерий Владимирович Северин, преподаватель;
е-mail: mega.severin@mail.ru; SPIN-код: 6834-0480

Роман Николаевич Лемешкин, доктор медицинских наук; е-mail: lemeshkinroman@rambler.ru;
ORCID:0000-0002-8291-6965; SCOPUS: 550535063000;
SPIN-код: 8660-5837

Илья Трифонович Русев, доктор медицинских наук, профессор; е-mail: jatros@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5146-2147;
SPIN-код: 8777-5473

Игорь Генрихович Прокин, кандидат медицинских наук;
SPIN-код: 3919-2133

Валерий Николаевич Толстошеев; SPIN-код: 6803-9460

AUTHORS INFO

***Alexander P. Ovcharenko**, adjunct;
е-mail: ovcharenko.aleksander2018@yandex.ru;
SPIN code: 9285-5620

Valeriy V. Severin, teacher; е-mail: mega.severin@mail.ru;
SPIN code: 6834-0480

Roman N. Lemeskin, doctor of medical sciences;
е-mail: lemeshkinroman@rambler.ru;
ORCID:0000-0002-8291-6965; SCOPUS: 550535063000;
SPIN code: 8660-5837

Ilya T. Rusev, doctor of medical sciences, professor;
е-mail: jatros@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5146-2147;
SPIN code: 8777-5473

Igor G. Prokin, candidate of medical sciences;
SPIN code: 3919-2133

Valeriy N. Tolstosheev; SPIN code: 6803-9460

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.23/24-002.2.-092.615.835.56

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

Научная статья

ДЕЙСТВИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ИНГИБИТОРА ФДЭ-4 CHF6001 НА НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, А.В. Пивович, Н.И. Волошин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. CHF6001 — это новый ингаляционный ингибитор фосфодиэстеразы-4, безопасен и хорошо переносится как здоровыми людьми, так и пациентами, страдающими бронхиальной астмой. Оценивалось влияние CHF6001 в дополнение к стандартной тройной терапии хронической обструктивной болезни легких на некоторые маркеры воспаления в индуцированной мокроте и в крови у 61 пациента (54 завершили исследование), страдающих хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом. С октября 2016 по ноябрь 2017 г. в Великобритании и Германии было проведено многоцентровое, трехпериодное (каждые 32 дня), трехстороннее, плацебо-контролируемое, двойное слепое, полное блочное перекрестное исследование. Пациенты получали CHF6001 в дозах 800 или 1600 мкг, или соответствующее плацебо с помощью сухого порошкового ингалятора NEXThaler. Индуцированную мокроту собирали в 1-й день до введения дозы и через 20, 26 и 32 дня после введения дозы. Кровь также отбирали в 1-й день до введения дозы, а также через 32 дня до и после введения дозы. При анализе результатов принимались во внимание биомаркеры воспаления в индуцированной мокроте и в крови, функция внешнего дыхания, а также симптомы и наличие побочных эффектов. Установлено, что CHF6001, дополняющий тройную терапию у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени и хроническим бронхитом, хорошо переносится и значительно снижает количество ключевых биомаркеров воспаления дыхательных путей в мокроте и крови после 32 дней лечения. CHF6001, введенный ингаляционно, создает высокую терапевтическую концентрацию действующего вещества в легких в сравнении с другими ингибиторами фосфодиэстеразы-4 системного действия, улучшает терапевтический индекс за счет противовоспалительных эффектов при минимизации возможных побочных эффектов, типичных для последних.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; хронический бронхит; индуцированная мокрота; воспаление; фармакотерапия; ингибитор фосфодиэстеразы-4; патогенез; маркеры воспаления.

Как цитировать:

Салухов В.В., Харитонов М.А., Пивович А.В., Волошин Н.И. Действие ингаляционного ингибитора ФДЭ-4 CHF6001 на некоторые патогенетические звенья развития хронической обструктивной болезни легких // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 235–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

Scientific article

EFFECT OF THE INHALATION INHIBITOR PDE-4 CHF6001 ON SOME PATHOGENETIC LINKS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEVELOPMENT

V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, A.V. Pivovich, N.I. Voloshin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: CHF6001 is a new inhaled phosphodiesterase-4 inhibitor that is safe and well tolerated by both healthy people and patients with bronchial asthma. The effect of CHF6001, in addition to standard triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease, was evaluated on some inflammatory markers in induced sputum and blood in 61 patients (54 completed the study) with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. From October 2016 to November 2017, a multicenter, three-period (every 32 days), tripartite, placebo-controlled, double-blind, complete block cross-sectional study was conducted in Great Britain and Germany. Patients were treated by CHF6001 at doses of 800 or 1600 µg, or the corresponding placebo using the dry powder inhaler NEXThaler. The induced sputum was collected on day 1 before the treatment and days 20, 26, and 32 after the treatment. Blood was also collected on day 1 before the treatment and day 32 before and after the treatment. Result analyses took into account the inflammatory biomarkers in induced sputum and blood, respiratory function, and symptoms and side effects. CHF6001, which supplements triple therapy in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis, was well tolerated and significantly reduces the number of key biomarkers of airway inflammation in sputum and blood after 32 days of treatment. CHF6001, administered by inhalation, creates a high therapeutic concentration in the lungs compared with other systemic phosphodiesterase-4 inhibitors and improves the therapeutic index due to anti-inflammatory effects while minimizing the possible side effects typical of the latter.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; chronic bronchitis; induced sputum; inflammation; pharmacotherapy; phosphodiesterase-4 inhibitors; pathogenesis; inflammation markers.

To cite this article:

Salukhov VV, Kharitonov MA, Pivovich AV, Voloshin NI. Effect of the inhalation inhibitor PDE-4 CHF6001 on some pathogenetic links in chronic obstructive pulmonary disease development. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):235–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, паренхимы легких и легочных кровеносных сосудов, для которого характерно частично необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях, вызванное определенной воспалительной реакцией ткани легких на раздражение различными патогенными частицами и газами.

Для ХОБЛ характерно неуклонно прогрессирующее снижение функции внешнего дыхания (ФВД), и это, пожалуй, самый специфичный функциональный и прогностический признак заболевания. Изменения ФВД легли в основу общепринятой классификации ХОБЛ и стали главной терапевтической мишенью в крупных клинических исследованиях — их первичной или одной из главных конечных точек [1, 2]. Чаще всего ХОБЛ диагностируется у мужчин старше 40–45 лет. При отсутствии своевременной адекватной терапии заболевание быстро приводит к инвалидности и летальному исходу.

Среди причин, вызывающих развитие ХОБЛ, 90–95% отводится табакокурению. Среди прочих факторов (около 5%) выделяют производственные вредности (вдыхание вредных газов и частиц), респираторные инфекции детского возраста, сопутствующую бронхолегочную патологию, состояние экологии. У менее чем 1% пациентов, в основе ХОБЛ лежит генетическая предрасположенность, выражающаяся в дефиците альфа-1-антитрипсина, образующегося в тканях печени и защищающего легкие от повреждений ферментом эластазой.

Факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность вызывают хроническое воспалительное поражение внутренней оболочки бронхов, ведущее к нарушению местного бронхиального иммунитета. При этом увеличивается выработка бронхиальной слизи, повышается ее вязкость, создавая тем самым благоприятные условия для размножения бактерий, нарушения проходимости бронхов, изменения легочной ткани и альвеол. Прогрессирование ХОБЛ ведет к утрате обратимого компонента (отека слизистой бронхов, спазма гладкой мускулатуры, секреции слизи) и увеличению необратимых изменений, приводящих к развитию перибронхиального фиброза и эмфиземы. К прогрессирующей дыхательной недостаточности при ХОБЛ могут присоединяться бактериальные осложнения, приводящие к рецидивам легочных инфекций.

Течение ХОБЛ усугубляется расстройством газообмена, проявляющимся снижением концентрации O_2 и задержкой CO_2 в артериальной крови, повышением давления в русле легочной артерии, ведущим к формированию легочного сердца. Хроническое легочное сердце вызывает недостаточность кровообращения и летальный исход у 30% пациентов, страдающих ХОБЛ.

Патогенез и прогрессирование ХОБЛ частично обусловлено хроническим воспалением. Однако характер и тяжесть воспаления при этом заболевании

варьируется, причем одинаковая противовоспалительная терапия вряд ли будет эффективна у всех пациентов. С целью достижения наилучших успехов в лечении необходимо избирательный подход в отношении каждого отдельного пациента [3–5].

Фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4) — это фермент, который является медиатором распада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) до его неактивной формы — АМФ. Он экспрессируется в ключевых воспалительных клетках, участвующих в патогенезе ХОБЛ. Воспаление при ХОБЛ специфично, что послужило отправной точкой для разработки препаратов — ингибиторов ФДЭ-4.

Способность ингибировать ФДЭ нашли в свое время у применяемого с 1930-х гг. теofilлина. Применение неселективных ингибиторов, подобных теofilлину, было ограничено большим числом лекарственных взаимодействий и узким диапазоном терапевтических доз, что приводило к частым нежелательным явлениям со стороны системы кровообращения и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, теofilлин, будучи слабым и неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, не способен оказывать влияние на ФДЭ-4 в своих терапевтических концентрациях. Первым высокоселективным ингибитором ФДЭ 4-го типа, появившемся на мировом фармацевтическом рынке, является препарат «Даксас» (действующее вещество — рофлумиласт) [1]. Рофлумиласт является пероральным препаратом. Его прием предотвращает развитие обострений у больных, страдающих ХОБЛ, однако он эффективен только в отношении ограниченной подгруппы больных: пациентов, страдающих хроническим бронхитом и с наличием обострений в анамнезе. При этом пероральный прием рофлумиласта также приводит к системному воздействию на организм, что может послужить причиной развития нежелательных побочных эффектов, таких как тошнота, снижение массы тела и желудочно-кишечные расстройства, что может ограничивать его использование в клинической практике [6].

Инновационный ингибитор ФДЭ-4 — CHF6001 — [(S)-3,5-дихлор-4-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-(дифторметокси) фенил)-2-(3-(циклопропилметокси)-4-(метилсульфонамидо) бензоилокси) этил) пиридин 1-оксид] предназначен для лечения легочных заболеваний путем ингаляционного введения. В настоящее время препарат проходит клинические испытания. Данный препарат имеет ультратонкую структуру (т. е. массовый средний аэродинамический диаметр ≤ 2 мкм), что позволяет использовать его для ингаляционного введения. Это позволяет CHF6001 в высоких терапевтических концентрациях накапливаться в легких, тем самым снизить его поступление в кровоток и, как следствие, ограничивать внутрисистемные воздействия на организм.

N. Moretto et al. [7] представили обширный профиль эффективности и безопасности *in vivo* CHF6001, нового, чрезвычайно мощного ингибитора ФДЭ-4, специально

разработанного для местного введения в дыхательные пути.

CHF6001 был испытан при интратрахеальном или интраназальном введении в различных животных моделях легочного воспаления и показал мощную противовоспалительную активность, очень похожую на чрезвычайно мощный, местноактивный ингибитор ФДЭ-4 GSK-256066. После интратрахеального введения концентрация CHF6001 в легких была более чем в 1000 раз выше, чем в плазме. Высокие концентрации соединения наблюдались до 48–72 ч после введения, при этом поддерживая наблюдаемую продолжительность действия до 24 ч, когда GSK-256066, был уже неактивен [8].

Наряду с эффективностью в моделях респираторных заболеваний, важное значение для определения терапевтического индекса ингибитора ФДЭ-4 имеет низкое системное воздействие на другие органы и системы, поскольку рвота и желудочно-кишечные расстройства непосредственно связаны с механизмом его действия. Пероральное введение CHF6001 коричневым норвежским крысам не вызывало образования биологически активных метаболитов и привело к очень ограниченной биодоступности ($\leq 4\%$), причем плазматические концентрации были на порядки ниже, чем у рофлумапта или его биоактивного метаболита N-оксида рофлумапта при введении аналогичных доз. Таким образом ограничивалось потенциальное системное воздействие, связанное с проглатыванием препарата, депонированного в полости рта в процессе ингаляции, и улучшалась легочная селективность соединения.

Наконец, CHF6001 очень хорошо переносился на биологических моделях крыс и хорьков в дозах, значительно превышающих максимально эффективную дозу 1 ммоль/кг. Полученный препарат представляет собой чрезвычайно мощный, селективный, местноактивный ингибитор ФДЭ-4 с превосходной желудочно-кишечной переносимостью и низкой сенсibilизацией.

В соответствии с этими наблюдениями, в недавнем исследовании безопасности и переносимости у здоровых добровольцев CHF6001, вводимый в течение 7 дней в виде ингаляционного сухого порошкового препарата, оказался хорошо переносимым до доз 1,6 мг/сут [9]. Вместе взятые, мощная активность CHF6001 в ряде доклинических моделей легочного воспаления и отсутствие рвоты при интратрахеальном введении указывают на улучшение терапевтического индекса для этого нового, местноактивного ингибитора ФДЭ-4.

Известно, что GSK-256066 является более мощным, чем все другие ингибиторы ФДЭ-4, описанные на сегодняшний день, он имеет более высокий терапевтический индекс по сравнению с перорально вводимыми соединениями. Прямое сравнение CHF6001 с GSK-256066 с точки зрения противовоспалительной активности, рвоты и острой токсичности позволяет предположить, что CHF6001 может превышать терапевтический индекс

компаратора, что в конечном итоге позволяет оценить полный потенциал ингибиторов ФДЭ-4 в качестве противовоспалительных средств при легочных заболеваниях. Учитывая его превосходную фармакологическую эффективность и эффективность в качестве местного противовоспалительного средства в сочетании с низкой рвотной активностью у хорьков и отличным токсикологическим профилем у крыс, CHF6001 обещает стать новым ингаляционным ингибитором ФДЭ для лечения воспалительных заболеваний легких, таких как астма и ХОБЛ [7].

Одно из последних исследований данного препарата проводилось с октября 2016 по декабрь 2017 г. на 6 объектах в Великобритании и Германии [10]. Это было многоцентровое, трехпериодное, трехстороннее, плацебо-контролируемое, двойное слепое, полное блочное перекрестное исследование. Не позднее 21-го дня после скринингового посещения отобранные пациенты (61 человек) приняли участие в рандомизированном посещении, продолжающемся тремя 32-дневными периодами терапии, каждый из которых разделялся 28–42 днями очищения, с последующим посещением на 12-й день после окончания третьего периода терапии (рис. 1).

В течение каждого периода терапии пациенты осматривались в 1-й, 20-й, 26-й и 32-й дни. Продуцируемую мокроту собирали до приема дозы в 1-й день каждого периода терапии (во время первого периода терапии образец мокроты собирали заблаговременно, на 10-й день до его начала) и через 2 ч после дозы в 20, 26 и 32 дни. Анализ крови был взят до дозы в 1-й день и до дозы за 30 мин, 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 12 ч после дозы на 32-й день. Так же в 1-й и 32-й дни до дозы оценивалась спирометрия (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), импульсная осциллометрия и оценочный тест ХОБЛ (САТ) с исходным уровнем одышки, зарегистрированным в 1-й день и транзитным уровнем одышки на 32-й день.

Механику центральных и периферических дыхательных путей оценивали с помощью импульсной осциллометрии, при этом были определены следующие значения сопротивления вдоха и выдоха (5 и 19 Гц), реактивное сопротивление вдоха и выдоха, ограничение приливного потока выдоха и процентное содержание ограниченных вдохов.

Пациентов проинструктировали не вдыхать сальбутамол (препарат спасения) не менее чем за 6 ч до каждого посещения и не применять сопутствующую поддерживающую терапию ХОБЛ за 12 ч до посещения при двукратном приеме лекарств в день и не менее чем за 24 ч при однократном приеме лекарств. Пациенты не принимали пищу не менее чем за 10 ч до посещения на 32 день, при этом алкоголь, ксантинсодержащие напитки или продукты питания и грейпфрут не разрешались за 48 ч до посещения.

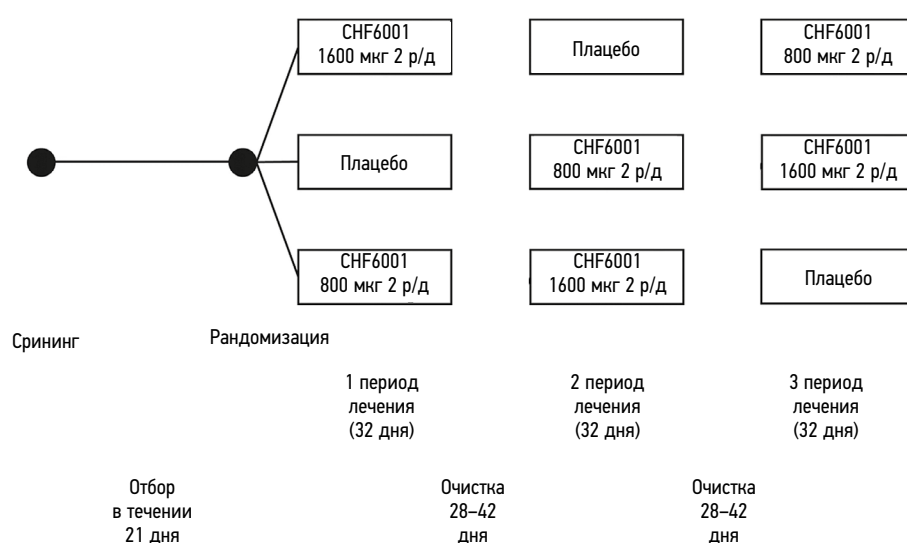


Рис. 1. Схема дизайна исследования, посвященного изучению фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности двух доз CHF6001 у пациентов, страдающих умеренной и тяжелой ХОБЛ

Fig. 1. Study design to investigate pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of two doses of CHF6001 in patients with moderate to severe COPD

В соответствии с критериями включения в исследование пациентами были мужчины и женщины в возрасте старше 40 лет, курящие в настоящее время или бывшие курильщики с историей курения не менее 10 лет, с диагностированной ХОБЛ, постбронхолитический коэффициент ОФВ1/ЖЕЛ менее 70%, прогнозируемым ОФВ1 30–70%, оценочный тест ХОБЛ (CAT) не менее 10 усл. ед. и история хронического бронхита (определяется как хронический кашель и выделение мокроты более 3 месяцев в году в течение не менее 2 лет).

Все подходящие пациенты должны были получать тройную ингаляционную терапию ежедневно в течение не менее 2 мес. Ключевыми критериями исключения пациентов были умеренные или тяжелые обострения ХОБЛ в течение 6 нед до начала скрининга или между скринингом и рандомизацией, а также использование ингибитора ФДЭ-4 в течение 2 мес до начала исследования.

Достоверных различий между количеством клеток мокроты или абсолютным количеством нейтрофилов, эозинофилов или лимфоцитов для CHF6001 к плацебо не было (рис. 2). CHF6001 в дозе 800 мкг значительно уменьшил абсолютное число макрофагов по сравнению с плацебо; однако не было никакой разницы по сравнению с плацебо для дозы 1600 мкг. Аналогично не было обнаружено последовательного влияния CHF6001 на процентное содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов или макрофагов, хотя доза 800 мкг значительно увеличивала процентное содержание нейтрофилов и снижала процентное содержание макрофагов по сравнению с плацебо.

По сравнению с плацебо обе дозы CHF6001 значительно снижали уровень лейкотриена B₄ (LTB₄), α-хемокина мотив-лиганда 8 (CXCL8), макрофагального белка воспаления-1β (MIP-1β; он также известен

как C-С хемокин мотив-лиганд CCL4), матричной металлопротеиназы 9 (MMP9), и фактора некроза опухоли α (TNFα) (рис. 3). Не было никакой четкой тенденции, связанной с дозой CHF6001 для любого из этих воспалительных биомаркеров. CHF6001 в дозе 1600 мкг значительно повышал уровень интерлейкина 6 (IL-6) по сравнению с плацебо, тогда как CHF6001 в дозе 800 мкг значительно снижал уровень моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP1; также известный как CCL2) по сравнению с плацебо, причем более высокая доза действовала менее значимо (рис. 4).

В целом в любом биомаркере воспаления крови изменений было немного. Обе дозы CHF6001 значительно снижали уровень сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) по сравнению с плацебо. CHF6001 в дозе 1600 мкг достоверно снижал TNFα *ex vivo* (т. е. оценивался после инкубации цельной крови с липополисахаридом); снижение с CHF6001 в дозе 800 мкг было почти достоверным ($p = 0,057$). Напротив, CHF6001 не оказывал влияния на уровень TNFα в сыворотке крови.

Ни одна доза CHF6001 не отличалась от плацебо в отношении функции легких (ОФВ1 и ФЖЕЛ) или симптомов, а также не было никаких последовательных различий по любому из параметров осциллограммы.

На 32-й день системное воздействие CHF6001 было в значительной степени пропорционально дозе; $T_{\max}$ и клиренс были одинаковыми для обеих доз (табл. 1). Несмотря на высокую вариабельность концентрации CHF6001 в мокроте, пропорциональность дозы наблюдалась через 2 ч после введения дозы в стационарных условиях (после 20-го дня), причем концентрация в мокроте примерно в 2000 раз превышала концентрацию в плазме.

В целом аналогичная доля нежелательных явлений отмечалась при каждом варианте лечения (табл. 2).

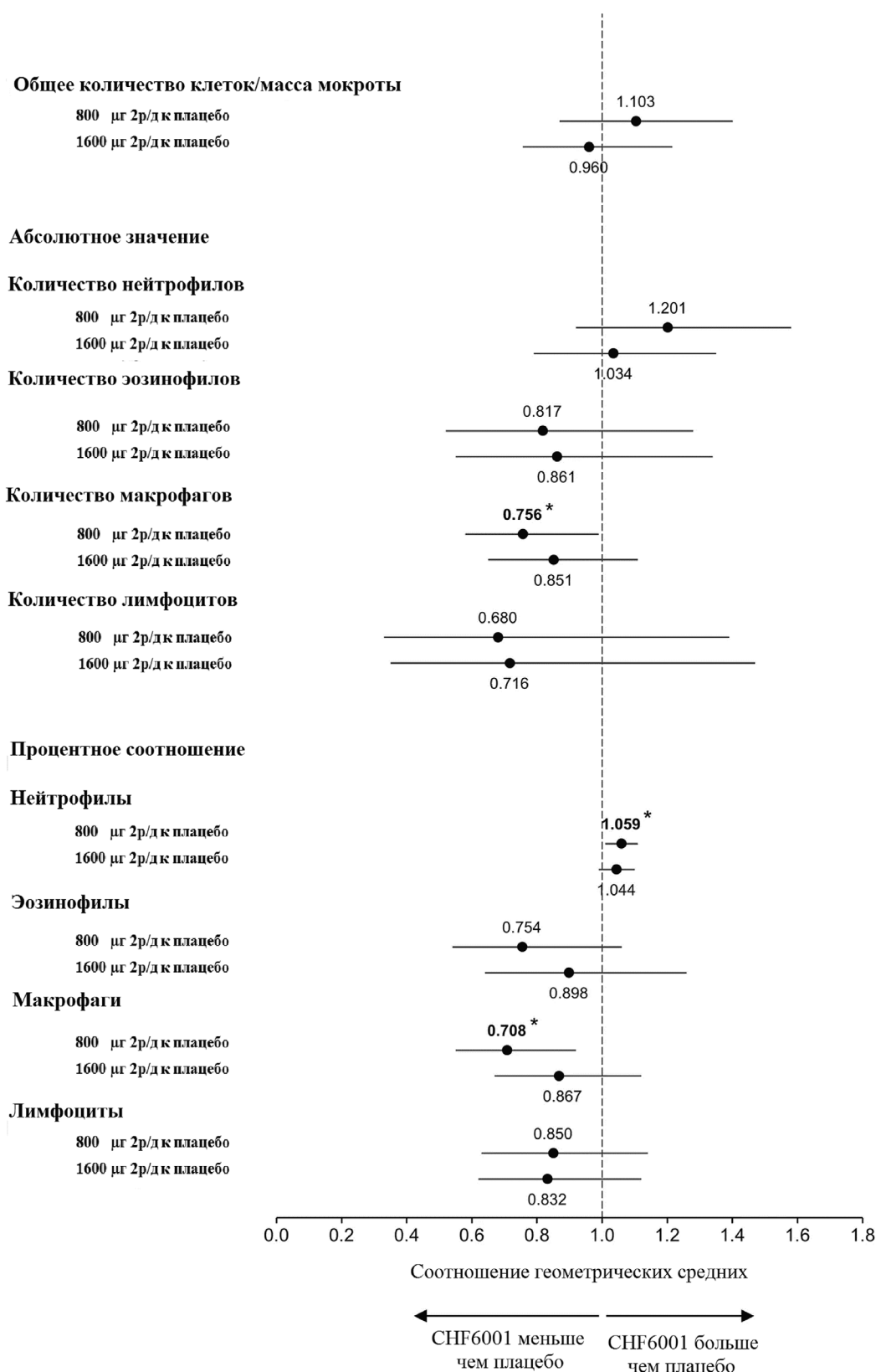


Рис. 2. Соотношение геометрических средних для CHF6001 к плацебо для общего количества клеток, а также абсолютного и относительного дифференциального количества клеток в мокроте. Данные представляют собой соотношения геометрических средних и 95%. * — $p < 0,05$. 56 пациентов включены в фармакодинамическую популяцию CHF6001 800 мкг, 57 — в популяцию CHF6001 1600 мкг и 57 — в популяцию плацебо

Fig. 2. Ratio of geometric means for CHF6001 to placebo for total cell count, as well as absolute and relative differential cell count, in sputum. Data represent ratios of geometric means and 95%. * — $p < 0.05$. The pharmacodynamic population CHF6001 at 800 mcg included 56 patients, whereas 57 in the CHF6001 at 1600 mcg population and 57 in the placebo population.

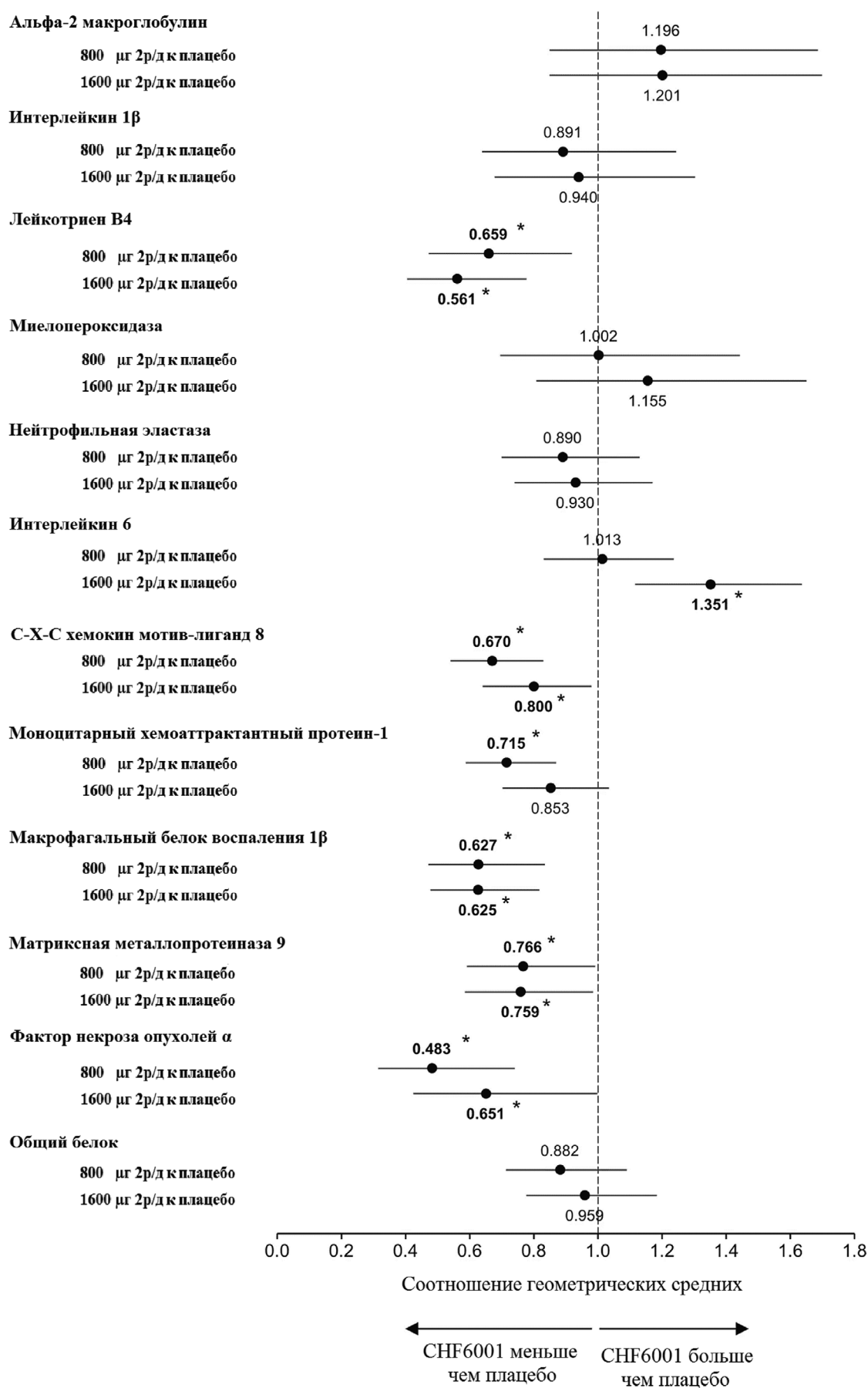


Рис. 3. Соотношение геометрических средних для CHF6001 к плацебо для маркеров воспаления в мокроте
Fig. 3. The ratio of geometric averages for CHF6001 to placebo for inflammatory markers in sputum

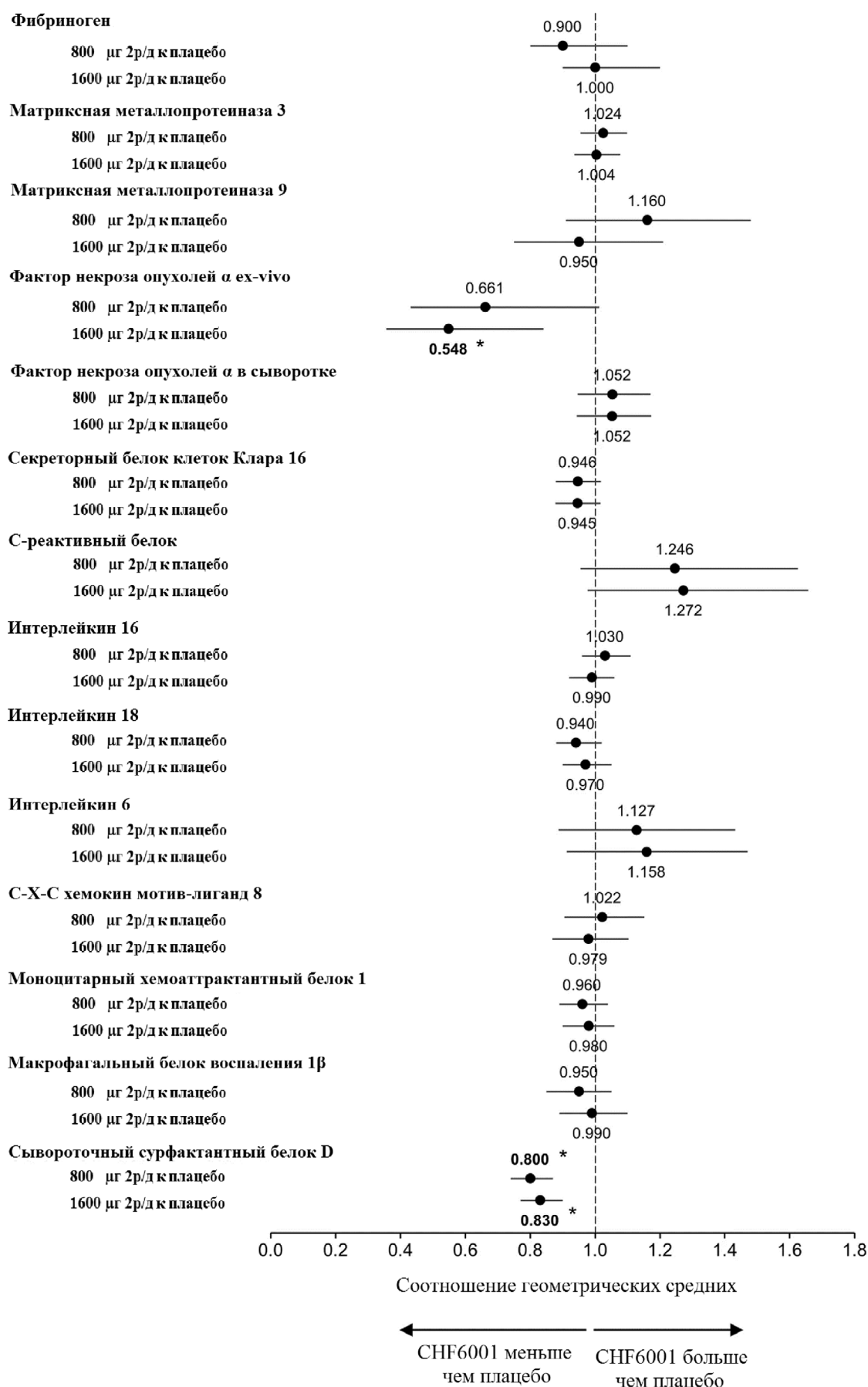


Рис. 4. Соотношение геометрических средних для CHF6001 и плацебо для маркеров воспаления в крови
Fig. 4. The ratio of geometric averages for CHF6001 to placebo for inflammatory markers in sputum

Наиболее часто регистрируемым побочным эффектом во всех трех группах был назофарингит, о котором сообщало больше пациентов, принимавших плацебо, чем в любой из доз СНФ6001. Что еще более важно, только два побочных эффекта считались связанными с лечением, ни одно из которых не было серьезным и ни одно не имело летального исхода. Желудочно-кишечные нежелательные явления были зарегистрированы у 7 (12,1%), 6 (10,2%) и 6 (10,3%) пациентов во время лечения СНФ6001 в дозе 800 мкг, СНФ6001 в дозе 1600 мкг

и плацебо соответственно. Только один из этих побочных эффектов считался связанным с исследуемым препаратом (легкая сухость во рту во время лечения СНФ6001 в дозе 1600 мкг), которая разрешилась к концу исследования и не требовала изменения исследуемого препарата. У 2 пациентов наблюдались тяжелые явления, оба из которых привели к отмене исследуемого препарата. Один из них произошел во время лечения СНФ6001 1600 мкг — стафилококковая раневая инфекция (не считается связанной с исследуемым препаратом). Ни одно

Таблица 1. Фармакокинетические параметры плазмы и мокроты при СНФ6001 в стационарном состоянии (фармакокинетическая популяция)

Table 1. Pharmacokinetic parameters of plasma and sputum in СНФ6001 at steady state (pharmacokinetic population)

Показатель	СНФ6001 800 μ г 2 раза в день, $n = 58$	СНФ6001 1600 μ г 2 раза в день, $n = 59$
Плазма на 32-й день		
$C_{\max}$, пг/мл	2439 (50,0)a	4502 (50,8)b
$T_{\max}^*$, ч	2,00 (0,50; 4,08)a	2,00 (0,48; 4,05)b
AUC 0–12, пг.ч/мл	22,116 (51,4)c	40,814 (53,2)b
CL/F, л/ч	36,2 (51,4)c	39,2 (53,2)b
Мокрота, среднее значение, измеренное на 20-е, 26-е и 32-е сутки		
Концентрация через 2 ч после приема дозы, пг/мл	4 900 000 (121,9)	10 200 000 (127,1)

Примечание: $C_{\max}$ — максимальная концентрация, $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации AUC 0–12, область концентрации в плазме в диапазоне от 0 до 12 ч, CL/F — общий клиренс. Данные представляют собой среднее геометрическое значение (процентный коэффициент вариации), за исключением*, которое является медианой (диапазон); a $n = 56$; b $n = 58$; c $n = 55$.

Таблица 2. Пациенты, сообщившие о побочных эффектах, абс. (%)

Table 2. Patients reported side effects, abs. (%)

Показатель	СНФ6001 800 мкг 2 раза в день, $n = 58$	СНФ6001 1600 мкг 2 раза в день, $n = 59$	Плацебо, $n = 58$
Побочные эффекты	30 (51,7)	33 (55,9)	26 (44,8)
Назофарингит	5 (8,6)	6 (10,2)	8 (13,8)
Кашель	1 (1,7)	3 (5,1)	1 (1,7)
Боль в ротоглотке	3 (5,2)	2 (3,4)	0
Боль в спине	4 (6,9)	1 (1,7)	2 (3,4)
Зубная боль	3 (5,2)	1 (1,7)	2 (3,4)
Диарея	3 (5,2)	1 (1,7)	0
Головная боль	1 (1,7)	7 (11,9)	1 (1,7)
Усталость	1 (1,7)	3 (5,1)	0
Побочные эффекты, связанные с приемом препарата	1 (1,7)	1 (1,7)	0
Сухость во рту	0	1 (1,7)	0
Нарушения сна	1 (1,7)	0	0
Серьезные побочные эффекты	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)
Серьезные побочные эффекты, связанные с приемом препарата	0	0	0
Тяжелые побочные эффекты	0	1 (1,7)	1 (1,7)
Побочные эффекты, повлекшие за собой отмену препарата	3 (5,2)	2 (3,4)	1 (1,7)
Побочные эффекты с летальным исходом	0	0	0

из других нежелательных явлений, приведших к отмене исследуемого препарата, не рассматривалось как связанное с исследуемым препаратом. Ни в одном из гематологических или биохимических исследований не было обнаружено существенных различий между способами лечения. Также не было выявлено различий между дозой CHF6001 и плацебо по систолическому или диастолическому артериальному давлению, частоте сердечных сокращений или скорректированному интервалу Q-T Фридерика.

Таким образом, ингибитор ФДЭ-4 CHF6001, вводимый дважды в день ингаляционно, значительно снижал уровни различных воспалительных биомаркеров в мокроте, таких как LTB₄, CXCL8, MIP-1 β , MMP9 и TNF α , но не оказывал последовательного влияния на количество воспалительных клеток мокроты. CHF6001 также значительно снижал уровень SP-D в крови. Эти противовоспалительные эффекты были достигнуты с помощью обеих доз, протестированных в дополнение к фоновой трехкомпонентной терапии с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Известно, что цитокины мокроты и хемокины, сниженные с помощью CHF6001, имеют отношение к патофизиологическим особенностям ХОБЛ. LTB₄, CXCL8, MMP9 и TNF α играют важную роль в воспалении ХОБЛ [11], причем CXCL8 и LTB₄ действуют как хемоаттрактанты нейтрофилов, TNF α вызывает усиление воспаления, а MMP9 является протеазой, которая может нацеливаться на эластин легких [12]. Исследования с использованием изолированных альвеолярных макрофагов человека показали, что ингибирование ФДЭ-4 снижает секрецию TNF α и хемокина [13]. Уровень MIP-1 β повышается в легких больных ХОБЛ, что приводит к активации CCR5 (C-C-рецептор хемокина 5) и последующему увеличению Т-клеток, эозинофилов и макрофагов в период обострений ХОБЛ [10].

Среди воспалительных клеток уровень макрофагов снижается в мокроте при введении CHF6001 в дозе 800 мкг. Существуют многочисленные исследования, показывающие роль и значение макрофагов в патофизиологических особенностях течения ХОБЛ. Количество легочных макрофагов увеличивается у больных ХОБЛ по сравнению с контролем, причем большее их количество ассоциируется с более тяжелым течением заболевания [14]. Кроме того, у больных ХОБЛ макрофаги становятся дисфункциональными, со сниженной способностью осуществлять фагоцитоз и эффероцитоз, а также могут высвобождать широкий спектр медиаторов воспаления, в том числе при обострениях ХОБЛ [4, 9]. Известно, что медиаторы воспаления, подавляемые CHF6001, секретируются макрофагами [12], и это может быть ключевой клеткой-мишенью для ингибиторов ФДЭ-4 при ХОБЛ. Учитывая, что CHF6001 не оказывает последовательного статистически значимого влияния на количество или процентное содержание макрофагов в мокроте (при этом статистическая значимость достигается

для более низкой дозы CHF6001), результаты данного исследования позволяют предположить, что CHF6001 может действовать главным образом на уменьшение секреции медиаторов воспаления, а не на перемещение клеток через ткани.

Повышенный уровень IL-6 при более высокой дозе CHF6001 является неожиданным открытием, но, скорее всего, представляет собой возможный ложноположительный результат, так как во время лечения плацебо произошло значительное снижение этого биомаркера от исходного уровня. При этом кортикостероиды оказывают ограниченное влияние на секрецию многих из этих медиаторов. При обеих дозах CHF6001 наблюдалась тенденция к снижению уровня эозинофилов мокроты, что согласуется с результатами других исследований, нацеленных на ФДЭ-4 [15]. Поскольку в настоящем исследовании все пациенты также получали ИГКС, небольшое влияние на уровень эозинофилов мокроты с CHF6001 могло быть замаскировано фоновой терапией. В крови *ex vivo* продукция TNF α LPS (модель, которая имитирует типичное системное воспаление, происходящее во время обострения) была значительно снижена с более высокой дозой CHF6001. Эти данные позволяют предположить, что CHF6001 может обладать некоторой системной противовоспалительной активностью при взаимодействии с патогенным материалом (несмотря на низкую системную экспозицию). Эта противовоспалительная активность может трансформироваться в клиническую эффективность при обострениях, что требует дальнейшего изучения. Единственным биомаркером воспаления крови *in vivo*, который был последовательно снижен, был SP-D, который оказывает антимикробное действие и гасит воспаление в ряде тканей, включая легкие [10]. Циркулирующий SP-D является биомаркером повреждения легких, причем его снижение ассоциируется с улучшением состояния здоровья у пациентов, страдающих ХОБЛ. SP-D является секреторным продуктом нереснитчатых бронхиолярных клеток, что предполагает его активное участие в метаболизме сурфактанта и/или защите хозяина в нижних дыхательных путях. Это особенно важно с учетом ультратонкой формулы CHF6001, которая может иметь потенциал для уменьшения утечки SP-D из нижних дыхательных путей в системный кровоток и, как следствие, улучшения их целостности.

Так как настоящее исследование не было проведено или разработано для оценки влияния на функцию легких или симптомы (все пациенты получали ингаляционную тройную терапию), CHF6001, как и ожидалось, не оказал на них никакого влияния. При этом даже в более крупных исследованиях с использованием перорального ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта обычно наблюдаются лишь незначительные улучшения функции легких [6]. Отсутствие влияния на симптомы ХОБЛ и на функцию легких также было отмечено при исследовании двух других ингаляционных ингибиторов ФДЭ-4, таких как GSK256066

и UK-500,001 [13, 16]. Фармакокинетические данные ясно демонстрируют дозо-пропорциональность CHF6001 как с точки зрения системного воздействия, так и для концентрации в мокроте. Важно отметить, что концентрация CHF6001 в мокроте была примерно в 2000 раз выше, чем в системном кровотоке. Эти данные согласуются с положительными биологическими эффектами CHF6001 на медиаторы воспаления в мокроте и объясняют отсутствие типичных системных побочных эффектов ингибитора ФДЭ-4. Следовательно, ингаляционный путь введения является способом как преодоления проблем переносимости, так и предотвращения системного воздействия.

В целом CHF6001 продемонстрировал хороший профиль безопасности, с небольшим количеством побочных явлений, связанных с исследуемым препаратом, и без существенных различий между способами лечения (включая плацебо) в жизненно важных показателях или лабораторных данных. Положительным моментом является то, что не было никакой связи дозы

с нежелательными явлениями, обычно наблюдаемыми при применении рофлумиласта, особенно с теми, которые связаны с желудочно-кишечным трактом.

Ключевыми преимуществами исследования являются детальный забор мокроты и крови, а также то, что все пациенты получали ингаляционную тройную терапию на протяжении всего исследования, что согласуется с тем, как часто используется ингибитор ФДЭ-4 (и в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии диагностики, лечения и предотвращения ХОБЛ) [17].

Показано, что ингаляционный CHF6001 обладает противовоспалительной активностью в легких при двукратном введении в дополнение к тройной терапии у пациентов, страдающих ХОБЛ и хроническим бронхитом. Высокая концентрация препарата в легких по сравнению с системным воздействием, обеспечивающаяся ингаляционной доставкой, улучшает терапевтический индекс CHF6001 за счет противовоспалительных эффектов при минимизации возможных побочных эффектов, типичных для ингибитора ФДЭ-4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. Салухова В.В., Харитоновой М.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 416 с.
2. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., и др. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
3. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 4. С. 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398
4. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности // Клиническая практика. 2018. Т. 9, № 4. С. 33–39. DOI: 10.17816/clinpract9433-39
5. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель: практическое пособие для врачей. Москва: Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2015. 59 с.
6. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L., et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials // The Lancet. 2009. Vol. 374, No. 9691. P. 695–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61252-6
7. Moretto N., Caruso P., Bosco R., et al. CHF6001 I: A Novel Highly Potent and Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitor with Robust Anti-Inflammatory Activity and Suitable for Topical Pulmonary Administration // J Pharmacol Exp Ther. 2015. Vol. 352, No. 3. P. 559–567. DOI: 10.1124/jpet.114.220541
8. Rabe K., Watz H., Baraldo S., et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial // The Lancet Respiratory Medicine. 2018. Vol. 6, No. 11. P. 827–836. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30331-X
9. Villetti G., Carnini C., Battipaglia L., et al. CHF6001 II: A novel phosphodiesterase 4 inhibitor, suitable for topical pulmonary administration – *in vivo* preclinical pharmacology profile defines a potent anti-inflammatory compound with a wide therapeutic window // J Pharmacol Exp Ther. 2015. Vol. 352, No. 3. P. 568–578. DOI: 10.1124/jpet.114.220558
10. Singh D., Roche N., Halpin D., et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am J Respir Crit Care Med. 2016. Vol. 194, No. 5. P. 541–549. DOI: 10.1164/rccm.201606-1179PP
11. Шмелев Е.И., Шмелева Н.В. Современные возможности противовоспалительной терапии в пульмонологии // Врач. 2012. № 2. С. 19–23.
12. Watz H., Mistry S.J., Lazaar A.L. Safety and tolerability of the inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 in moderate COPD // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2013. Vol. 26, No. 5. P. 588–595.
13. Calverley P.M., Rabe F.K., Goehring U., et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // The Lancet. 2009. Vol. 374, No. 9691. P. 685–694. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
14. Vestbo J., Tan L., Atkinson G., et al. Controlled trial of 6-weeks' treatment with a novel inhaled phosphodiesterase type-4 inhibitor in COPD // European Respiratory Journal. 2009. Vol. 33, No. 5. P. 1039–1044.
15. Hodge S., Hodge G., Scicchitano R., et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells // Immunol Cell Biol. 2003. Vol. 81, No. 4. P. 289–296.

16. Higham A., Booth G., Lea S., et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis // *Respir Res*. 2015. Vol. 16. P. 98.

17. Singh D., Beeh K.M., Colgan B., et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD // *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 180.

REFERENCES

1. *Practical Pulmonology: guide for doctors*. Salukhov VV, Kharitonov MA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 416 p. (In Russ.).
2. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6): 827–836. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
3. Savushkina OI, Chernyak AV, Kameneva MY, et al. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of mild airway obstruction. *Pulmonology*. 2018;28(4):391–398. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398
4. Savushkina OI, Chernyak AV, Kryukov EV, et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of moderate airway obstruction. *Journal of Clinical Practice*. 2018;9(4):33–39 (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract9433-39
5. Zaitsev AA, Okovity SV, Kryukov EV. Cough: a practical guide for doctors. Moscow: The Main Military Clinical Hospital named after NN. Burdenko; 2015. 59 p.
6. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374(9691):695–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61252-6
7. Moretto N, Caruso P, Bosco R, et al. CHF6001 I: A Novel Highly Potent and Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitor with Robust Anti-Inflammatory Activity and Suitable for Topical Pulmonary Administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352(3):559–567. DOI: 10.1124/jpet.114.220541
8. Rabe K, Watz H, Baraldo S, et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(11):827–836. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30331-X
9. Villetti G, Carnini C, Battipaglia L, et al. CHF6001 II: A novel phosphodiesterase 4 inhibitor, suitable for topical pulmonary administration – *in vivo* preclinical pharmacology profile defines a potent anti-inflammatory compound with a wide therapeutic window. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352(3):568–578. DOI: 10.1124/jpet.114.220558
10. Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):541–549.
11. Shmelev EI, Shmeleva NV. Sovremennyye vozmozhnosti protivovospalitel'noy terapii v pul'monologii. *Vrach*. 2012;(2):19–23.
12. Watz H, Mistry SJ, Lazaar AL. Safety and tolerability of the inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 in moderate COPD. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics*. 2013;26(5): 588–595.
13. Calverley PM, Rabe FK, Goehring U., et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374(9691):685–694. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
14. Vestbo J, Tan L, Atkinson G, et al. Controlled trial of 6-weeks' treatment with a novel inhaled phosphodiesterase type-4 inhibitor in COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1039–1044.
15. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol*. 2003;81(4):289–296.
16. Higham A, Booth G, Lea S, et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis. *Respir Res*. 2015;16:98.
17. Singh D, Beeh KM, Colgan B, et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD. *Respiratory Research*. 2019;20(1):180.

ОБ АВТОРАХ

*Андрей Викторович Пивович,
e-mail: pivovich.andrey@gmail.com

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278

Никита Игоревич Волошин, адъюнкт;
e-mail: Nikitavoloshin1990@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3880-9548; SPIN-код: 6061-4342

AUTHORS INFO

*Andrey B. Pivovich, e-mail: pivovich.andrey@gmail.com

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID:0000-0003-1851-0941;
SPIN code: 4531-6011

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences;
e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986;
SPIN code: 7678-2278

Nikita I. Voloshin, adjunct;
e-mail: Nikitavoloshin1990@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3880-9548; SPIN code: 6061-4342

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК [032.23+099.083]:615

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

Обзорная статья

АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

И.М. Иванов¹, Е.В. Ивченко^{1, 2}, М.А. Юдин¹, Н.Г. Венгерович¹, А.С. Никифоров¹,
И.С. Драчев¹, А.В. Степанов¹

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются перспективы ингаляционного применения лекарственных средств в качестве медицинских средств защиты от поражений факторами радиационной, химической и биологической природы на догоспитальном этапе медицинской эвакуации. Описываются преимущества ингаляционного введения лекарственных препаратов и использование индивидуальных ингаляторов портативного типа перед парентеральными и пероральными способами введения. К существующим лекарственным препаратам наиболее пригодным для ингаляционного применения на догоспитальном этапе медицинской эвакуации относят средства экстренной профилактики и терапии токсического отека легких, анальгетики, противолучевые средства и средства купирования первичной реакции на облучение, средства для ускоренного выведения радионуклидов, антибактериальные и противовирусные средства. Перечень обусловлен быстрым достижением протективного эффекта препарата при ингаляционном применении как за счет местного действия в области «входных ворот» поступления поражающих агентов, так и за счет ускоренного всасывания и системного действия на органы-мишени. Представлены данные о существующих и перспективных ингаляционных лекарственных препаратах (антидоты отравляющих веществ, рекомбинантные формы ацетил- и бутирилхолинэстеразы) и технических средств их доставки (дозированный аэрозольный ингалятор, дозированный порошковый ингалятор), используемых в Вооруженных силах Европейского блока Североатлантического альянса и Соединенных Штатов Америки для профилактики и лечения поражений химической природы. Приведены данные о перспективности применения радиомитигаторов (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор) в виде ингаляций для терапии острой лучевой болезни, ингаляционного применения комплексов радиоактивных изотопов. Описана перспективность ингаляционного комбинированного применения бронхорасширяющих препаратов при развитии острой дыхательной недостаточности и токсического отека легких на фоне поражения отравляющими веществами с использованием дозированного порошкового ингалятора. Внедрение и применение дозированного порошкового ингалятора на догоспитальном этапе медицинской эвакуации определяет необходимость его разработки с учетом особенностей применения лекарственных средств, а также необходимость унификации лекарственной формы препаратов для использования в комплекте с одним типом ингалятора (однодозовые, многодозовые).

Ключевые слова: антидоты; дозированный порошковый ингалятор; пульмонотоксиканты; радиомитигаторы; поражение отравляющими веществами; догоспитальный этап медицинской эвакуации; комплексы радиоактивных изотопов; острая лучевая болезнь.

Как цитировать:

Иванов И.М., Ивченко Е.В., Юдин М.А., Венгерович Н.Г., Никифоров А.С., Драчев И.С., Степанов А.В. Аспекты применения лекарственных препаратов для ингаляций на догоспитальном этапе медицинской эвакуации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

Review

APPLICATION ASPECTS OF MEDICATIONS FOR INHALATION AT THE PREHOSPITAL STAGE OF MEDICAL EVACUATION

I.M. Ivanov¹, E.V. Ivchenko^{1,2}, M.A. Yudin¹, N.G. Vengerovich¹, A.S. Nikiforov¹,
I.S. Drachev¹, A.V. Stepanov¹

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study aimed to determine the aspects of inhalation application of drugs as medical means of protection against lesions by factors of radiation, chemical, and biological nature at the prehospital stage of medical evacuation. Advantages of inhalation administration of drugs and use of individual inhalers of portable type over parenteral and oral administration methods are described. The existing drugs that are most suitable for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation include emergency prevention and treatment of toxic pulmonary edema, analgesics, antiradiation, drugs for arresting radiation primary reaction, agents for accelerated radionuclides elimination, and antibacterial and antiviral agents. This list is conditioned by the rapid achievement of the protective effect of the drug during inhalation, both due to the local action in the area of the "entrance gate" of the intake of damaging agents and the accelerated absorption and systemic action on target organs. This study presents data on existing and promising inhalation drugs (antidotes for warfare agents, recombinant forms of acetyl- and butyrylcholinesterase) and technical means of their delivery (a metered aerosol inhaler, a metered dry powder inhaler) in the Armed Forces of the European North Atlantic Treaty Organization bloc and the United States for the prevention and treatment of damage due to chemical agents, as well as the prospects of radiomitigator usage (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) by inhalations for acute radiation syndrome treatment and inhalation of complexones of radioactive isotopes. The prospects of inhalation in combination with bronchodilators in the development of acute respiratory failure and toxic pulmonary edema on the background of poisoning with the use of a metered-dose powder inhaler are described. The introduction and use of a metered-dose dry powder inhaler at the prehospital stage of medical evacuation determines the need for its development, taking into account the specifics of the drug usage, as well as the need to unify the dosage form of drugs in combination with one type of inhaler (single-dose or multi-dose).

Keywords: antidotes; metered-dose powder inhaler; pulmonary toxicants; radiomitigators; poisonous substance involvement; prehospital stage of medical evacuation; complexes of radioactive isotopes; acute radiation disease.

To cite this article:

Ivanov IM, Ivchenko EV, Yudin MA, Vengerovich NG, Nikiforov AS, Drachev IS, Stepanov AV. Application aspects of medications for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):247–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

Received: 22.01.2021

Accepted: 29.09.2021

Published: 20.12.2021

В настоящее время при организации эвакуационных мероприятий и медико-тактической оценке очагов заражения высокую значимость приобретает применение аэродисперсных систем для профилактики и терапии поражений неблагоприятными факторами различной природы. Такой подход связан с тем, что аэрозоли являются основной причиной развития специфических и неспецифических респираторных заболеваний при поражениях токсикантами химического и биологического происхождения, аэрогенными инфекциями, а также радионуклидами, ионизирующими и неионизирующими излучениями. Спектр состояний и заболеваний, для профилактики и/или лечения которых на этапах медицинской эвакуации можно успешно применять ингаляционный способ введения лекарственных препаратов (ЛП), весьма разнообразен и включает органоспецифичные и внеорганные симптомокомплексы (острая дыхательная недостаточность в результате токсического отека легких при отравлении пульмонотоксикантами, болевой шок в результате механической травмы и т. д.).

Подобные состояния требуют быстрого реагирования со стороны медицинского персонала и практически ургентного использования ЛП. Достижение быстрого действия лечебно-профилактических мероприятий возможно при достаточном количестве медицинского персонала и его полноценном оснащении, а также полноте применения ЛП внутривенно либо ингаляционно.

Область практического применения аэрозолей постоянно расширяется: ингаляционные частицы используют для введения ЛП, исследований в области экспериментальной фармакологии, вакцинопрофилактики и патологии, включаются в разрабатываемые клинические рекомендации [1]. Эффективность и целесообразность назначения ЛП в ингаляционной форме в первую очередь зависит от физико-химических свойств активной субстанции, входящей в ее состав, фазово-дисперсных данных, с прогнозом о месте осаждения аэрозоля в легких и степени задержки частиц. В свою очередь количественное определение задерживаемой дозы служит интегральным критерием сравнения результатов исследований на разных биологических объектах с данными исследований *ex vivo*. В ряде случаев это позволяет статистически значимо выделить преимущества применения активного начала в лекарственной форме для ингаляционного введения ЛП, что существенно увеличивает эффективность их применения для профилактического лечения поражений.

Первостепенное значение при разработке новых средств ингаляционного лечения и медицинской защиты от поражающих факторов физической, химической и биологической природы занимают исследования особенностей, системной биодоступности и задержки аэрозольных частиц в органах дыхания человека и экспериментальных животных, а также влияния области первичной аппликации ЛП на вызываемый

биологический эффект. Успешное решение этих задач необходимо для совершенствования принципов и технологических решений при оценке эффективности средств медицинской защиты от аэрозолей поражающих факторов различной природы, при разработке индивидуальных и групповых методов аэрозольной профилактики и терапии, на примере коллективной вакцинопрофилактики при оценке отдаленных последствий ингаляционного воздействия на организм токсических и радиоактивных аэрозолей, возникающих в результате техногенных чрезвычайных ситуаций, актов биологического и физического терроризма и др.

Несмотря на интенсивно проводимые в последние годы исследования по изучению аэрозолей различных веществ, методические вопросы экспериментального моделирования аэрозольного воздействия и последующей дозиметрии разработаны в недостаточной степени. Требуют совершенствования технологии и методики ингаляционной возгонки веществ для ряда соединений и радионуклидов; отсутствуют адекватные модели проникновения и осаждения частиц в органах дыхания различных биообъектов, экстраполяционные алгоритмы переноса на человека, что крайне затрудняет разработку надежных способов дозирования ЛП при ингаляционном применении, обеспечивающих заданную величину «доза — эффект», особенности биодоступности, фармакокинетики и местной активности в дыхательной системе и, в конечном итоге, достоверность оценок биологического действия на организм человека.

Вместе с тем, несмотря на сложности воспроизведения и технологии наработки ЛП для ингаляционного введения, установления параметров, эффективности и безопасности их применения, преимущества подобного способа очевидны, причем в большей степени они касаются индивидуальных ингаляторов портативного типа. Эти преимущества характеризуются:

- малой инвазивностью введения ЛП, не требующей сложного оборудования, стерильных условий и специальных помещений для проведения ингаляций;
- быстрым началом действия ЛП ввиду выраженного всасывания с большой площади легких и системного распределения неполярных молекул. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после ингаляционного введения ЛП составляет от 2 до 15 мин, что сопоставимо с внутривенным и внутримышечным введением и превосходит пероральное введение;
- высокая биодоступность ЛП достигается отсутствием эффекта первого прохождения через печень и, как следствие, может способствовать снижению дозовой нагрузки ЛП;
- создание высокой концентрации действующего начала в легких, что при аэрогенных инфекциях и ингаляционных поражениях факторами, предполагающими вовлечение органов дыхания в патогенез, определяет

положительный эффект проводимых терапевтических мероприятий и прогноз.

К числу наиболее вероятных сценариев, при которых показано применение ЛП в виде ингаляций, можно отнести следующие:

- ингаляционные поражения пульмонотоксикантами, продуктами горения и отравляющими веществами (ОВ) раздражающего и нервно-паралитического действия (быстрота наступления профилактического и лечебного эффекта, выраженное местное действие при применении скавенджеров ОВ, местных анестетиков, противовоспалительных препаратов, бронхолитиков и холиноблокаторов);
- болевой синдром (ингаляционная доставка опиоидных или комбинированных анальгетиков, которая обеспечивает мгновенное наступление эффекта при снижении эффективной дозировки, выраженности побочных явлений; при возобновлении болевого синдрома возможно самостоятельное повторное применение);
- острые радиационные поражения, первичная реакция на облучение, инкорпорация радиоактивных аэрозолей (быстрота действия радиопротекторов, возможность применения при начавшейся рвоте, уменьшение всасывания и ускорение выведения радионуклидов из легких и организма в целом);
- аэрогенные инфекции бактериальной (сибирская язва, чума, туляремия и др.), риккетсиозной (лихорадка Ку), вирусной (натуральная оспа, геморрагические лихорадки, вирусные энцефалиты и энцефаломиелиты) и токсинной (ботулизм, рицин, абрин и др.) природы (ингаляция средств экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения позволяет не только эффективно и целенаправленно воздействовать на биопатоген, но и повышать уровень врожденного, местного и системного иммунитета).

Общеизвестно, что эффективность лечебно-профилактических мероприятий при поражениях неблагоприятными факторами физической, химической и биологической природы во многом зависит от эффективности назначаемых ЛП, средств их доставки, а также от раннего выявления поражающего фактора. Поэтому очевидно, что формирование защиты или снижения восприимчивости человека к неблагоприятному воздействию физических, химических и биологических факторов должно начинаться буквально сразу же после установления факта их наличия, т. е. применительно к личному составу Вооруженных сил — на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Существующая в Российской Федерации (РФ) система оснащения догоспитального этапа медицинской эвакуации в настоящее время включает ЛП, относящиеся к медицинским средствам защиты, предназначенным для перорального или парентерального применения. ЛП, предназначенные для ингаляционного введения

в системе оказания догоспитальной помощи, отсутствуют. Хотя препараты с подобным способом практического использования широко представлены как в нашей стране, так и за рубежом, в РФ ЛП для ингаляционного применения относятся в основном к так называемой группе бронхолитиков и противовирусным препаратам, которые применяются для купирования приступов бронхиальной астмы, а также профилактики и лечения аденовирусных и цитомегаловирусных заболеваний. Необходимость разработки средств профилактики и лечения поражений факторами физической, химической и биологической природы в лекарственной форме для ингаляций на сегодняшний день только обосновывается.

За рубежом в последнее время отмечается рост числа ЛП для ингаляционного введения как наиболее перспективного в плане профилактики и лечения поражений различной природы. Так, с конца 1980-х гг. фиксируется тенденция к расширению номенклатуры ЛП, доступных на передовых этапах медицинской эвакуации, за счет разработки новых и внедрения дженериков в новых лекарственных формах, в том числе и при ингаляционном применении. В частности, ингаляторы в Вооруженных силах (ВС) Европейского блока Североатлантического альянса и Соединенных Штатов Америки (США) представлены препаратами кортикостероидов в дозированных аэрозольных ингаляторах (ДАИ), пригодных для многократного использования, — дексаметазона натрия фосфат, беклометазона дипропионат, бетаметазона валерат. В ВС США терапию ингаляционными кортикостероидами начинают в ранние сроки (минуты — часы) после поражения пульмонотоксикантами, продолжают не менее 5 суток в сочетании системным введением глюкокортикоидных гормонов [2]. Отдельное направление зарубежных исследований в области профилактики и лечения поражений фосфорорганическими веществами (ФОВ) заключается в разработке ингаляционной формы атропина, в частности в США разработан и прошел клинические исследования дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) MicroDose, предназначенный для введения микронизированной формы атропина сульфата на этапах медицинской эвакуации пораженных ОВ нервно-паралитического действия [3]. Не менее значимым и эффективным в плане использования аэрозолей как медицинских средств защиты от поражений химическими токсикантами является разработка оптимальных составов ЛП в лекарственных формах для ингаляционного введения. Последние могут включать элементы по инкапсулированию в полилактидгликолидные или липидные матрицы, а также сорбцию активного начала на инертных носителях (лактоза, силикагель и др.).

Существенное место при оценке перспективных подходов к профилактике и терапии отравлений ОВ нервно-паралитического действия отводится применению биомолекул, обладающих способностью связывать или гидролизовать токсикант, так называемых

скавенджеров. Наиболее эффективные и изученные из них составляют группу рекомбинантных форм ацетил- и бутирилхолинэстеразы (АХЭ и БУХЭ), эффективность которых показана в доклинических исследованиях на грызунах и приматах. Установлено длительное (до нескольких суток) сохранение защитного эффекта при профилактическом введении экзогенного скавенджера [4, 5], которое обеспечивало достижение индексов защиты до 5–8 в зависимости от типа поражающего агента.

В то же время парентеральное (внутривенное или внутримышечное) введение экзогенной БУХЭ человеку в качестве средства профилактики отравления ОВ нервно-паралитического действия сопряжено с определенными трудностями. Так, внутривенное введение, несмотря на быстрое достижение терапевтической концентрации биоскавенджера в крови, сложно применять вне медицинского учреждения или автомобиля скорой помощи. Формы для внутримышечного введения фермента (например, автоинъекторы, шприц-тюбики) в настоящее время не используются. Для преодоления этой проблемы за рубежом был предложен альтернативный подход по созданию так называемого «биозащитного экрана БУХЭ в легких», т. е. по ингаляционному введению БУХЭ человека в легкие в количестве, достаточном для связывания молекул нейротоксикантов *in situ* при их аэрозольном поступлении в организм [6]. Такой подход позволяет предотвратить (или замедлить) поступление веществ нервно-паралитического действия в системный кровоток, и, следовательно, защитить АХЭ в нервной и мышечной тканях (критические системы для действия фосфорорганических соединений — ФОС). Преимущества ингаляционного введения применительно к БУХЭ включают [7]:

- идентичность поступления токсиканта и скавенджера в организм (ингаляционный путь);
- из-за большого размера молекулы БУХЭ при ингаляционном введении не проникают через аэрогематический барьер и в основном циркулируют и накапливаются в легких;
- высокие местные терапевтические концентрации, которые длительное время поддерживаются за счет отсутствия системного метаболизма;
- возможность поддержки необходимого уровня БУХЭ в легких за счет повторной ингаляции.

Таким образом, ингаляционное профилактическое применение БУХЭ представляет собой эффективный способ профилактики ингаляционных отравлений ОВ нервно-паралитического действия. Вследствие большой молярной массы БУХЭ, определяющей высокие значения эффективных доз, предпочтительными формами ее использования следует рассматривать жидкий аэрозоль из небулайзеров с вибрирующей сеткой и лиофилизированный порошок из специализированного ингалятора сухого порошка [6, 8].

Перспективность ингаляционного применения ЛП отмечена не только применительно к профилактике и лечению отравлений, но и в отношении поражений физическими и биологическими факторами. На сегодняшний день активно разрабатываются ингаляционные формы антибиотиков (ципрофлоксацин, доксициклин) [9, 10], противовирусных препаратов (экзогенный интерферон, интерлейкин 2-го типа и др.), а также препаратов на основе моноклональных антител для защиты от токсинов [11].

Применительно к поражениям факторами физической природы интенсивность исследований в большей степени сопряжена с зарубежными разработками. Так, одним из перспективных направлений терапии острой лучевой болезни (ОЛБ) рассматривается применение радиомитигаторов в виде ингаляций. L. Heslet et al. [12, 13] предложили использовать для лечения ОЛБ гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) в виде аэрозоля в дозе 300 мкг курсом в течение 14–21 суток после воздействия облучения. Среди перспективных образцов для ингаляционного применения при физических воздействиях за рубежом рассматриваются комплексоны радиоактивных изотопов, попавших в организм. В этом направлении оценивается возможность доставки хелатирующего агента непосредственно в альвеолы с целью создания более высоких местных концентраций диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА) по сравнению с ее системным введением и соответственно большей эффективностью связывания радионуклидов [14]. Ингаляционное введение ДТПА не исключает его внутривенного введения в последующем, однако в условиях отсутствия такой возможности ингаляционное введение этого ЛП может оказаться единственным вариантом спасения жизни пострадавшего. Подобный подход представляется весьма перспективным, особенно в плане организации оказания помощи на догоспитальном этапе при массовом поступлении пострадавших во время чрезвычайных ситуаций [3].

Перспективы ингаляционного введения ЛП подтверждаются данными об эффективности комбинированного применения бронхорасширяющих препаратов для коррекции нарушений дыхания при развитии острой дыхательной недостаточности и токсического отека легких на фоне отравления ФОС (ипратропия бромид, атропин, сальбутамол, фенотерол) [15–17], а также разнообразием универсальных ДПИ, пригодных для применения на догоспитальном этапе медицинской помощи [18].

В настоящее время в аптечной сети широко представлены технические устройства (ингаляторы), при помощи которых возможно реализовать ингаляционное введение ЛП: небулайзеры водного аэрозоля, дозированные аэрозольные баллончики и ингаляторы сухого порошка (в виде ДПИ).

Исходя из требований портативности, универсальности для различных классов фармакологических препаратов, независимости от внешних источников питания, способности к доставке ЛП в высоких дозах, наиболее приемлемым вариантом ингалятора для применения на догоспитальных этапах является индивидуальный портативный ингалятор сухих порошков [18]. Среди рассматриваемых технологий преимущество лекарственной формы сухого порошка для ингаляций заключается в более высокой стабильности при хранении по сравнению с растворами, что дает возможность использования труднорастворимых химических соединений и препаратов, полученных биотехнологическим путем (белки, вакцины). Нагрузочная способность ДПИ достигает до 50–100 мг за 1–2 вдоха.

Принцип действия ДПИ заключается в том, что во время вдоха ЛП, находящееся в капсуле или другом резервуаре, переводится в состояние сухого аэрозоля, который вместе с потоком воздуха попадает на слизистую оболочку бронхоальвеолярного тракта. Размер частиц аэрозоля (2–5 мкм) обеспечивает проникновение ЛП в терминальные бронхиолы и альвеолы [19].

Коммерчески доступные ДПИ характеризуются большим разнообразием технических решений и особенностями медико-тактических характеристик (возможность многократного применения, кратность дозирования, эффективность применения, сложность в освоении пациентом, время и количество манипуляций для подготовки ингалятора к применению), что требует их детального рассмотрения в рамках применимости на догоспитальном этапе.

Большинство ДПИ представляют собой пассивные системы, в которых перевод ЛП в состояние аэрозоля осуществляется за счет дыхательного усилия пациента. Эффективность работы этих устройств зависит от свойств лекарственной формы, внутренней геометрии ингалятора и параметров вдоха пользователя. Кроме того, существуют модели активных ДПИ, в которых создание аэрозольного облака происходит не за счет силы вдоха пациента, а за счет источника энергии. Эти подходы значительно повышают эффективность доставки ЛП у пациентов с ослабленным дыханием. Более сложное устройство активных порошковых ингаляторов, потребность в источниках энергии и низкая устойчивость к неблагоприятным климатическим факторам ограничивают их применимость на догоспитальных этапах медицинской эвакуации.

Эффективность ингаляционного применения ЛП зависит не только от физико-химических свойств субстанции, но и от технических средств их введения в организм, а именно генераторов аэрозолей. Согласно современным классификациям генераторов аэрозолей их делят на индивидуальные и групповые, переносные и стационарные, генераторы жидких аэрозолей и генераторы сухих аэрозолей. Стационарные генераторы

аэрозолей в основном предназначены для использования при проведении массового аэрозольного введения ЛП, например, при осуществлении массовой аэрозольной вакцинации. В то же время индивидуальные, однократные ингаляторы в основном предназначены для применения при оказании само- и взаимопомощи.

Современные модели однократных ДПИ представляют собой простые устройства в сравнении с многодозовыми ДПИ и позволяют быстро осуществить ингаляционную доставку ЛП без участия медицинского персонала. Однако внедрение и применение ДПИ на догоспитальном этапе медицинской эвакуации определяет, с одной стороны, необходимость разработки ингалятора с учетом особенностей его применения (повышенные требования к портативности, пылевлагозащищенности, надежности и простоте использования с минимальным количеством манипуляций), а с другой стороны, необходимость унификации лекарственной формы ЛП для использования в комплекте с одним типом ингалятора. В этом аспекте разрабатываются универсальные системы ингаляционной доставки («платформы») для широкого спектра ЛП, важнейшими характеристиками которых являются одноразовость, максимальная простота и понятный алгоритм применения на фоне высокой эффективности и воспроизводимости показателей доставки за счет оптимизации лекарственной формы (вспомогательные вещества и «инженерные частицы»). За рубежом наиболее «зрелой» технологией универсальной «платформы» для доставки ЛП посредством ДПИ является однократный ингалятор капсульного типа TwinCaps фирмы Novione (Португалия). Данная технология (при снаряжении противовирусным средством Inavir®) обеспечивает высвобождение до 95% дозы при объемной скорости вдоха свыше 25 л/мин с максимальной загрузкой ингалятора до 100 мг (в двух капсулах), при этом респирбельная фракция составляет от 25 до 70% (при скорости потока не менее 35 л/мин).

Создание усовершенствованной технологической «платформы» ингаляционной доставки ЛП в отношении широкого спектра патологий позволит планомерно расширять номенклатуру ЛП для ингаляционного введения, что в сочетании с внедрением других лекарственных форм (автоинъектор, трансдермальные формы и т. д.) будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи на догоспитальных этапах.

Номенклатура активных субстанций для исследования возможности создания на их основе ЛП для ингаляционного введения должна учитывать технические особенности существующих ДПИ и соответствовать следующим критериям:

- суммарная доза субстанции ЛП, которая включает действующее и вспомогательные вещества — не более 50 мг;
- отсутствие местнораздражающего действия и стимуляции кашля [20];

- наличие значимых преимуществ перед пероральным и внутримышечным введением (скорость наступления эффекта, снижение эффективной дозы, наличие выраженного местного эффекта, невозможность создания лекарственной формы в виде раствора);
- состояние тяжести должно позволять самостоятельно ввести ЛП;
- пострадавший на момент оказания медицинской помощи находится без средств индивидуальной защиты органов дыхания.

Таким образом, учитывая многообразие поражающих факторов и разнородность их медико-тактических свойств при определении роли и места ЛП для ингаляций при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе медицинской эвакуации, следует учитывать особенности сценариев (профилактика или лечение, экстренный либо плановый характер использования, однократное или многократное введение) и технических средств их применения (одноразовые, многократные ингаляторы).

Для «экстренной профилактики», когда поражение может произойти в пределах минут — часов, ЛП для ингаляций должно находиться в непосредственной доступности для пользователя (в составе индивидуальной аптечки), а доза ЛП должна быть размещена в одной единице дозирования. В качестве перспективных ЛП целесообразно рассматривать радиопротекторы (индралин), антидоты ОВ раздражающего и нервно-паралитического действия, а также антибактериальные и противовирусные средства.

При вероятном поражении в относительно отсроченной перспективе (часы — дни) целесообразно

применение «заблаговременной» профилактики. Однако данный способ применения ЛП для ингаляций существенно уступает первому по практической реализации (для введения действующей дозы ЛП необходимо некоторое время, что продиктовано размещением терапевтической дозы в нескольких единицах дозирования). В соответствии с этим к перспективным ЛП для профилактического применения относят сквенджеры ФОВ (на основе БУХЭ) и комплексоны радионуклидов (пентацин).

Лечебные сценарии ингаляционного применения ЛП необходимо разделить на «экстренное» лечение (непосредственно после поражения или при развитии специфических симптомов, угрозе жизни) и «отсроченное или пролонгированное» (в период после поражения, или многократное на этапах медицинской эвакуации). В рамках экстренного применения ЛП должны размещаться в непосредственной доступности для пользователя (в составе индивидуальной аптечки), а введение эффективной дозы должно осуществляться в один прием. Этим критериям соответствуют средства экстренной профилактики и лечения токсического отека легких, обезболивающие средства (опиоидные или комбинированные анальгетики), антибактериальные и противовирусные средства, средства купирования первичной реакции на облучение (ондансетрон), а также радиомитигаторы, для которых раннее начало лечения наиболее эффективно. Для «отсроченного/повторного» применения в качестве перспективных ЛП следует рассматривать: радиомитигаторы, комплексообразователи радионуклидов (пентацин), комбинированные бронхорасширяющие средства (ипратропия бромид, сальбутамол, фенотерол) и ингаляционные формы атропина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
2. Department of the Army, Marine Corps Combat Development Command, Navy Warfare Development Command, Air Force Doctrine Center. Multiservice tactics, techniques and procedures for treatment of chemical agent casualties and conventional military chemical injuries. USA South Carolina: Create Space Independent Publishing Platform, 2012. 192 p.
3. Corcoran T.E., Venkataramanan R., Hoffman R.M., et al. Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2013. Vol. 26, No. 1. P. 46–55. DOI: 10.1089/JAMP.2011.0948
4. Masson P., Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning // J Neurochem 2017. Vol. 142, No. 2. P. 26–40. DOI: 10.1111/jnc.14026
5. Rosenberg, Y.J., Adams R.J., Hernandez-Abanto S., et al. Pharmacokinetics and immunogenicity of a recombinant human butyrylcholinesterase bioscavenger in macaques following intravenous and pulmonary delivery // Chem Biol Interact. 2015. No. 242. P. 219–226. DOI: 10.1016/J.CBI.2015.09.021
6. Rosenberg Y.J., Fink J.B. Creation of a protective pulmonary bioshield against inhaled organophosphates using an aerosolized bioscavenger // Ann N Y Acad Sci. 2016. Vol. 1374, No. 1. P. 151–158. DOI: 10.1111/NYAS.13106
7. Свентицкая А.М., Орлова А.Б., Субботина С.Н., и др. Перспективы применения сквенджеров в качестве средств антидотной терапии острых отравлений веществами антихолинэстеразного действия (обзор литературы) // Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 452–473.
8. Rosenberg Y.J., Laube B., Mao L., et al. Pulmonary delivery of an aerosolized recombinant butyrylcholinesterase pretreatment protects against aerosolized paraoxon in macaques // Chem. Biol. Interact. 2013. Vol. 203, No. 1. P. 167–171. DOI: 10.1016/J.CBI.2012.11.004
9. McShane J.P., Weers J.G., Tarara T.E., et al. Ciprofloxacin dry power for inhalation (ciprofloxacin DPI): technical design and features of an efficient drug-device combination // Pulm Pharmacol Ther. 2018. Vol. 50. P. 72–79. DOI: 10.1016/J.PUPT.2018.03.005

10. Mishra M.B. Mishra Formulation optimization and characterization of spray dried microparticles for inhalation delivery of doxycycline hyclate // *Yakugaku Zasshi*. 2011. Vol. 131. P. 1813–1825. DOI: 10.1248/YAKUSHI.131.1813
11. Respaud R., Marchand D., Pelatd T., et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin // *J Control Release*. 2016. Vol. 28. P. 21–32. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2016.05.018
12. Heslet L., Bay C., Nepper-Christensen S. Acute radiation syndrome (ARS) — treatment of the reduced host defense // *Int J of General Med*. 2012. No. 5. P. 105–115. DOI: 10.2147/ijgm.s22177
13. Heslet L. Trifolium Aps, Hoersholm, assignee. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for enhancing pulmonary host defense in acute and chronic radiation syndrome, therapeutic radiation interaction and cancer therapy. United States patent US 2014/0023612. 2014 Jan 23.
14. Grémy O., Tsapis N., Chau Q., et al. Preferential decorporation of americium by pulmonary administration of DTPA dry powder after inhalation of aged PuO(2) containing americium in rats // *Radiat Res*. 2010. Vol. 174, No. 5. P. 637–644. DOI: 10.1667/RR2203.1
15. Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., и др. Токсикология пульмонотоксикантов. Санкт-Петербург, 2021. 88 с.
16. Тюнин М.А., Венгерович Н.Г., Сарана А.М., и др. Особенности действия ингаляционных холинолитиков и 2-адреномиметиков на динамику параметров внешнего дыхания у крыс при отравлении фосфорорганическими соединениями // *Токсикологический вестник*. 2014. № 2. С. 16–21.
17. Чепур С.В., Чубарь О.В., Халимов Ю.Ш., и др. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуации. Санкт-Петербург, 2016. 55 с.
18. Иванов И.М., Никифоров А.С., Чепур С.В., и др. Обоснование требований к перспективным техническим средствам ингаляционной доставки лекарственных препаратов для применения на этапах медицинской эвакуации // *Российский биомедицинский журнал*. 2019. Т. 20. С. 110–133.
19. Yang M.Y., Yan Chan J.G., Chan H., et al. Pulmonary drug delivery by powder aerosols // *J Control Release*. 2014. Vol. 193. P. 228–240. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.04.055
20. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Москва, 2015. 59 с.

REFERENCE

1. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2): 125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144.
2. Department of the Army, Marine Corps Combat Development Command, Navy Warfare Development Command, Air Force Doctrine Center. Multiservice tactics, techniques and procedures for treatment of chemical agent casualties and conventional military chemical injuries. USA South Carolina: Create Space Independent Publishing Platform, 2012. 192 p.
3. Corcoran TE, Venkataramanan R, Hoffman RM, et al. Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013;26(1):46–55. DOI: 10.1089/JAMP.2011.0948
4. Masson P, Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning. *J Neurochem*. 2017;142(2):26–40. DOI: 10.1111/jnc.14026
5. Rosenberg YJ, Adams RJ, Hernandez-Abanto S, et al. Pharmacokinetics and immunogenicity of a recombinant human butyrylcholinesterase bioscavenger in macaques following intravenous and pulmonary delivery. *Chem Biol Interact*. 2015;(242):219–226. DOI: 10.1016/J.CBI.2015.09.021
6. Rosenberg YJ, Fink JB. Creation of a protective pulmonary bioshield against inhaled organophosphates using an aerosolized bioscavenger. *Ann N Y Acad. Sci*. 2016;1374(1):151–158. DOI: 10.1111/NYAS.13106
7. Sventitskaya AM, Orlova AB, Subbotina SN, et al. Prospects for the use of scavengers as antidote therapy for acute poisoning with anticholinesterase substances (literature review). *Medline.ru*. 2020;21:452–473. (In Russ.).
8. Rosenberg YJ, Laube B, Mao L, et al. Pulmonary delivery of an aerosolized recombinant butyrylcholinesterase pretreatment protects against aerosolized paraoxon in macaques. *Chem Biol Interact*. 2013;203(1):167–171. DOI: 10.1016/J.CBI.2012.11.004
9. McShane JP, Weers JG, Tarara TE, et al. Ciprofloxacin dry power for inhalation (ciprofloxacin DPI): technical design and features of an efficient drug-device combination. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;50:72–79. DOI: 10.1016/J.PUPT.2018.03.005
10. Mishra M, Mishra B. Formulation optimization and characterization of spray dried microparticles for inhalation delivery of doxycycline hyclate. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131:1813–1825. DOI: 10.1248/YAKUSHI.131.1813
11. Respaud R, Marchand D, Pelatd T, et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin. *J Control Release*. 2016;28:21–32. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2016.05.018
12. Heslet L, Bay C, Nepper-Christensen S. Acute radiation syndrome (ARS) – treatment of the reduced host defense. *Int J of General Med*. 2012;(5):105–115. DOI: 10.2147/ijgm.s22177
13. Heslet L. Trifolium Aps, Hoersholm, assignee. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for enhancing pulmonary host defense in acute and chronic radiation syndrome, therapeutic radiation interaction and cancer therapy. United States patent US 2014/0023612. 2014 Jan 23.
14. Grémy O, Tsapis N, Chau Q, et al. Preferential decorporation of americium by pulmonary administration of DTPA dry powder after inhalation of aged PuO(2) containing americium in rats. *Radiat Res*. 2010;174(5):637–644. DOI: 10.1667/RR2203.1
15. Basharin VA, Chepur SV, Tolkach PG, et al. Toksikologiya pulmonotoksikantov. Saint Petersburg; 2021. 88 p. (In Russ.).

16. Tyunin MA, Vengerovich NG, Sarana AM, et al. Min specific action of inhalation cholinolytics and 2-adrenergic agonists on external respiration in rats intoxicated with organophosphorous compounds. *Toxicological Review*. 2014;(2):16–21. (In Russ.).

17. Chepur SV, Chubar' OV, Halimov YuSh, et al. Metodicheskie rekomendacii po terapii dyhatelnoy nedostatochnosti u porazhennyh otravlyayushimi i vysokotoksichnymi veshstvami na etapah medicinskoj evacuacii. Saint Petersburg; 2016. 55 p. (In Russ.).

18. Ivanov IM, Nikiforov AS, Chepur SV, et al. Substantiation of requirements for perspective technical means of inhalational delivery of medicines for application at the stages of medical evacuation. *Medline.ru*. 2019;20:110–133. (In Russ.).

19. Yang MY, Yan Chan JG, Chan H, et al. Pulmonary drug delivery by powder aerosols. *J Control Release*. 2014;193:228–240. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.04.055

20. Zaycev AA, Okovityj SV, Kryukov EV. *Kashel'*. Moscow; 2015. 59 p.

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Михайлович Иванов**, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 1518-3306

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SPIN-код: 5228-1527

Михаил Анатольевич Юдин, доктор медицинских наук, доцент; SPIN-код: 4763-9666

Николай Григорьевич Венгерович, доктор медицинских наук; SPIN-код: 6690-9649

Александр Сергеевич Никифоров, доктор биологических наук, доцент; ORCID: 0000-0002-4592-5352; SCOPUS: 55346287000; SPIN-код: 3169-7701

Игорь Сергеевич Драчев, доктор медицинских наук; SPIN-код: 6159-7799

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; SPIN-код: 7279-7055

AUTHORS INFO

***Igor M. Ivanov**, candidate of medical sciences; SPIN code: 1518-3306

Evgeniy V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SPIN code: 5228-1527

Mikhail A. Yudin, doctor of medical sciences, associate professor; SPIN code: 4763-9666

Nikolai G. Vengerovich, doctor of medical sciences; SPIN code: 6690-9649

Alexander S. Nikiforov, doctor of biological sciences, associate professor; ORCID: 0000-0002-4592-5352; SCOPUS: 55346287000; SPIN code: 3169-7701

Igor S. Drachev, doctor of medical sciences; SPIN code: 6159-7799

Aleksandr V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; SPIN code: 7279-7055

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 515.242; 616.31; 615, 849

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

Обзорная статья

РАДИАЦИОННО ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ МУКОЗИТЫ — ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

В.И. Легеза, А.Е. Антушевич, А.Г. Климов, Г.Г. Загородников, В.М. Резник, Н.В. Аксенова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изложены современные представления о патогенезе, факторах риска, этиологии, клинических проявлениях, средствах профилактики и лечения орофарингеального мукозита — одного из основных осложнений лучевой терапии рака, локализованного в области головы и шеи. Показано, что в механизмах развития заболевания ведущую роль играет повреждение быстроделющихся клеток базального слоя слизистой оболочки ротоглотки, обусловленное как прямым (возбуждение и ионизация) так и косвенным (накопление активных соединений кислорода и азота, активация транскрипционных факторов, гиперфункция провоспалительных цитокинов и др.), действием ионизирующих излучений на важнейшие биологические молекулы и надмолекулярные структуры (полинуклеотиды, нуклеопротеиды, фосфолипиды и др.). Основными факторами риска мукозита являются локализация и размер опухоли, величина дозы облучения оральной области, индивидуальные особенности организма (молодой возраст, вредные привычки, металлические конструкции зубных протезов, наличие в анамнезе болезней пародонта и др.). Описаны степени тяжести заболевания: от легкой (эритема и умеренно выраженная боль, не требующая анальгезии) до тяжелой — изъязвления, геморрагии, некроз и другие симптомы, для установления которых необходимо назначение эффективных средств патогенетической и симптоматической терапии. Перечислены основные средства и методы профилактики радиационно индуцированного мукозита: нестероидное противовоспалительное средство бензидамин; средство защиты от оксидативного стресса глутамин; препараты, обладающие комплексным стимулирующим действием на процессы заживления ран. Медикаментозная терапия мукозита предусматривает применение бензидамина; трициклического антидепрессанта доксепина; геля, состоящего из поливинилпирролидона (Belclaiz), муколитика ацетилцистеина. При неэффективности ненаркотических анальгетиков используют низкие дозы опиатов (фентанил, морфин, метадон) в оральной, трансдермальной или парентеральной лекарственной формах, низкоинтенсивную лазерную терапию. Важнейшим компонентом этиопатогенетической терапии заболевания являются противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир) и фунгициды (клотримазол, флуконазол, интраконазол). Затрудненное энтеральное питание является показанием для использования назогастрального или назоюнонального зондов, а в более серьезных случаях — применения хирургических методов — гастро- или еюностомии.

Ключевые слова: радиационно индуцированный; орофарингеальный мукозит; этиология; патогенез; факторы роста; факторы риска; клинические проявления; профилактика; лечение; бензидамин; противовирусные препараты; лучевая терапия рака.

Как цитировать:

Легеза В.И., Антушевич А.Е., Климов А.Г., Загородников Г.Г., Резник В.М., Аксенова Н.В. Радиационно индуцированные оральные мукозиты — патогенез, факторы риска, клинические проявления, профилактика, лечение // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 257–264. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

Review

RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS — RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS: PATHOGENESIS, RISK FACTORS, CLINICAL MANIFESTATIONS, PREVENTION, AND TREATMENT

V.I. Legeza, A.E. Antushevich, A.G. Klimov, G.G. Zagorodnikov, V.M. Reznik, N.V. Aksenova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presents the modern concepts of pathogenesis, risk factors, etiology, clinical manifestations, prevention, and treatment of oropharyngeal mucositis, one of the main complications of radiation therapy for head and neck region cancer. The leading role in the mechanisms of disease development belongs to rapidly dividing cells of the basal layer of the oropharyngeal mucous membrane. This damage is due to both direct (excitation and ionization) and indirect (accumulation of active oxygen and nitrogen compounds, activation of transcription factors, hyperfunction of pro-inflammatory cytokines, etc.) action of ionizing radiation on the most important biological molecules and supramolecular structures (polynucleotides, nucleoproteins, phospholipids, etc.). The main risk factors for mucositis include the localization and size of the tumor, the amount of radiation dose to the oral region, and individual body characteristics (young age, pernicious habits, metal structures of dentures, a history of periodontal disease, etc.). The disease severity is described from mild (erythema and moderate pain that does not require analgesia) to severe (ulceration, hemorrhage, necrosis, and other symptoms) to establishment necessary prescription of effective means of pathogenetic and symptomatic therapy. The main means and methods of prevention of radiation-induced mucositis include the following: non-steroidal anti-inflammatory drug benzydamine, means of protection against oxidative stress glutamine, and drugs with a complex stimulating effect on wound healing processes. Drug therapy for mucositis involves the use of benzydamine; the tricyclic antidepressant doxepin; and a gel consisting of polyvinylpyrrolidone (Belclaiz), mucolytic acetylcysteine. When non-narcotic analgesics are ineffective, low doses of opiates (fentanyl, morphine, and methadone) are used in oral, transdermal, or parenteral dosage forms, as well as low-intensity laser therapy. The most important components of the etiopathogenetic therapy of the disease include antiviral drugs (acyclovir and valacyclovir) and fungicides (clotrimazole, fluconazole, and itraconazole). Enteral nutrition difficulty indicates nasogastric or nasojejunal tube usage, and in more serious cases, surgical methods such as gastro- or jejunostomy.

Keywords: radiation-induced; oropharyngeal mucositis; etiology; pathogenesis; growth factors; risk factors; clinical manifestations; prevention; treatment; benzydamine; antivirals; cancer radiotherapy.

To cite this article:

Legeza VI, Antushevich AE, Klimov AG, Zagorodnikov GG, Reznik VM, Aksenova NV. Radiation-induced oral mucositis: pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, prevention, and treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):257–264. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

Received: 17.04.2021

Accepted: 13.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Радиационно индуцированные оральные мукозиты (РИОМ) развиваются почти у 100% пациентов, подвергающихся конвенциональному или фракционированному облучению по поводу рака головы или шеи, особенно если в область воздействия вовлекается ротоглотка [1]. Заболевание сопровождается сильными болями, нарушениями вкусовых ощущений, затруднением акта глотания, что, в свою очередь, приводит к дегидратации и нарушению питания. Кроме того, РИОМ снижают толерантность к лучевой терапии и, следовательно, ухудшают ее результаты. Незапланированные перерывы в ее проведении составляют от 3 до 47% в зависимости от степени тяжести РИОМ [2, 3].

Цель исследования — провести аналитический обзор современных представлений об этиологии, патогенезе, факторах риска, основных клинических проявлениях, средствах профилактики и лечения радиационно индуцированного орального мукозита.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Слизистая оболочка ротоглотки покрыта упорядоченным чешуйчатым эпителием. Его базальный слой составляют колоновидные клетки с высоким пролиферативным потенциалом. Собственная пластинка, расположенная под эпителием, состоит из фибробластов, соединительной ткани, капилляров, клеток воспаления (макрофагов) и внеклеточного матрикса. Этот слой, как предполагается, наиболее чувствителен к действию ионизирующего облучения [4–6].

Облучение непосредственно поражает клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту быстроделяющихся клеток орального базального эндотелия и клеток подлежащего слоя [6]; способствует развитию оксидативного стресса и накоплению активных форм кислорода и азота, активации транскрипционных факторов в эпителии, эндотелии, макрофагах и мезенхимальных клетках; гиперпродукции провоспалительных цитокинов: туморнекротического фактора альфа (TNF- α), интерлейкинов 1, 6 (IL-1, IL-6), провоцирующих повреждение соединительной ткани и эндотелия, апоптоз клеток базального эпителия [7].

Начальная стадия РИОМ может быть бессимптомной и проявляться только в виде истончения слизистой оболочки, отека, эритемы и чувства жжения во рту. Однако в случае продолжения радиотерапии происходит усугубление поражения базальных эпителиальных стволовых клеток и экзacerbация симптомов РИОМ [6, 8, 9].

Ульцеративная стадия РИОМ сопровождается усилением инфильтрации макрофагов и бактериальной колонизации, в частности микробной флоры (грамм-негативные бактерии), которая стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, усиливающих в свою очередь тканевые повреждения слизистой оболочки полости рта [6, 10].

Факторы риска развития РИОМ зависят от характера лечения, вида опухоли и индивидуальных особенностей пациента. Важнейшим фактором риска является локализация опухоли. Первичные опухоли ротоглотки, полости рта, назофарингеальной области увеличивают риск развития РИОМ [8]. Облучение этих областей сопровождается поражением значительных зон ротовой полости, включающих боковые края и вентральную поверхность языка, мягкое небо и дно рта, отличающиеся повышенной чувствительностью к радиационному воздействию. Лучевое поражение слюнных желез приводит к ухудшению качества слюны (снижение продукции гликопротеидов и увеличение ее кислотности), а это, в свою очередь, подавляет защитное действие секрета и увеличивает риск развития РИОМ [9].

Комбинация химио- и лучевой терапии вызывает аддитивный альтерирующий противоопухолевый эффект, но такое же действие она оказывает и на компартмент нормальных клеток слизистой оболочки, увеличивая риск развития орального мукозита [9, 11, 12]. Тяжесть его течения зависит от дозы, типа агента и режима применения [13].

Имеется отчетливая корреляция между величиной дозы (общей или за фракцию) облучения оральной области и степенью тяжести РИОМ [3, 8].

Индивидуальные особенности организма (молодой возраст пациента, табакокурение, злоупотребление алкоголем, металлические конструкции зубных протезов, наличие в анамнезе болезней пародонта, низкий массовый индекс тела, плохое функциональное состояние, низкое содержание лейкоцитов в крови и т. д.) также относятся к факторам, повышающим риск развития РИОМ [3, 14].

Существенное значение для прогнозирования РИОМ имеют данные о цитокиновом статусе пациента в ходе проведения радиотерапии. Увеличение уровня в плазме IL-6, TNF- α , IL-1 и низкое содержание IL-8 позволяет с высокой долей вероятности предположить развитие РИОМ [14–16].

A. Suresh et al. [17] предложили шкалу рисков развития РИОМ, основанную на использовании таких показателей, как возраст (старше 40 лет), скорость оседания эритроцитов (трехкратное повышение нормального уровня), содержание альбумина в плазме (менее 3 г/10 мл), количество лейкоцитов в крови (менее 3 тыс/мл), табакокурение, коморбидный статус и др. Наличие 4 и более признаков указывает на высокий риск развития РИОМ.

К числу наиболее ранних симптомов РИОМ относится эритема, обусловленная дилатацией капилляров эндотелия и их истончением. В последующем развивается фиброзный псевдомембраноз, образование эрозий и язв, вызывающих сильную боль [4]. На лучевые поражения слизистой оболочки быстро накладывается бактериальная (обычно грам-отрицательная), вирусная (*Herpes virus simplex* — HSV) или грибковая инфекция (кандидомикоз) [10, 18]. Инфекция обычно проявляется глубокими изъязвлениями. Различают четыре степени РИОМ [19, 20]: 1-я степень (эритема и умеренно выраженная

боль, не требующая анальгезии); 2-я степень (эритема, бляшки, язвы, сильная боль, требующая анальгезии); 3-я степень (эритема, язвы, невозможность проглатывания пищи, сильная боль, требующая назначения наркотических анальгетиков); 4-я степень (изъязвления, геморрагии, некроз, возможен летальный исход).

В случае конвенциональной радиотерапии (2 Гр за фракцию ежедневно) эритема слизистой оболочки с умеренно выраженным дискомфортом развивается через 1–2 нед после суммарной поглощенной дозы 10–20 Гр [3]. Бляшечный псевдомембраноз развивается после 2 нед, язвенный РИОМ — после накопления дозы свыше 30 Гр (4–5 нед терапии), при ускоренном режиме — в течение 3 нед. Симптомы РИОМ сохраняются обычно в течение 2–3 нед после окончания терапии [2], а полное восстановление наблюдается через 4–6 нед. [8].

Для предупреждения или ослабления степени тяжести РИОМ используются следующие средства и методы:

- бензидамин — нестероидное противовоспалительное средство с антимикробным действием и способностью ингибировать провоспалительные цитокины (IL-1 и TNF-α). Препарат уменьшает частоту и тяжесть РИОМ у пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу рака головы и шеи. Бензидамин применяется в виде полоскания [21–23];
- низкоинтенсивная лазерная терапия, оказывающая анальгетическое и ранозаживляющее действие, а также способствующая увеличению васкуляризации и регенерации поврежденных тканей [4, 24]. Используются источники излучения с мощностью 5–500 мВт и длиной волны 600–1000 нанометров [25]. Процедура проводится в течение 6–8 мин сразу после окончания радиотерапии;
- глутамин, один из продуктов метаболизма которого — глутатион, защищает ткани организма от повреждений, вызываемых оксидативным стрессом [26, 27]. У раковых больных содержание глутамина в организме может снижаться, что сопровождается кахексией, а в случае проведения химио- и лучевой терапии усиливает повреждение здоровых тканей [28]. Показано, что ежедневный пероральный прием глутамина снижает частоту и степень тяжести РИОМ у пациентов, облучаемых по поводу рака головы и шеи [29–31];
- цинка сульфат, оптимизирующий процессы клеточной пролиферации, заживление ран, защиту от свободно-радикального окисления, иммунный статус, а также обладающий противовоспалительным действием [32];
- орошение полости рта раствором *Calendula officinalis* (Marigold), обладающей противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [33, 34], и натуральным медом, оказывающим иммуномодулирующее, ранозаживляющее и антибактериальное действие [35];
- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, активирующий пролиферацию и созре-

вание лейкоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Обладает ранозаживляющим действием за счет интенсификации роста фибробластов и кератиноцитов. Подкожное введение препарата снижает боль и степень тяжести РИОМ [36, 37];

- рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов (rhKGF), экспрессируемый фибробластами и эндотелиальными клетками, играет важную роль в заживлении ран, увеличивает пролиферацию и поддерживает целостность эпителиальных клеток стимулирует рост сосудов и отложение коллагена [38]. Показано, что rhKGF (Palifermin) способствует редукции РИОМ, не стимулируя при этом пролиферацию опухолевых клеток [38, 39];
- рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (rhEGF) также обладает ранозаживляющим действием, стимулируя эпителизацию. Установлена высокая эффективность rhEGF при лечении РИОМ [38]. Аналогичные данные получены и в ходе доклинического изучения бензидамина [40];
- препараты антимикробного и фунгицидного действия (флуконазол, полимиксин Е, амфотерицин В).

Основные принципы терапии РИОМ включают постоянный мониторинг состояния пациента, уход за полостью рта, облегчение боли в ротовой полости, борьбу с вторичной инфекцией, обеспечение полноценного питания. Большинство больных, страдающих РИОМ, могут лечиться амбулаторно, исключение составляют пациенты, страдающие РИОМ IV степени, лихорадкой (более 38,3 °C) или выраженной нейтропенией.

Медикаментозная терапия предусматривает полоскание растворами бензидамина (каждые 2–4 ч) [20, 41], трициклического антидепрессанта доксепина [42]; геля, состоящего из поливинилпирролидона и натрия гиалуроната (Gelclair) [43], муколитика ацетилцистеина.

При неэффективности ненаркотических анальгетиков используют низкие дозы опиатов в оральной, трансдермальной или парентеральной лекарственной формах. Фентанил обычно применяют в виде трансдермального пластыря (действие препарата сохраняется в течение 48–72 ч) или буккальных таблеток, при этом по эффективности препарат не уступает морфину [44], который назначают как перорально, так и парентерально. Реже используют метадон (сублингвально), лидокаин (1% гель), кодеин, аспирин (таблетки растворяют в воде) [45]. Значительно уменьшает выраженность болевого синдрома при РИОМ низкоинтенсивная лазерная терапия [46, 47]. Помимо вышепредставленных анальгетиков, могут быть использованы кортикостероиды как компонент комплексной терапии [48]. Обычно для этой цели применяют гидрокортизон в виде буккальных таблеток в дозе 2,5 мг. Пациентам рекомендуют медленно рассасывать таблетку непосредственно в контакте с язвой. Наконец, для облегчения боли при РИОМ может быть использован антиэпилептический препарат габапектин

в виде аппликации в первоначальной дозе 600 мг с постепенным увеличением до 1800–3600 мг в день [49].

Важнейшим компонентом этиопатогенетической терапии РИОМ являются противовирусные препараты и фунгициды. Наибольшее значение в развитии РИОМ имеет возбудитель герпеса — HSV-1, он является источником поражения в 30% случаев [48]. «Золотой стандарт» диагностики HSV — выделение вируса из культуры ткани (результат получают через 2–7 дней). Лечение РИОМ осуществляют с помощью ацикловира или валацикловира. Ацикловир применяют перорально (400 мг 3 раза в день).

Грибковое поражение при РИОМ обычно проявляется в виде кандидоза в бляшечной или эритематозной формах. При слабо выраженном процессе обычно используют нистатин или клотримазол, при средней или тяжелой форме заболевания — флуконазол или интраконазол [50]. У пациентов с выраженными симптомами РИОМ энтеральное питание затруднено, что может привести к дефициту питания и снижения массы тела. В случае небольшой продолжительности указанных нарушений для питания могут быть использованы назогастральный или назоюнональный зонды, при более серьезных нарушениях — гастростомия, гастроеюностомия, еюностомия [51].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что в профилактике и лечении РИОМ основное место принадлежит противовоспалительным средствам (бензидамин) и низкоинтенсивной лазерной терапии, антиоксидантам,

препаратам обладающим иммуномоделирующим, ранозаживляющим и антибактериальным действием: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов (палифермин), рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (велафермин); препаратам антимикробного и фунгицидного действия (флуконазол, полимиксин Е, амфотерицин В). Значение имеют также анальгетики, средства борьбы с вторичной инфекцией, прежде всего — противовирусные препараты (ацикловир) и фунгициды (нистатин, клотримазол, флуконазол).

ВЫВОДЫ

1. С целью профилактики РИОМ целесообразно использовать нестероидный противовоспалительный препарат бензидамин, низкоинтенсивную лазерную терапию; глютамин, сульфат цинка, раствор календулы; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (rhEGF), препараты антимикробного и фунгицидного действия.

2. В качестве средств лечения РИОМ рекомендовано применение анальгетиков, противомикробных препаратов (в основном, противовирусных и фунгицидов), в более серьезных случаях — парентеральное питание и хирургическое лечение (гастростомия, еюностомия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B., et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review // *Radiother Oncol.* 2003. Vol. 66, No. 3. P. 253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8
2. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T., et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy // *Cancer.* 2008. Vol. 113, No. 10. P. 2704–2713. DOI: 10.1002/cncr.23898
3. Vera-Llonch M., Oster G., Hagiwara M., Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma // *Cancer.* 2006. Vol. 106, No. 2. P. 329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622
4. Squier C.A., Kremer M.J. Biology of oral mucosa and esophagus // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000. Vol. 29. P. 7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443
5. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis // *Nat Rev Cancer.* 2004. No. 4. P. 277–284. DOI: 10.1038/nrc1318
6. Kumar P.S., Balan A., Sankar A., Bose T. Radiation induced oral mucositis // *Indian J Palliat Care.* 2009. Vol. 15, No. 2. P. 95. DOI: 10.4103/0973-1075.58452
7. Антушевич А.Е., Ярцева А.А., Антонов В.Г., и др. Влияние моликсана на активность окислительно-восстановительных процессов в слизистой оболочке полости рта экспериментальных животных при комбинированном химиолучевом воздействии // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014. № 1. С. 152–155.
8. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of oral mucositis in patients who have cancer // *Dent Clin N Am.* 2008. Vol. 52, No. 1. P. 61–77. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002
9. Shih A., Miasowski C., Dodd M.J., et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences // *Cancer Nurs.* 2003. Vol. 26, No. 3. P. 222–229. DOI: 10.1097/00002820-200306000-00008
10. Ярцева А.А., Степанов А.В., Антушевич А.Е., и др. Состояние микробиоценоза полости рта экспериментальных животных, подвергшихся комбинированному воздействию повреждающих факторов химиолучевой терапии // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014. № 1. С. 105–109.
11. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®): Health Professional Version 2016. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 2021 Jul 14.
12. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer // *Nat Clin Pract Oncol.* 2007. Vol. 4, No. 3. P. 156–171. DOI: 10.1038/nponc0750
13. Walsh L., Gillham C., Dunne M., et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC) // *Radiother Oncol.* 2011. Vol. 98, No. 1. P. 38–41. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.11.009
14. Meirovitz A., Kuten M., Billan S., et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemoradiation for head and neck cancer—a prospective pilot study // *Radiat Oncol.* 2010. Vol. 5, No. 1. P. 1. DOI: 10.1186/1748-717X-5-16

15. Xanthinaki A., Nicolatou-Galitis O., Athanassiadou P., et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report // *Supp Care Cancer*. 2008. Vol. 16. P. 1025–1033. DOI: 10.1007/s00520-007-0379-8
16. Haddad R., Sonis S., Posner M., et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer // *Cancer*. 2009. Vol. 115, No. 19. P. 4514–4523. DOI: 10.1002/cncr.24525
17. Suresh A., Varma P.P., Sinha S., et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rsm-hn] // *J Cancer Res Ther*. 2010. Vol. 6, No. 4. P. 448. DOI: 10.4103/0973-1482.77100
18. Sonis S. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236
19. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v 4.0. National Cancer Institute, Bethesda. MD. 2009.
20. Taylor S. Guidelines for prevention and management of oral mucositis. West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, Surrey. 2014.
21. Lalla R.V., Schubert M.M., Bensadoun R.J., Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis // *Supp Care Cancer*. 2006. Vol. 14, No. 6. P. 558–565. DOI: 10.1007/s00520-006-0050-9
22. Kazemian A., Kamian S., Aghili M., et al. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Eur J Cancer Care*. 2009. Vol. 18, No. 2. P. 174–178. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x
23. Sheibani K.M., Mafi A.R., Moghaddam S., et al. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015. Vol. 11, No. 1. P. 22–27. DOI: 10.1111/ajco.12288
24. Jadaud E., Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients // *Laser Ther*. 2012. Vol. 21, No. 4. P. 297. DOI: 10.5978/islm.12-RE-01
25. Barrett S. A skeptical look at low level laser therapy // *Quackwatch*. 2010.
26. Savarese D.M., Savy G., Vahdat L., et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine // *Cancer Treat Rev*. 2003. Vol. 29, No. 6. P. 501–513. DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00133-6
27. Антушевич А.Е., Ярцева А.А., Болехан А.В., и др. Противолучевая активность препаратов, содержащих дисульфиды глутатиона // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № 1. С. 127–131.
28. Chattopadhyay S., Saha A., Azam M., et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study // *South Asian J Cancer*. 2014. Vol. 3, No. 1. P. 8. DOI: 10.4103/2278-330X.126501
29. Silverman S.J. Diagnosis and management of oral mucositis // *J Support Oncol*. 2007. Vol. 5, No. 2. P. 13–21.
30. Tsujimoto T., Yamamoto Y., Wasa M., et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Oncol Rep*. 2015. Vol. 33, No. 1. P. 33–39. DOI: 10.3892/or.2014.3564
31. Brian D., Lawenda M.D. Use glutamine to reduce the severity of mucositis and neuropathy (during chemotherapy or radiation therapy) // *Integrat Oncol Essent*. 2013. P. 25.
32. Moslemi D., Babaee N., Damavandi M., et al. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial // *Int J Radiat Res*. 2014. Vol. 12, No. 3. P. 235–241.
33. Babaee N., Moslemi D., Khalilpour M., et al. Antioxidant capacity of *Calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study // *DARU J Pharmaceut Sci*. 2013. Vol. 21, No. 1. P. 1. DOI: 10.1186/2008-2231-21-18
34. Babaee N., Moslemi D., Khalilpour M., et al. Investigation of the effect of *Calendula officinalis* extract on preventing radiotherapy-induced oral mucositis // *Reports of Radiotherapy and Oncology*. 2013. Vol. 1, No. 1. P. e2378.
35. Hawley P., Hovan A., McGahan C.E., Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis // *Supp Care Cancer*. 2014. Vol. 22, No. 3. P. 751–761. DOI: 10.1007/s00520-013-2031-0
36. Masucci G., Broman P., Kelly C., et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy // *Med Oncol*. 2005. Vol. 22, No. 3. P. 247–256. DOI: 10.1385/MO:22:3:247
37. Barasch A., Epstein J., Tilashalski K. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients // *Biologics*. 2009. Vol. 3. P. 111–116. DOI: 10.2147/BTT.S3914
38. Brizel D.M., Murphy B.A., Rosenthal D.I., et al. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma // *J Clin Oncol*. 2008. Vol. 26, No. 15. P. 2489–2496. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7349
39. Hong J., Song S., Ahn S., et al. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies // *Eur J Cancer Care*. 2009. Vol. 18, No. 6. P. 636–641. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00971.x
40. Ara G., Watkins B.A., Zhong H., et al. Velafermin (rhFGF-20) reduces the severity and duration of hamster cheek pouch mucositis induced by fractionated radiation // *Int J Radiat Biol*. 2008. Vol. 84, No. 5. P. 401–404. DOI: 10.1080/09553000802007601
41. Roopashri G., Jayanthi K., Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trial // *Contemp Clin Den*. 2011. Vol. 2, No. 1. P. 8–12. DOI: 10.4103/0976-237X.79292
42. Leenstra J.L., Miller R.C., Qin R., et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [alliance]) // *J Clin Oncol*. 2014. Vol. 32, No. 15. P. 1571–1577. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2630
43. Berger A.M., Shuster J.L., Von Roenn J.H. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, PA, 2013.
44. Gupta A., Duckles B., Giordano J. Use of sublingual methadone for treating pain of chemotherapy-induced oral mucositis // *J Opioid Manag*. 2009. Vol. 6, No. 1. P. 67–69. DOI: 10.5055/jom.2010.0007
45. Sarvzadeh M., Hemati S., Meidani M., et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer // *Adv Biomed Res*. 2015. Vol. 4. P. 44. DOI: 10.4103/2277-9175.151254
46. Jham B.C., da Silva Freire A.R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck // *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006. Vol. 72, No. 5. P. 704–708. DOI: 10.1016/S1808-8694(15)31029-6
47. Lowry F. Laser treatment halts oral mucositis in its tracks. Oncology Nursing Society (ONS) 40th Annual Congress. 2015.

48. Nicolatou-Galitis O., Athanassiadou P., Kouloulis V., et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis // *Supp Care Cancer*. 2006. Vol. 14, No. 7. P. 753–762. DOI: 10.1007/s00520-005-0006-5

49. Bar Ad.V., Weinstein G., Dutta P.R., et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy // *Cancer*. 2010. Vol. 116, No. 17. P. 4206–4213. DOI: 10.1002/cncr.25274

REFERENCES

1. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8

2. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 2008;113(10):2704–2713. DOI: 10.1002/cncr.23898

3. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106(2):329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622

4. Squier CA, Kremer MJ. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000;29:7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443

5. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277–284. DOI: 10.1038/nrc1318

6. Kumar PS, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care*. 2009;15(2):95. DOI: 10.4103/0973-1075.58452

7. Antushevich AE, Yartseva AA, Antonov VG, et al. The effect of molixan on the activity of redox processes in the oral mucosa of experimental animals with combined chemoradiation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(1):152–155. (In Russ.).

8. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin N Am*. 2008;52(1):61–77. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002

9. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003;26(3):222–229. DOI: 10.1097/00002820-200306000-00008

10. Yartseva AA, Stepanov AV, Antushevich AE, et al. The state of the microbiocenosis of the oral cavity of experimental animals exposed to the combined effects of damaging factors of chemoradiation therapy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(1):105–109. (In Russ.).

11. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®): Health Professional Version 2016. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 2021 Jul 14.

12. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(3):156–171.

13. Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol*. 2011;98(1):38–41. DOI: 10.1038/nconp0750

14. Meirovitz A, Kuten M, Billan S, et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemoradiation for head and neck cancer—a prospective pilot study. *Radiat Oncol*. 2010;5(1):1. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.11.009

15. Xanthinaki A, Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck

50. Fitzmorris K.L., Greene J.N., Sandin R.L., Field T. Recognition and management of herpes simplex mucositis in neutropenic patients // *Inf Med*. 2000. Vol. 17, No. 6. P. 413–416.

51. Deng G., Cassileth B.R. Supportive care and quality of life. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Section V, Chapter 97.

cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. *Supp Care Cancer*. 2008;16:1025–1033. DOI: 10.1186/1748-717X-5-16

16. Haddad R, Sonis S, Posner M, et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2009;115(19):4514–4523. DOI: 10.1007/s00520-007-0379-8

17. Suresh A, Varma PP, Sinha S, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rscsm-hn]. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(4):448. DOI: 10.1002/cncr.24525

18. Sonis S. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236

19. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v 4.0. National Cancer Institute, Bethesda. MD. 2009.

20. Taylor S. Guidelines for prevention and management of oral mucositis. West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, Surrey. 2014.

21. Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Supp Care Cancer*. 2006;14(6):558–565. DOI: 10.1007/s00520-006-0050-9

22. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, et al. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care*. 2009;18(2):174–178. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x

23. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, et al. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):22–27. DOI: 10.1111/ajco.12288

24. Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Laser Ther*. 2012;21(4):297. DOI: 10.5978/islm.12-RE-01

25. Barrett S. A skeptical look at low level laser therapy. *Quackwatch*. 2010.

26. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(6):501–513. DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00133-6

27. Antushevich AE, Yartseva AA, Bolekhan AV, et al. Antiradiation activity of preparations containing glutathione disulfides. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(1):127–131. (In Russ.).

28. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):8. DOI: 10.4103/2278-330X.126501

29. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol*. 2007;5(2):13–21.

30. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep.* 2015;33(1):33–39. DOI: 10.3892/or.2014.3564
31. Brian D, Lawenda MD. Use glutamine to reduce the severity of mucositis and neuropathy (during chemotherapy or radiation therapy). *Integrat Oncol Essent.* 2013;25.
32. Moslemi D, Babaee N, Damavandi M, et al. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Res.* 2014;12(3):235–241.
33. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Antioxidant capacity of Calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *DARU J Pharmaceut Sci.* 2013;21(1):1. DOI: 10.1186/2008-2231-21-18
34. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Investigation of the effect of Calendula officinalis extract on preventing radiotherapy-induced oral mucositis. *Reports of Radiotherapy and Oncology.* 2013;1(1).
35. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Supp Care Cancer.* 2014;22(3):751–761. DOI: 10.1007/s00520-013-2031-0
36. Masucci G, Broman P, Kelly C, et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy. *Med Oncol.* 2005;22(3):247–256. DOI: 10.1385/MO:22:3:247
37. Barasch A, Epstein J, Tilashalski K. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients. *Biologics.* 2009;3:111–116. DOI: 10.2147/BTT.S3914
38. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, et al. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2489–2496. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7349
39. Hong J, Song S, Ahn S, et al. (Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies. *Eur J Cancer Care.* 2009;18(6):636–641. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00971.x
40. Ara G, Watkins BA, Zhong H, et al. Velafermin (rhFGF-20) reduces the severity and duration of hamster cheek pouch mucositis induced by fractionated radiation. *Int J Radiat Biol.* 2008;84(5):401–404. DOI: 10.1080/09553000802007601
41. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trail. *Contemp Clin Den.* 2011;2(1):8–12. DOI: 10.4103/0976-237X.79292
42. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [alliance]). *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1571–1577. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2630
43. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013.
44. Gupta A, Duckles B, Giordano J. Use of sublingual methadone for treating pain of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Opioid Manag.* 2009;6(1):67–69. DOI: 10.5055/jom.2010.0007
45. Sarvzadeh M, Hemati S, Meidani M, et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res.* 2015;4:44. DOI: 10.4103/2277-9175.151254
46. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(5):704–708. DOI: 10.1016/S1808-8694(15)31029-6
47. Lowry F. Laser treatment halts oral mucositis in its tracks. Oncology Nursing Society (ONS) 40th Annual Congress. 2015.
48. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Supp Care Cancer.* 2006;14(7):753–762. DOI: 10.1007/s00520-005-0006-5
49. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 2010;116(17):4206–4213. DOI: 10.1002/cncr.25274
50. Fitzmorris KL, Greene JN, Sandin RL, Field T. Recognition and management of herpes simplex mucositis in neutropenic patients. *Inf Med.* 2000;17(6):413–416.
51. Deng G, Cassileth BR. Supportive care and quality of life. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Section V, Chapter 97.

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Владимировна Аксенова**, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 6821-6887

Владимир Иванович Легеза, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 5679-3227

Александр Евгеньевич Антушевич, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 8947-6154

Андрей Геннадьевич Климов, докторант; SPIN-код: 6178-2223

Геннадий Геннадьевич Загородников, доктор медицинских наук; SPIN-код: 4465-5572

Владимир Михайлович Резник, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 3558-2740

AUTHORS INFO

***Natalia V. Aksenova**, candidate of medical sciences; SPIN code: 6821-6887

Vladimir I. Legeza, doctor of medical sciences, professor; SPIN code 5679-3227

Alexander E. Antushevich, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 8947-6154

Andrey G. Klimov, doctoral student; SPIN code: 6178-2223

Gennady G. Zagorodnikov, doctor of medical sciences; SPIN code: 4465-5572

Vladimir M. Reznik, candidate of medical sciences; SPIN code: 3558-2740

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.074.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66441>

Научный обзор

БЕРИЛЛИОЗ

Ю.Ш. Халимов, Г.А. Цепкова, А.Н. Власенко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Одним из вариантов пневмокониозов является бериллиоз, вызываемый пылью или парами металлического бериллия. Он широко используется в космической, авиационной и атомной технике, ракетостроении, приборостроении и др. Следовательно, бериллиевые интоксикации будут встречаться у работников выше перечисленных производств, имеющих контакт с металлическим бериллием или его соединениями, а также у рабочих горнорудной промышленности, добывающих бериллий из руды. Заболеваемость бериллиозом среди лиц, имеющих контакт с бериллием и его соединениями, составляет 0,3–7,5%. Болеют люди с различными сроками контакта — от нескольких дней до 10 и более лет. Не существует прямой связи между концентрацией поступившего в организм токсического вещества и тяжестью интоксикации. Патогенез токсического действия бериллия и его соединений окончательно не изучен. В ходе многочисленных научных исследований установлены их токсический, провоспалительный, аллергический и канцерогенный эффекты. Различают острую и хроническую формы бериллиоза. Острые формы отравления встречаются сравнительно редко, как правило, при аварийных ситуациях в плавильных или отливочных цехах промышленных предприятий. Они могут протекать в виде легкой, средней и тяжелой степеней. Исходы острых бериллиевых отравлений различные: от полного выздоровления с полной нормализацией рентгенологической картины до развития интерстициального пневмосклероза с уплотнением межлунной ткани легких, перехода в хроническую форму или летального исхода. Летальность при бериллиевой пневмонии достигает 20%. Смерть часто наступает на 2–3-й неделе заболевания, а при крайне тяжелом течении больные умирают в 1-е сутки вследствие паралича дыхательного центра. Хронический бериллиоз может возникнуть как исход острой интоксикации бериллием и его соединениями либо как первично-хроническая форма. Протекает в двух формах — интерстициальной и гранулематозной. Прогноз во многом зависит от своевременности выявления заболевания и начала лечения. Диагностика бериллиоза основывается на данных профессионального анамнеза или наличии сведений о возможном контакте заболевшего с бериллием, характерной клинко-рентгенологической картине и положительных бериллиевых тестах. В тяжелых для диагностики случаях выполняется биопсия легкого. Специфического лечения бериллиоза не существует, терапия носит исключительно патогенетический и симптоматический характер. Объем и характер лечебных мероприятий будут зависеть от формы, степени тяжести и стадии заболевания, глубины поражения дыхательной системы. Профилактика бериллиоза включает совершенствование производственного технологического процесса, использование воздухоочистительных респираторов и специальной защитной одежды, что ограничивает контакт работающих с бериллием и его соединениями, содержащимися в окружающем воздухе. Важная роль в профилактике бериллиоза принадлежит предварительному и периодическим медицинским осмотрам, которые проводятся 1 раз в 2 года. Экспертиза трудоспособности больного должна решаться применительно к стадиям бериллиоза и активности патологического процесса.

Ключевые слова: бериллиоз; бронхиолит; гранулематоз легких; пневмосклероз; профессиональные факторы; профилактика; трахеит; трахеобронхит; экспертиза трудоспособности.

Как цитировать:

Халимов Ю.Ш., Цепкова Г.А., Власенко А.Н. Бериллиоз // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 265–272.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66441>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66441>

Review

BERYLLIOSIS

Yu.Sh. Khalimov, G.A. Tsepikova, A.N. Vlasenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: One of the variants of pneumoconiosis is berylliosis, which is caused by dust or vapors of metallic beryllium that is widely used in space, aviation and nuclear engineering, rocketry, instrument making, etc. Therefore, beryllium intoxication is possible in employees of the above-mentioned industries who have contact with metallic beryllium or its compounds, as well as in workers of the mining industry who extract beryllium from ore. The incidence of berylliosis among workers who have contact with beryllium and its compounds is 0.3%–7.5%. People with different contact periods became sick from several days to 10 or more years. However, no direct relationship was found between the concentration of a toxic substance in the body and the severity of intoxication. The pathogenesis of the toxic effects of beryllium and its compounds is not definitively realized. Numerous scientific studies have established their toxic, pro-inflammatory, allergic, and carcinogenic effects. Berylliosis has acute and chronic forms. Acute forms are relatively rare and usually occur in emergencies in smelting or casting shops of industrial enterprises and mild, moderate, or severe forms. Outcomes of acute beryllium poisoning vary from complete recovery with complete normalization of the X-ray findings to the development of interstitial pneumosclerosis with interstitial lung tissue compaction, transition to a chronic form, or death. The mortality rate in beryllium pneumonia reaches 20%. Death occurs at 2–3 weeks of the disease, and in extremely severe cases, patients die on the first day due to respiratory center paralysis. Chronic berylliosis is either the outcome of acute intoxication with beryllium and its compounds or as a primary chronic form that occurs in interstitial or granulomatous forms. The prognosis depends on prompt disease detection and treatment initiation. Berylliosis diagnosis is based on the data of a professional history assessment, information about possible beryllium contact, and a characteristic clinical and radiological picture and positive beryllium tests. A lung biopsy is performed for diagnosis in severe cases. Berylliosis has no specific treatment, thus the therapy is exclusively pathogenetic and symptomatic. The scope and treatment measures depend on the form, disease severity and stage, and depth of the respiratory system lesion. Berylliosis prevention includes the improvement of the production process and use of air-purifying respirators and special protective clothing to limit contact with beryllium and its compounds that are contained in the surrounding air, which refers to preliminary and periodic medical examinations that are performed once every 2 years. The examination of the patient's ability to work should be decided with the stages of berylliosis and pathological process activities.

Keywords: berylliosis; bronchiolitis; lung granulomatosis; pneumosclerosis; occupational factors; prevention; tracheitis; tracheobronchitis; working capacity examination.

To cite this article:

Khalimov Yu.Sh, Tsepikova GA, Vlasenko AN. Berylliosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):265–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma66441>

Received: 27.04.2021

Accepted: 04.11.2021

Published: 20.12.2021

В структуре пневмокониозов значимую долю составляют металлоконииозы — заболевания, обусловленные длительным воздействием производственной металлической пыли. Наиболее распространенным среди них является бериллиоз, вызываемый пылью или парами металлического бериллия. Благодаря легкости, высокой прочности, теплоемкости и жаростойкости бериллий и его сплавы широко используются в космической, авиационной и атомной технике, ракетостроении, приборостроении, электронной и станко-инструментальной промышленности, производстве рентгеновских трубок, радиоламп, изготовлении флуоресцирующих составов; бериллий входит в состав легирующих добавок к различным сплавам и др. Токсичен как сам бериллий, так и его соединения. Наиболее токсичны растворимые соединения бериллия, токсичность нерастворимых соединений возрастает с увеличением степени их дисперсности.

Следовательно, бериллий и его соединения являются вредными профессиональными факторами, и бериллиевые интоксикации с большой вероятностью будут встречаться у работников вышеперечисленных производств, имеющих контакт с металлическим бериллием или его соединениями, а также у рабочих горнорудной промышленности, добывающих бериллий из руды [1]. Заболеваемость бериллиозом среди лиц, имеющих контакт с бериллием и его соединениями, составляет 0,3–7,5%. Болеют люди с различными сроками контакта — от нескольких дней до 10 и более лет. Не существует прямой связи между концентрацией поступившего в организм токсического вещества и тяжестью интоксикации. Примерно у 2% обследованных обнаружена индивидуальная предрасположенность к развитию бериллиоза, что объясняется существованием определенных аллелей генов, кодирующих эту предрасположенность. Описаны случаи заболевания у лиц, не имеющих прямого контакта с бериллием, но проживающих поблизости от бериллиевого производства (в радиусе от 2 и более километров), членов семьи рабочих, в том числе детей до 7 лет и лиц преклонного возраста, а также при хранении и стирке в домашних условиях спецодежды.

Основной путь поступления бериллия в организм — ингаляционный (предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны составляет 0,001 мг/м³). Трансдермальный путь менее значим, он возможен при кожном контакте с очень высокими концентрациями бериллиевых соединений. Практическое значение перорального пути поступления бериллия также невелико, так как в кишечнике образуются трудно растворимые соединения бериллия, плохо резорбируемые слизистой оболочкой кишечника. При попадании бериллия в организм беременной возможно его проникновение в плаценту и плод, а от кормящей матери с грудным молоком — к ребенку. Из организма бериллий выводится кишечником и в меньшей степени — почками.

При вдыхании паров соединений бериллия он депонируется в основном в легких, в меньшей степени — в печени, лимфатических узлах и костях. Поскольку относительно нерастворимые частицы бериллия могут сохраняться в организме человека на протяжении длительного времени, при прекращении контакта с ним периодически в течение всей жизни наблюдается выделение бериллия с мочой или циркуляция его в крови. Бериллий определяется в биологических субстратах как практически здоровых людей, работавших в контакте с металлом или его соединениями, так и у лиц, перенесших бериллиевую интоксикацию. Наличие бериллия в биологических субстратах без клинических проявлений рассматривается как его носительство [2–5].

Патогенез бериллиоза сложен и изучен не до конца. Известно, что бериллий действует на организм сразу в нескольких направлениях. Проникая в дыхательные пути, мелкодисперсные частицы бериллия вызывают раздражение и выраженную экссудативную воспалительную реакцию в форме тяжело протекающих бронхо-бронхиолитов, воспаления окружающей бронхи интерстициальной ткани с развитием перибронхита и перибронхиолита, приводящим в дальнейшем к формированию пневмосклероза и эмфиземы. В дальнейшем медленно и постепенно в патологический процесс вовлекаются другие органы: развивается кардиопульмональный синдром, возникает дистрофия печени, почек, других паренхиматозных органов.

Согласно иммунологической концепции бериллий, являясь гаптенем, вызывает в организме образование бериллийсодержащих антигенов и аутоантигенов, приводит к развитию гиперергических реакций замедленного типа, следствием которых является образование эпителиоидно-клеточных гранул, утолщение межальвеолярных перегородок вследствие их отека и инфильтрации мононуклеарами. Это ведет к формированию характерного альвеоларно-капиллярного блока, нарушению газообмена и тяжелой дыхательной недостаточности. Подтверждением наличия специфической сенсибилизации является наличие в крови больных антител к бериллию, обнаружение специфической агрегации лейкоцитов, активация синтеза иммуноглобулина (Ig) A и IgG, угнетение реакции бласттрансформации лимфоцитов в присутствии солей бериллия [6]. В то же время значимость обнаруженных иммунных сдвигов не столь однозначна, так как однотипные изменения наблюдаются и у практически здоровых людей, работающих в контакте с бериллием [3, 7].

Установлено, что бериллий вступает в конкурентные взаимоотношения с магнием, марганцем, кобальтом и другими микроэлементами в различных ферментных системах, вытесняет их из этих систем и тем самым изменяет активность жизненно важных ферментов (лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), необходимых для энергетического обмена в клетках,

что приводит к нарушению метаболических процессов в организме [4, 5].

В условиях эксперимента показано, что при длительном контакте с бериллием и его соединениями возможно развитие остеосаркомы с метастазированием в легкие, печень и другие внутренние органы, активация метаплазии эпителия органов дыхания с последующим образованием злокачественных опухолей легких. По данным Международного агентства по изучению рака, бериллий и его соединения являются канцерогенами 1-й категории, они канцерогенны как для животных, так и для человека [6, 8].

Следовательно, механизм развития бериллиоза сложный и может быть обусловлен токсическим, провоспалительным, аллергическим и канцерогенным эффектами бериллия и его соединений.

В клиническом течении бериллиоза (бериллиевой болезни) принято различать острую и хроническую формы. Острые интоксикации вызывают растворимые соединения бериллия (сульфат, фторид, хлорид), хронические — нерастворимые (металлический бериллий, окись, гидроокись).

Острые формы отравления встречаются сравнительно редко, как правило, при аварийных ситуациях в плавильных или отливочных цехах промышленных предприятий. Они могут протекать в виде легкой, средней и тяжелой степеней. Интоксикации легкой степени обусловлены раздражающими свойствами соединений бериллия, протекают в виде острого катарального ринита, фарингита, трахеита и носят относительно легкий характер. При устранении контакта эти изменения полностью исчезают через 24–48 ч даже без специального лечения. При интоксикациях средней степени тяжести развивается острый трахеобронхит, проявляющийся сухим кашлем, одышкой при физической нагрузке, болями за грудиной. При объективном обследовании отмечается гиперемия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, в легких выслушиваются сухие свистящие хрипы, на рентгенограмме определяется усиление бронхо-сосудистого рисунка. Характеризуется благоприятным течением и выздоровлением на фоне адекватной терапии.

При отравлениях тяжелой степени поражаются глубокие отделы дыхательных путей с развитием бронхоолита и токсической бериллиевой пневмонии. В этих случаях через несколько часов после инцидента появляется потрясающий озноб, подъем температуры до 39–40 °С, отмечается общая слабость, разбитость, головная боль, чувство стеснения в груди, небольшой кашель. Такое состояние продолжается 6–8 ч. Затем температура падает до нормальных значений, лихорадка заканчивается обильным потоотделением, самочувствие улучшается, трудоспособность восстанавливается. Этот бессимптомный период, во время которого состояние пострадавшего остается удовлетворительным, продолжается от 2 до 18 дней

и сменяется быстрым появлением и нарастанием раздражения дыхательных путей. Появляется боль в груди, сильный кашель с обильной серозно-слизистой, а затем и слизисто-гнойной мокротой, нередко с примесью крови, тяжелая одышка (число дыханий доходит до 30–40 в минуту), сопровождающаяся диффузным цианозом кожных покровов и слизистых оболочек. Температура тела вновь поднимается до 38–39 °С и выше. На этом фоне возможно резкое падение артериального давления, развитие коллапса, диспепсических проявлений. При объективном обследовании при перкуссии над легкими определяется коробочный звук, низкое стояние легочных границ, при auscultации — обилие мелких и среднепузырчатых влажных хрипов по всему пространству легких с обеих сторон, больше всего в нижних отделах. В крови выявляют повышение количества эритроцитов, нейтрофильный лейкоцитоз, относительную лимфопению, увеличение скорости оседания эритроцитов [5, 9].

В случаях острых отравлений фторидом бериллия возможно поражение кожи в виде аллергического дерматита открытых участков (лицо, шея, кисти рук), проявляющегося мучительным зудом, отеком, в тяжелых случаях — образованием язв [3, 4].

Рентгенологические изменения в легких соответствуют обычно стадии и выраженности патологического процесса. На ранней стадии (5–7 дней) отмечается снижение прозрачности легочных полей, расширение корней с нечетким рисунком и контурами. Подвижность диафрагмы резко ограничена. В средних и нижних полях большое количество мелкоочаговых, не сливающихся друг с другом образований в виде гомогенных затемнений. В дальнейшем число очаговых образований значительно снижается, резко повышается прозрачность легочных полей, отмечается некоторое усиление легочного рисунка. Продолжительность течения бериллиевых бронхоолитов и пневмоний 2–3 мес с возможными рецидивами тяжелой симптоматики.

В ряде случаев через 2–3 нед после контакта с бериллием появляется дерматит, проявляющийся эритемой, зудом, появлением папул. При крайне тяжелых интоксикациях кожные проявления могут возникнуть мгновенно.

Исходы острых бериллиевых отравлений различные. При всех степенях тяжести интоксикации возможно выздоровление с полной нормализацией рентгенологической картины. Исходом тяжелых поражений будет развитие интерстициального пневмосклероза с уплотнением межуточной ткани легких, переход в хроническую форму или летальный исход. Летальность при бериллиевой пневмонии достигает 20%. Смерть часто наступает на 2–3-й неделе заболевания, а при крайне тяжелом течении больные умирают в 1-е сутки вследствие паралича дыхательного центра [3, 4, 7].

Хронический бериллиоз может возникнуть как исход острой интоксикации бериллием и его

соединениями либо как первично-хроническая форма. Сроки появления первых клинических признаков заболевания (латентный период) варьируют в широких пределах — от нескольких недель до 10–15 лет, при этом у значительной части заболевших отсутствуют сведения о наличии острых отравлений в профессиональном анамнезе. Как правило, отмечается обратная зависимость между продолжительностью латентного периода и тяжестью проявлений заболевания: чем длительнее латентный период, тем мягче течение болезни. Описаны случаи, когда первые проявления заболевания совпадали с применением антибиотиков. Клинические варианты хронического бериллиоза чрезвычайно разнообразны.

Чаще всего заболевание развивается постепенно. Больных беспокоят нарастающая слабость и повышенная утомляемость, появляется сухой приступообразный кашель, повышается температура, снижается масса тела, возникает одышка при физической нагрузке, она постепенно нарастает и становится ведущим симптомом болезни.

В ряде случаев хронический бериллиоз проявляется острым началом с лихорадкой, ознобом, многократной рвотой, выраженной одышкой, цианозом и резким похуданием. При объективном обследовании отмечается бледность кожи или цианоз, деформация фаланг пальцев «барабанные палочки»), иногда кожные поражения в виде эритематозного дерматита, небольшое увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. При внедрении в кожу нерастворимых соединений бериллия появляются подкожные гранулемы (саркоиды), свищи, приводящие к затяжному течению. Физикальное исследование выявляет над легкими коробочный звук, ограничение подвижности нижнего легочного края, рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах легких — влажные. При исследовании функции внешнего дыхания наиболее часто выявляется снижение объема форсированного выдоха, увеличение бронхиального сопротивления, снижение жизненной емкости легких. Изменения лабораторных показателей (за исключением измерения уровня бериллия в биосредах) неспецифичны: возможно незначительное повышение количества эритроцитов и гемоглобина, умеренный лейкоцитоз, диспротеинемия. Существенным диагностическим критерием является положительная аллергическая кожная проба с бериллием (проба Куртиса), однако следует помнить, что ее проведение может вызвать активацию болезни. Для подтверждения сенсибилизации к бериллию проводятся серологические тесты, наиболее значимым из которых является реакция бериллийспецифичной бласттрансформации легочных лимфоцитов, полученных посредством бронхолегочного лаважа. На электрокардиограммах (ЭКГ) выявляют признаки легочного сердца и дистрофии миокарда [6, 7, 10].

Рентгенологическая картина хронического бериллиоза представлена двумя формами — интерстициальной и гранулематозной. В первом случае выявляют уплотнение корней легких, иногда утолщение плевры, диффузное усиление и деформацию легочного рисунка за счет периваскулярного, перибронхиального и интерстициального фиброза. При гранулематозной форме различают три стадии. Первая стадия характеризуется умеренным усилением и деформацией легочного рисунка, наличием мелкоочечных теней, напоминающих узелки при силикозе. Вторая стадия проявляется выраженной деформацией легочного рисунка, множественными мелкими гранулами в средних и нижних отделах легких, участками эмфиземы, плевродиафрагмальными и плевроперикардальными спайками. При третьей стадии отмечается резкая деформация легочного рисунка, корней легких, увеличение количества и размеров гранул, диффузный фиброз, эмфизема, значительные плевральные изменения с обеих сторон [5, 7, 9]. Прогноз при хроническом бериллиозе во многом зависит от своевременности выявления заболевания и начала лечения. Ранняя адекватная терапия приводит к длительной стойкой ремиссии и компенсации дыхательных функций. При поздней диагностике исходом хронического бериллиоза будет прогрессирующее необратимое поражение бронхолегочной системы без обратного развития процесса, приводящее к возникновению тяжелой дыхательной недостаточности, формированию подострого или хронического легочного сердца, частым присоединением бактериальной инфекции, осложнением в виде спонтанного пневмоторакса. У большинства умерших причиной смерти стала тромбоэмболия легочных артерий [10, 11].

Диагностика бериллиоза основывается на данных профессионального анамнеза (наличие сведений о контакте заболевшего с бериллием), характерной клинико-рентгенологической картине и положительных бериллиевых тестах. В тяжелых для диагностики случаях выполняется биопсия легкого для гистологического изучения биоматериала на наличие частиц бериллия в гранулематозном образовании.

Непременным условием успешного *лечения* острых и хронических отравлений бериллием является прекращение контакта с ним. Специфического лечения бериллиоза не существует, терапия носит исключительно патогенетический и симптоматический характер. Объем и характер лечебных мероприятий будут зависеть от формы, степени тяжести и стадии заболевания, глубины поражения дыхательной системы [3, 4].

При острых отравлениях легкой степени, протекающих в виде острого назофарингита или трахеита, симптомы заболевания исчезают самостоятельно или после применения щелочных ингаляций и закапывания в нос 2–3% раствора эфедрина через 1–2 суток после устранения контакта с бериллием. При развитии

острого трахеобронхита (средняя степень) лечение дополняют назначением противовоспалительных и отхаркивающих средств, бронхолитиков, антигистаминных препаратов. Тяжелые поражения, при которых в патологический процесс вовлекаются глубокие отделы дыхательных путей, требуют интенсивной терапии, направленной на ликвидацию острой дыхательной недостаточности и отека легких. В этих случаях назначают глюкокортикостероиды (ГКС) в высоких дозах (40–60 мг/сут с постепенным снижением дозы до полной отмены) или в виде пульс-терапии, сердечные гликозиды, бронхолитики, диуретики, оксигенотерапию. При отсутствии эффекта показана искусственная вентиляция легких. Для предупреждения бактериальной инфекции применяют антибиотики.

Медикаментозная терапия хронического бериллиоза проводится при наличии значимых симптомов, свидетельствующих о быстром снижении функции легких и ухудшении оксигенации. Препаратами выбора являются ГКС, обоснованием применения которых является десенсибилизирующее и противовоспалительное действия, способность подавлять активность мезенхимальных тканей, фибропластические процессы и клеточную пролиферацию. Доза ГКС в каждом случае устанавливается индивидуально. Чаще всего лечение начинают с преднизолона по 30–40 мг/сут в течение 3–6 мес. При положительном эффекте суточную дозу препарата постепенно снижают до 10–15 мг, которую назначают на длительный период или пожизненно, так как прекращение терапии ведет к рецидиву заболевания и прогрессированию процесса. На этом фоне применяются препараты для симптоматической терапии. Дополнительное назначение в этой ситуации метотрексата (перорально 10–25 мг 1 раз в неделю) позволяет снизить дозы ГКС [3, 6, 9, 12].

Для предотвращения развития бериллиоза необходимо соблюдение мер безопасности, которые сводятся к предупреждению контакта работающих с высокими концентрациями бериллия и его соединений в окружающем воздухе путем изменения и совершенствования производственного технологического процесса, использования респираторов и специальной защитной одежды. Воздухоочистительные респираторы более эффективны, чем простые и дешевые противопылевые респираторы. Поскольку полное исключение воздействия пыли или паров металлического бериллия и его соединений невозможно, sensibilizированных к нему лиц следует переводить на другую работу, не связанную с контактом с бериллием.

Важная роль в профилактике бериллиоза принадлежит предварительным и периодическим медицинским осмотрам, которые проводятся комиссией в составе врачей терапевта, психиатра, нарколога, оториноларинголога, дерматовенеролога, хирурга и, по показаниям, уролога, офтальмолога, онколога и аллерголога. Объем

лабораторных и функциональных исследований включает развернутый анализ крови, общий анализ мочи, биохимический скрининг (содержание в сыворотке крови глюкозы, холестерина), ЭКГ, цифровую флюорографию или рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (прямая и правая боковая), спирометрию. По рекомендации врачей-специалистов исследуют базофильную зернистость эритроцитов, содержание билирубина и α_1 -антитрипсина, проводят биомикроскопию переднего отрезка глаза, ультразвуковое исследование внутренних органов, пульсоксиметрию.

Все женщины осматриваются акушером-гинекологом с проведением бактериологического и цитологического исследований; женщины старше 40 лет проходят маммографию.

Периодические медицинские осмотры проводятся 1 раз в 2 года.

Медицинскими противопоказаниями к работе с бериллием и его соединениями являются:

- аллергические заболевания различных органов и систем;
- хронические заболевания бронхолегочной системы с частотой обострения 2 и более раза за календарный год;
- тотальные дистрофические заболевания верхних дыхательных путей;
- гиперпластический ларингит;
- хронические рецидивирующие заболевания кожи с частотой обострения 4 и более раза за календарный год;
- дисплазия и лейкоплакия шейки матки;
- доброкачественные или злокачественные новообразования молочных желез, женских и мужских половых органов;
- положительная кожная проба с бериллием [1, 13].

При решении вопросов *трудоустройства* больных бериллиозом важно учесть, что обратное развитие патологического процесса при нем наблюдается крайне редко, более характерным является прогрессирование процесса даже после прекращения контакта с бериллием. Однако своевременное прекращение контакта на начальных этапах развития заболевания и правильное трудоустройство работников могут во многих случаях предупредить его дальнейшее развитие.

Экспертиза трудоспособности больного должна решаться применительно к стадиям бериллиоза и активности патологического процесса. В фазу обострения заболевания больные временно нетрудоспособны: до 7 дней — при легком течении заболевания, до 2 недель — при средней степени, до 4 недель — при тяжелом течении. Лица, у которых установлена I стадия бериллиоза, должны быть срочно переведены на работу вне контакта с бериллием, любой пылью, раздражающими и токсическими веществами. Следует учесть, что положительная кожная проба с бериллием, указывающая

на сенсibilизацию организма, к бериллию, является также противопоказанием к продолжению контакта. В таких случаях обычно трудоспособность сохраняется, но необходимо правильное трудоустройство, лечение и постоянное динамическое наблюдение в условиях поликлиники. Больные, у которых клинико-рентгенологическими исследованиями установлена II или III стадия бериллиоза, подлежат направлению на медико-социальную экспертную комиссию для определения группы инвалидности и длительного лечения в стационарных условиях.

Трудоспособными признаются больные, страдающие хроническим течением болезни легкой и средней степени, при отсутствии дыхательной недостаточности в фазу ремиссии.

Инвалидами III группы признаются больные, страдающие хроническим течением легкой и средней степени, дыхательной недостаточностью (ДН) I–II степени, нуждающиеся в переводе на работу по другой профессии более низкой квалификации.

Инвалидами II группы признаются больные, страдающие хронической формой заболевания средней тяжести, ДН II–III степени, хроническим легочным сердцем.

Инвалидами I группы признаются больные, страдающие тяжелым, прогрессирующим течением хронической формы заболевания, ДН III степени, сердечной недостаточностью и другими осложнениями, нуждающиеся в постоянном постороннем уходе [1, 4, 12–14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» // Российская газета. 23.05. 2012. (115). Режим доступа: <https://base.garant.ru/70177874/> Дата обращения 09.07.21.
2. Бабанов С., Стрижаков Л., Будащ Л., и др. Пневмоконioзы: модификация представлений, молекулярно-генетические маркеры, фармакотерапия // Врач. 2019. Т. 30, № 2. С. 19–26. DOI: 10.29296/25877305-2019-02-03
3. Бериллиоз / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Измерова Н.Ф. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
5. Профессиональные болезни: учебник / под ред. Фисуна А.Я., Халимова Ю.Ш. Санкт-Петербург: Фолиант, 2019.
6. Sterner J.H., Eisenbud M. Epidemiology of Beryllium Intoxication AMA // Arch Ind Hyg Occup. 1951. Vol. 4, No. 2. P. 123–151.
7. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. Москва: Медицина, 2004.
8. Farris G. Detection of beryllium sensitivity using a flow cytometric lymphocyte proliferation test: The immuno-Be-LPT // Toxicology. 2000. Vol. 143, No. 2. P. 125–140. DOI: 10.1016/S0300-483X(99)00167-5
9. Савельева М.Р. Клинические варианты течения бериллиоза и исходы в отдаленном периоде заболевания: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. Режим доступа: <https://www.dissertat.com/content/klinicheskie-varianty-techeniya-berillioza-i-iskhody-v-otdalennom-periode-nablyudeniya> Дата обращения: 09.07.21.
10. Newman L.S., Orron R., Kreis K. Serum angiotensin converting enzyme activity in chronic beryllium disease // Am Rev Respir Dis. 1992. Vol. 146, No. 1. P. 39–42. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.39
11. Fields S. Toxic beryllium: New solutions for a chronic problem // Environ Health Perspec. 2001. Vol. 109, No. 2. P. 75–79. DOI: 10.1289/ehp.109-a74
12. Пневмоконioзы: клинические рекомендации. М., 2016. Режим доступа: <https://yandex.ru/search/?text=Пневмоконioзы%3A%20клинические%20рекомендации.%20М.%2C%202016.%20&lr=2&clid=2270455&win=405> Дата обращения: 09.07.21.
13. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечня вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Перечня проводимых предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» // Российская газета. 28.10. 2011. (243). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=364603> Дата обращения: 09.07.21.
14. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель: практическое пособие для врачей. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Москва, 2015. 59 с.

REFERENCES

1. Prikaz Minzdravsoctsvitiya Russia. 27.04.2012 № 417n Ob utverzhdenii perechnja professional'nykh zabolevanij. *Rossijskaja gazeta*. 2012;(115). (In Russ.). Available from: <https://base.garant.ru/70177874/>
2. Babanov S, Strizhakov L, Budash D, et al. Pneumoconiosis: view modifications, molecular genetic markers, pharmacotherapy. *Vrach*. 2019;30(2):19–25. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2019-02-03
3. Beryllioz. Izmerova NF, Zhuzhallna AG, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
4. Professional'naja patologija: natsional'noe rukovodstvo. Izmerova NF, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.).
5. Professional'nye bolezny: uchebnik. Fisuna A, Khalimova JuSh, editors. Saint Petersburg: Foliant; 2019. (In Russ.).
6. Sterner JH, Eisenbud M. Epidemiology of Beryllium Intoxication. *AMA Arch Ind Hyg Occup*. 1951;4(2):123–151.
7. Artamonova WG, Muhln NA. Professional'nye bolezny. Moscow: Medicina; 2004. (In Russ.).

8. Farris G. Detection of beryllium sensitivity using a flow cytometric lymphocyte proliferation test: The immuno-Be-LPT. *Toxicology*. 2000;143(2):125–140. DOI: 10.1016/S0300-483X(99)00167-5
9. Saveljeva MR. Klinicheskie varianty tezheniya berillioza i ishody v otdalennom periode zabolevaniya. [Dissertation] / Moscow; 2008. (In Russ.). Available from: <https://www.dissercat.com/content/klinicheskie-varianty-techeniya-berillioza-i-ishkody-v-otdalennom-period-e-nablyudeniya>
10. Newman LS, Orron R, Kreis K. Serum angiotensin converting enzyme activity in chronic beryllium disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):39–42. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.39
11. Fields S. Toxic beryllium: New solutions for a chronic problem. *Environ Health Perspec*. 2001;109(2):75–79. DOI: 10.1289/ehp.109-a74
12. Пневмокониозы: клинические рекомендации. Moscow; 2016. (In Russ.). Available from: <https://yandex.ru/search/?text=>

Пневмокониозы%3A%20клинические%20рекомендации.%20М.%2С%202016.%20&lr=2&clid=2270455&win=405

13. Prikaz Minzdravotsraswitiya Russia. 12.04.2011 № 302n "Ob utverzhdenii perechnya vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot pri vypolnenii kotorykh provodyatsya predvaritel'nye i periodicheskie mediclnskie osmotry (obsledovaniya) i Perechnya provodimykh predvaritel'nykh i periodicheskikh mediclnskikh osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov zanyatykh na tyazhelykh rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda". *Rossiyskaya gazeta*. 2011;28:(243). (In Russ.). Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=364603>
14. Zajcev AA, Okovityj SV, Kryukov EV. Kasha: prakticheskoe posobie dlya vrachej. GVKG im. NN. Burdenko. Moscow; 2015. 59 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Александр Николаевич Власенко**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alnvlasenko@yandex.ru

Юрий Шавкатович Халимов, доктор медицинских наук, профессор

Галина Алексеевна Цепкова, кандидат медицинских наук, доцент

AUTHORS INFO

***Alexander N. Vlasenko**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alnvlasenko@yandex.ru

Yuriy S. Khalimov, doctor of medical sciences, professor

Galina A. Tsepko, candidate of medical sciences, associate professor

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.014.482

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71091>

Научная статья

СТАНОВЛЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ НА КАФЕДРЕ ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

А.Н. Власенко, С.Ю. Матвеев, Ю.Ш. Халимов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Первым шагом на пути преподавания проблем военной радиологии в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова явилось создание в 1953 г. кафедры боевых свойств, поражающего действия атомного оружия и противоатомной защиты. С 1955 г. клинические аспекты радиационных поражений стали преподавать на вновь созданной кафедре военно-полевой терапии. Отсутствие профильных больных обусловило клинико-экспериментальную направленность преподавания. В июне 1961 г. в клинике военно-полевой терапии проходили лечение моряки Северного флота, пострадавшие при аварии на атомной подводной лодке К-19. Опыт, полученный в процессе их обследования и лечения, был внедрен в учебный процесс: на кафедре создан архив историй болезни пострадавших, накоплено большое количество препаратов крови и костного мозга больных с различной степенью тяжести лучевой болезни, в разные периоды ее течения и сроки после завершения лечения. С 1972 г. кафедра военно-полевой терапии преподает клинические аспекты лучевой патологии и организационные вопросы оказания терапевтической помощи при ней в военное время, начиная с этапа первой врачебной помощи, а также вопросы, связанные с характером лучевых поражений мирного времени и организацией терапевтической помощи, пострадавшим в радиационных авариях и катастрофах. Первые годы нынешнего века ознаменовались внедрением в учебный процесс компетентностного подхода к совершенствованию высшего специального образования. Для обеспечения его реализации в учебном процессе на кафедре подготовлены учебные материалы, предназначенные для курсантов факультетов подготовки врачей, ординаторов и слушателей факультета послевузовского и дополнительного образования. Разработана дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Диагностика и лечение радиационных поражений» в объеме 72 часов, предусматривающая возможность обучения специалистов в электронной образовательной среде. Осуществляется переложение учебно-методических материалов на электронные носители.

Ключевые слова: военно-полевая терапия; клинические аспекты радиологии; преподавание; учебный процесс; компетентностный подход в образовании; повышение квалификации; электронно-образовательная среда.

Как цитировать:

Власенко А.Н., Матвеев С.Ю., Халимов Ю.Ш. Становление и эволюция преподавания радиационной патологии на кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 273–279. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71091>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71091>

Scientific article

FORMATION AND DEVELOPMENT OF RADIATION PATHOLOGY EDUCATION OF THE DEPARTMENT OF MILITARY FIELD THERAPY OF MILITARY MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.M. KIROV

A.N. Vlasenko, S.Yu. Matveev, Yu.Sh. Khalimov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The first step in teaching the military radiology problems at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov was its creation. The department of combat properties in 1953 discovered the destructive effects of atomic weapons and anti-nuclear protection. Since 1955, the clinical aspects of radiation injuries have been taught at the newly created Department of Military Field Therapy. The absence of specialized patients determined the clinical and experimental orientation of teaching. In June 1961, sailors who are injured from a nuclear submarine accident of the Northern Fleet K-19 were treated at the military field therapy clinic. The experience gained in the process of their examination and treatment was introduced into the educational process. The department created an archive of patient histories and accumulated a large number of blood and bone marrow preparations of patients with varying degrees of radiation sickness severity at different periods of its course and time after treatment completion. Since 1972, the Department of Military Field Therapy has been teaching the clinical aspects of radiation pathology and the organizational issues of providing therapeutic assistance with it in wartime, starting with the stage of first medical aid, as well as issues related to the nature of radiation injuries in peacetime and the organization of therapeutic assistance for victims of radiation accidents and disasters. The first years of this century were marked by the introduction of a competency-based approach to a higher specialized educational process improvement. The department prepared educational materials intended for cadets of the faculties of training doctors, residents, and students of the faculty of postgraduate and additional education to ensure its implementation in the educational process. An additional professional advanced training program, "Diagnostics and treatment of radiation injuries", for 72 hours has been developed, providing the possibility of training specialists in an electronic educational environment. The transfer of educational and methodological materials to electronic media is conducted.

Keywords: military field therapy; clinical aspects radiology; teaching; educational process; competency-based approach in education; professional development; electronic educational environment.

To cite this article:

Vlasenko AN, Matveev SYu, Khalimov YuSh. Formation and development of radiation pathology education of the department of military field therapy of Military Medical academy named after S.M. Kirov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):273–279. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71091>

Received: 28.05.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Со времени выдающегося открытия немецкого физика Вильгельма Конрада Рентгена (1895), изучение биологических эффектов ионизирующих излучений всегда находилось в поле зрения ученых Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА). Всего через месяц после публикации об открытии В.К. Рентгеном X-лучей профессор кафедры физики ВМА Николай Григорьевич Егоров воспроизвел его опыты и получил первую рентгенограмму кисти человека. Пионером в области применения рентгеновских лучей для изучения роста и развития костей был будущий профессор академии выдающийся анатом Владимир Николаевич Тонков. В марте 1896 г. он выступил на заседании Антропологического общества с докладом «О применении X-лучей к изучению роста скелета». В это же время профессор Иван Романович Тарханов, ранее занимавший кафедру физиологии академии, опубликовал первое в мире сообщение о биологическом действии рентгеновских лучей на состояние нервной системы животных. В начале XX в. приват-доцент госпитальной терапевтической клиники академии Николай Иванович Кульбин сообщил о способах предупреждения вредных последствий рентгеновского излучения.

Следовательно, с конца IX в. и до середины 40-х годов XX в. исследованиям влияния ионизирующих излучений на живые организмы в ВМА уделялось существенное внимание, однако занимались этим немногочисленные группы интеллектуалов-энтузиастов. В целом же проблема, связанная с воздействием радиации на организм человека, широко не изучалась [1].

После атомных бомбардировок американцами японских городов в августе 1945 г., которые привели к гибели около 140 тыс. жителей Хиросимы и около 74 тыс. человек в Нагасаки, ситуация коренным образом изменилась. Стало очевидным, что угроза возникновения ядерной войны и появления новой категории санитарных потерь, отличающихся массовостью, одномоментностью возникновения, вариабельностью клинических форм и нуждаемостью пораженных в большом объеме лечебных мероприятий, является вполне реальной. Осознание возникшей угрозы требовало немедленного изучения поражающих свойств ядерного оружия, изыскания средств защиты населения от его воздействия, пересмотра существующих принципов и методов медицинского обеспечения боевых действий войск в условиях применения этого вида оружия.

В 1949 г. под руководством известного физиолога Леона Абгаровича Орбели, возглавлявшего тогда ВМА, впервые в стране на базе кафедры нормальной физиологии академии была создана научная группа по экспериментальному изучению биологического действия ионизирующих излучений. Научную группу по изучению клинических аспектов радиационных поражений

возглавил военный терапевт профессор Николай Семенович Молчанов [1, 2].

Особо острой стала проблема подготовки специалистов, умеющих диагностировать и лечить лучевую болезнь и способных организовать оказание медицинской помощи в условиях массового возникновения различных вариантов радиационных поражений. Для ее решения требовалось внесение существенных изменений в учебный процесс, включавших, прежде всего, организацию учебно-материальной базы для преподавания новой дисциплины: определение кафедральных коллективов, которым предстояла реализация поставленных задач, создание учебно-методических материалов, наглядных пособий и др.

Цель исследования — проанализировать основные этапы становления и эволюции преподавания радиационной патологии на кафедре военно-полевой терапии ВМА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым шагом на пути преподавания проблем военной радиологии в ВМА явилось создание в 1953 г. кафедры боевых свойств, поражающего действия атомного оружия и противоатомной защиты (кафедра № 6). Ее возглавил опытный радиолог Леонид Иванович Белянин, ранее участвовавший в испытаниях ядерного оружия и внесший существенный вклад в создание и становление системы противоатомной защиты страны. Преподавателями кафедры наряду с врачами и биологами были инженеры и физики. В очень короткие сроки кафедральный коллектив сумел организовать научные исследования по изучению радиационной патологии и преподавание на всех факультетах академии новых и чрезвычайно важных для военной медицины вопросов, освещающих особенности возникновения и течения лучевой болезни, способы ее диагностики и лечения в условиях современной войны, а также проблемы организации медицинской защиты от ядерного оружия.

Вскоре кафедра № 6 объединилась с кафедрой санитарно-химической защиты и была преобразована в кафедру медицинской защиты, а ряд ее преподавателей и адъюнктов, занимавшихся радиационной тематикой, влились в коллектив созданной в 1955 г. кафедры военно-полевой терапии, первым руководителем которой стал профессор Борис Дмитриевич Ивановский. Образование в академии первой в мире кафедры военно-полевой терапии явилось важной вехой в изучении и преподавании клинических аспектов радиационных поражений.

Ввиду новизны и малоизученности этого вида боевой патологии, среди многообразия стоящих перед вновь созданной кафедрой задач, радиационное направление стало приоритетным. Его возглавил заместитель начальника кафедры профессор

Степан Сергеевич Жихарев — в прошлом создатель и первый руководитель медико-биологического отдела Семипалатинского ядерного испытательного полигона, а затем начальник кафедры № 6 Военно-морской медицинской академии [1, 2].

На первых порах своего существования кафедра столкнулась с рядом серьезных трудностей, обусловленных, прежде всего, отсутствием доступной учебно-методической литературы и профильных больных, необходимых для преподавания клинических аспектов лучевых поражений. Это потребовало проведения в самые сжатые сроки чрезвычайно сложной, в значительной мере новаторской, организационной и методической работы. Практически заново создаются лекции, планы проведения семинаров и практических занятий, разработан перечень практических навыков слушателей, включавший определение радиоактивности крови, мочи, кала с помощью табельных радиометров и дозы внешнего облучения дозиметрическим прибором «ДП-70». Организован тематический класс, сформирован табличный фонд, приобретены учебные кинофильмы.

Отсутствие профильных больных обусловило клинко-экспериментальную направленность преподавания. В экспериментальной токсико-радиологической лаборатории, созданной на базе кафедры, моделировались различные варианты лучевых поражений, на которых слушатели наблюдали клиническую картину лучевой болезни, изучали характер и течение лучевого поражения при различных дозах облучения, обсуждали новые принципы и подходы в лечении и предупреждении заболевания. В качестве профильных использовались синдромносоподобные с лучевой патологией больные и пациенты, ранее прошедшие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний. Такими пациентами комплектовалось радиологическое отделение клиники.

Существенное место в учебной работе кафедры занимали полевые и тактико-специальные занятия по развертыванию и организации работы этапов медицинской эвакуации — полкового медицинского пункта, медико-санитарного батальона дивизии, а с 1959 г. и терапевтического полевого подвижного госпиталя в условиях применения ядерного оружия. Для этих занятий, проводимых совместно с кафедрами организации и тактики медицинской службы, военно-полевой хирургии, военно-медицинского снабжения и другими, создавались комплекты имитационных талонов и ситуационных задач, используя которые слушатели уточняли характер санитарных потерь и возможности этапов эвакуации, прорабатывали различные варианты организации и содержания терапевтической помощи в условиях ядерной войны [2].

Важным подспорьем в становлении и совершенствовании преподавания радиологии стало издание в 1958 г. подготовленного кафедральным коллективом учебника по военно-полевой терапии, предназначенного

для слушателей ВМА. В учебнике впервые появилась глава «Радиационные поражения», в которой на современном уровне излагались вопросы патогенеза, клиники, диагностики, лечения и этапного лечения острых и хронических поражений ионизирующими излучениями. Учебник соответствовал требованиям новых программ и полностью отвечал потребностям обучения слушателей академии по данной проблеме.

В июне 1961 г. в клинике военно-полевой терапии находились моряки Северного флота, пострадавшие при аварии на атомной подводной лодке К-19. Среди них были лица, получившие очень большие дозы облучения и имевшие сочетанный характер поражения — от внешнего проникающего гамма-излучения, облучения покровов за счет внешнего бета-излучения и инкорпорации различных радиоактивных изотопов. При обследовании и лечении пострадавших использовались все имевшиеся в то время эффективные средства и методы диагностики и терапии. В результате значительная часть облученных моряков осталась в живых, в том числе пятеро, получивших дозы облучения, считавшиеся смертельными. Некоторые из них в течение длительного времени находились под наблюдением специалистов клиники [2]. Неоценимый опыт, полученный в процессе обследования и лечения этого контингента пострадавших, был внедрен в учебный процесс. На кафедре создан архив историй болезни пострадавших, накоплено большое количество препаратов крови и костного мозга больных с различной степенью тяжести лучевой болезни, в разные периоды ее течения и сроки после завершения лечения. Эти и некоторые другие материалы в течение многих лет использовались в процессе преподавания радиационной патологии, что, несомненно, позволило достичь более высокого уровня качества подготовки курсантов и слушателей академии по данной проблеме.

В связи с созданием в академии в 1972 г. кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, на которую передается экспериментальное моделирование радиационных поражений, характер преподавания радиологии на кафедре военно-полевой терапии существенно меняется. С этого времени кафедра преподает только клинические аспекты лучевой болезни и организационные вопросы оказания терапевтической помощи пораженным ионизирующими излучениями в военное время, начиная с этапа первой врачебной помощи. По этой причине существенно меняется методика проведения практических занятий как на факультетах подготовки врачей, так и на факультете руководящего медицинского состава, а следовательно, подлежит переработке практически вся учебно-методическая документация по изучаемой проблеме.

Вследствие отсутствия экспериментальных моделей лучевой болезни и недостатка профильных больных основу практических занятий составлял анализ архивных

и учебных историй болезни, решение ситуационных задач, обсуждение современных средств и методов диагностики и лечения острой лучевой болезни. В учебный процесс было внедрено лабораторное занятие, на котором слушатели изучали препараты крови и костного мозга облученных с последующей интерпретацией полученной информации. Как и ранее, в процессе обучения продолжали демонстрироваться синдромно-сходные с лучевой патологией пациенты клиники. Вопросы организации терапевтической помощи пострадавшим от ядерного оружия отрабатывались на тактико-специальных занятиях, проводимых совместно со смежными кафедрами, и на итоговом тактико-специальном учении «Очаг» в конце 10-го семестра обучения.

Совершенствованию учебного процесса на кафедре, в том числе и преподавания радиологии, способствовало издание в 1971 г. учебника по военно-полевой терапии под редакцией Н.С. Молчанова и Е.В. Гембицкого [3]. В разделе «Радиационные поражения» излагались некоторые новые подходы к диагностике и лечению лучевой болезни, выработанные за годы, прошедшие со времени выхода предыдущего учебника, перспективные направления дальнейшего развития радиологии. В последующие периоды времени учебник по военно-полевой терапии неоднократно переиздавался: в 1987 г. (под ред. Е.В. Гембицкого и Г.А. Алексеева), в 2003 г. (под ред. А.Л. Ракова и А.Е. Сосюкина) и в 2015 г. (под ред. Ю.В. Овчинникова и Ю.Ш. Халимова), в каждом его издании глава «Радиационные поражения» содержала новые взгляды и положения в области лучевой патологии, произошедшие за годы между изданиями. Помимо печатных изданий коллективом кафедры был подготовлен электронный учебник «Военно-полевая терапия» для слушателей специалитета, ординатуры и магистратуры [4].

Повсеместное внедрение источников ионизирующих излучений в различные сферы жизнедеятельности человека и неуклонный рост числа людей, контактирующих с ними, и, как следствие, увеличение количества несчастных случаев и аварийных ситуаций, привело к пониманию того, что проблема радиационных поражений представляется актуальной не только в военное, но и в мирное время и требует своего решения. Этот факт подтвердила произошедшая в 1986 г. авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Стало понятно, что поражающие факторы, а следовательно, и структура поражений, возникающих при радиационных инцидентах мирного времени существенно отличаются от таковых, развивающихся вследствие применения ядерного оружия, а существующая стройная система этапного лечения пораженных ионизирующими излучениями в современной войне, мало приемлема в условиях мирного времени [5]. Все сказанное должно было найти отражение в учебном процессе.

В конце 90-х годов прошлого столетия в учебный процесс внедряются тематические циклы

усовершенствования врачей «Клиническая радиология» и «Терапевтическая помощь в экстремальных ситуациях», продолжительностью 3 мес, в которых наряду с традиционными рассматриваются проблемы, связанные с характером лучевых поражений мирного времени и организацией терапевтической помощи пострадавшим в радиационных авариях и катастрофах. Для должного обеспечения занятий на этих циклах издается ряд учебно-методических пособий [5–8]. Клиническими иллюстрациями занятий служил многочисленный контингент ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проходивший обследование в клинике, а также случаи лучевых поражений у лиц, пострадавших в процессе профессионального контакта с источниками ионизирующих излучений мирного предназначения [7]. В результате обучения на этих циклах десятки военных врачей смогли существенно повысить свои знания и квалификацию в области радиационной патологии.

Первые годы нынешнего века ознаменовались внедрением в учебный процесс компетентного подхода к совершенствованию высшего специального образования. Само понятие компетенции определяется как способность за счет знаний, умений и навыков, а также личностных качеств успешно действовать в определенной профессиональной области [9]. Следовательно, целью компетентного подхода к образованию является максимальное уделение внимания практике, устранение разрыва между теоретическими знаниями обучаемого и его практической деятельностью, умение с помощью полученных и усвоенных знаний эффективно решать практические задачи.

Для обеспечения реализации в учебном процессе компетентного подхода к преподаванию радиологии на кафедре подготовлены учебные пособия, предназначенные для курсантов факультетов подготовки врачей, ординаторов и слушателей факультета послевузовского и дополнительного образования [10, 11]. Они призваны облегчить отработку у обучаемых практических навыков по постановке диагноза острого радиационного поражения, проведению медицинской сортировки, определению объема и содержания медицинской помощи на ключевом войсковом этапе медицинской эвакуации — в медицинской роте мотострелковой бригады как в учебных классах, так и при полевых занятиях в учебном центре академии. В ситуационных задачах моделируются основные виды острых радиационных поражений, характерных для радиационных инцидентов мирного времени и представлены варианты их решений. В пособиях также представлен возможный вариант развертывания этапа в полевых условиях в интересах оказания помощи при массовом входящем потоке санитарных потерь радиационного генеза. При формулировке диагноза радиационного поражения использован рекомендованный международными стандартами синдромный подход.

Внедрение в 2012 г. Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования III поколения привело к существенным изменениям в организации учебного процесса на кафедре. Количество учебных часов на изучение военно-полевой терапии, а следовательно, и радиологии уменьшилось более чем в 2 раза, тема «Хроническая лучевая болезнь» передана в раздел профессиональной патологии. Это потребовало очередной переработки учебно-методической документации, пересмотра традиционных подходов к преподаванию, его интенсификации с привлечением информационных технологий, методов и средств обучения. Для должного обеспечения изучения хронической лучевой болезни как профессионального заболевания написана соответствующая глава в учебнике «Профессиональные болезни» [12]. Совершенствуется техническое оснащение учебного процесса: в конференц-зале кафедры установлен современный комплект технических средств, включающий интерактивный экран, видеопроектор и видеоконтроллер с системным и специализированным программным обеспечением и ряд других технических устройств. Техническая система осуществляет одновременное отображение на видеомониторе, интерактивном экране и видеоконтроллере трех различных полноэкранных видео- или графических изображений, что позволяет существенно улучшить качество представления лекционного материала. Продолжается переложение учебно-методических материалов на электронные носители.

В соответствии с приказом Министра обороны Российской Федерации (МО РФ) в сентябре 2017 г. стартовал проект последипломного обучения медицинских специалистов МО РФ в виде краткосрочных обучающих модулей в рамках непрерывного медицинского образования, которые позволяют получать образование без необходимости длительных командировок в образовательные центры из отдаленных мест постоянной дислокации. Во исполнение требований этого приказа в 2019 г. на кафедре разработана и внедрена в учебный процесс дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Диагностика и лечение радиационных поражений» в объеме 72 ч, предусматривающая возможность обучения специалистов в электронной образовательной среде. В помощь обучаемым по этой программе в 2020 г. издано учебное пособие «Клиническая радиология» [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С первых дней существования кафедры военно-полевой терапии преподавание радиационной патологии занимало и занимает важное место в учебной работе. В течение более чем 65-летнего периода деятельности кафедрального коллектива ее профессорско-преподавательский состав вносит свой посильный вклад в совершенствование учебного процесса в соответствии с требованием времени, что, несомненно, способствует повышению качества подготовки военного врача.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халимов Ю.Ш. Боевая терапевтическая травма: вчера, сегодня, завтра // Актовая речь в день 221-й годовщины академии. Санкт-Петербург: ВМА, 2019.
2. Сосюкин А.Е., Власенко А.Н. История кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (к 50-летию создания кафедры). Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. 126 с.
3. Военно-полевая терапия / под ред. Н.С. Молчанова, Е.В. Гембицкого. Ленинград, 1971. 391 с.
4. Военно-полевая терапия / под ред. Ю.В. Овчинникова, Ю.Ш. Халимова. Санкт-Петербург: ВМА, 2016. 351 с.
5. Власенко А.Н., Матвеев С.Ю. Терапевтическая помощь при радиационных авариях и катастрофах мирного времени: избранные лекции / под ред. Ю.Ш. Халимова. Санкт-Петербург: ВМА, 2011. 59 с.
6. Гребенюк А.Н., Матвеев С.Ю. Современные принципы лечения больных острой лучевой болезнью: лекция. Санкт-Петербург, 2001.
7. Клиническая радиология / под ред. А.Е. Сосюкина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 219 с.
8. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бутомо Н.В., и др. Медицинские средства противорадиационной защиты. Санкт-Петербург: [б.и.], 2001. 95 с.
9. Клекоцук В.А., Рябов А.В., Ванягин В.Е. Универсальные компетенции как результаты освоения образовательных программ высшего образования // Вестник военного образования. 2020. № 6. С. 18–23.
10. Халимов Ю.Ш., Карамуллин М.А., Язенок А.В., и др. Возможности войскового звена медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации по оказанию помощи больным и пораженным терапевтического профиля при возникновении очагов массовых санитарных потерь радиационного генеза. Санкт-Петербург, 2012. 62 с.
11. Халимов Ю.Ш., Карамуллин М.А., Кузьмич В.Г., и др. Диагностика и лечение острых радиационных поражений в медицинской роте отдельной мотострелковой бригады в мирное время (Ситуационные задачи. Примеры решений). Санкт-Петербург: ВМедА, 2012.
12. Власенко А.Н., Матвеев С.Ю. Заболевания, связанные с воздействием производственного ионизирующего излучения // Профессиональные болезни. Санкт-Петербург: Фолиант, 2019. С. 388–424.
13. Власенко А.Н., Гайдук С.В., Легеза В.И., и др. Клиническая радиология: учебное пособие / под ред. Ю.Ш. Халимова. Санкт-Петербург: Фолиант, 2020. 224 с.

REFERENCES

1. Khalimov YuSh. Boevaya terapevticheskaya travma: vchera, segodnya, zavtra. In: Aktovaya rech' v den' 221-j godovshiny akademii. Saint Petersburg: VMA; 2019. (In Russ.).
2. SosyukInAE, Vlasenko AN. Istoriya kafedry voenno-polevoj terapii Voenno-medicinskoj akademii im. SM. Kirova (k 50-i letiyu sozdaniya kafedry). Saint Petersburg: Foliant; 2005. 126 p. (In Russ.).
3. Voenno-polevaja terapija. Molchanova NS, Gembitskogo EV, editors. Leningrad; 1971. 391 p. (In Russ.).
4. Voenno-polevaja terapija. Ovchinnikova YuV, Khalimova YuSh, editors. Saint Petersburg: VMA; 2016. 351 p. (In Russ.).
5. Vlasenko AN, Matveev SYu. Terapevticheskaja pomoshch pri radiacionnykh avaryakh i katastrofakh myrnogo vremeni: isbrannye leccyi. Khalimova YuSh, editor. Saint Petersburg: VMA; 2011. 59 p. (In Russ.).
6. Grebenyuk AN, Matveev SYu. Sovremennye principy lechenija ostroj luchevoj bolesny: lecciya. Saint Petersburg: VMA; 2001. (In Russ.).
7. *Klynycheskaja radiologiya*. Sosyukin AE, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 219 p. (In Russ.).
8. Legesa VI, Grebenyuk AN, Butomo NV, et al. Medicynskie sredstva protyvoradiacionnoj sashchyty. Saint Petersburg: BI; 2001. 95 p. (In Russ.).
9. Klekocyuk VA, Rjabov AV, Vanyagin VE. Practical actions first of all universal competences as learning outcomes of the higher educational program. *Bulletin of the Military Education*. 2020;(6):18–23. (In Russ.).
10. Khalimov YuSh, Karamullin MA, Jasenok AV, et al. Vozmozhnosty vojskovogo svena medycynskoj sluzhby Vooruzhennykh syl Rossijskoj Federacii po okasaniyu pomoshchy bol'nym i porazhennym terapevticheskogo profilja pri vosniknovenii ochagov massovykh sanitarnykh poter' radiacionnogo genesa. Saint Petersburg; 2012. 62 p. (In Russ.).
11. Khalimov YuSh, Karamullin MA, Kusmych VG, et al. Diagnostika i lechenie ostrikh radiacionnykh porazhenij v medicinskoj rote otel'noj motostrelkovoj brygady v myrnoe vremja (Sytuacionnye sadazhy. Prymery reshenij). Saint Petersburg: VMedA; 2012. (In Russ.).
12. Vlasenko AN, Matveev SYu. Sabolevanija svjasannye s vojdziejstviem proizvodstvennogo ionysyrujushchego isluchenija. In: Professional'nye bolesny. Saint Petersburg: Foliant; 2019. P. 388–424. (In Russ.).
13. Vlasenko AN, Gajduk SV, Legesa VI, et al. Klinicheskaja radiologiya. Khalimov YuSh, editor. Saint Petersburg: Foliant; 2020. 224 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Александр Николаевич Власенко**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alnvlasenko@yandex.ru; SPIN-код: 8741-8969.

Сергей Юрьевич Матвеев, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 2304-5478.

Юрий Шавкатович Халимов, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 7315-6746.

AUTHORS INFO

***Alexander N. Vlasenko**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alnvlasenko@yandex.ru; SPIN code: 8741-8969.

Sergej Yu. Matveev, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 2304-5478.

Yurij Sh. Khalimov, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 7315-6746.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 378.147.88.

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81419>

Методическая статья

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ ПО ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ В ДИСТАНЦИОННОМ ФОРМАТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

И.В. Лобачев, И.А. Одинцова, С.Э. Русакова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен практический опыт организации и проведения занятий на кафедре гистологии с курсом эмбриологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в условиях временного дистанционного формата обучения, связанного с пандемией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В этой связи образовательная деятельность была скорректирована, уточнены направления методической работы и возможности программно-технологического обеспечения. В кафедральный раздел электронной образовательной среды академии была своевременно внесена необходимая учебная и справочная информация, обновлены и расширены материалы мультимедийных учебников и учебных пособий. Охарактеризованы отдельные методологические особенности дистанционных занятий по гистологии и эмбриологии. Одной из них является изучение оцифрованных гистологических препаратов по учебным презентациям, без использования микроскопов. Для оцифровки были выбраны участки препаратов, наиболее полно отражающие особенности тканевой структуры органа, деталей цитоархитектоники и гистологического строения морфофункциональных единиц. Контроль знаний обучающихся проводился с помощью тестов, учебно-исследовательских и визуализированных гистологических задач. Выявлены проблемные вопросы, связанные с дистанционной формой обучения будущих военных врачей. Один из них — ограниченные возможности электронной образовательной среды в плане объема представляемой компьютерной информации. Определены роль и место дистанционных технологий в образовательной деятельности военно-медицинского вуза. Обращено внимание на то, что в медицинском вузе дистанционный формат обучения является дополнением к очным аудиторным занятиям и не может полноценно их заменить.

Ключевые слова: гистология; дистанционный формат; образовательная деятельность; подготовка будущих военных врачей; эмбриология; визуализированная задача; электронная образовательная среда; цифровое изображение гистологического препарата.

Как цитировать:

Лобачев И.В., Одинцова И.А., Русакова С.Э. Опыт организации и проведения практических занятий по гистологии и эмбриологии в дистанционном формате с использованием электронной образовательной среды Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 281–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81419>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81419>

Methodological article

ORGANIZATION AND PRACTICAL SEMINARS ON HISTOLOGY AND EMBRYOLOGY IN THE REMOTE FORMAT USING THE ELECTRONIC EDUCATIONAL ENVIRONMENT OF MILITARY MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.M. KIROV

I.V. Lobachev, I.A. Odintsova, S.E. Rusakova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Practical experience of the organization and training at the Department of Histology with a course of embryology in the Military Medical Academy, St. Petersburg in a temporary remote format condition of training related to the pandemic due to a Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) is provided. Therefore, educational activity was corrected and methodical work directions and the possibility of program technological support are specified. Necessary educational and reference information was in due time made to the cathedral section of the electronic educational environment of the Academy and multimedia textbooks and manuals are updated and expanded. Separate methodological features of remote classes in histology and embryology are characterized. Of which, one is studying the digitized histologic medicines on the educational presentations without microscopes. For digitization, the sites of medicines, which most reflected the features of the fabric structure of the body, cytovery tectonics details, and histologic structure of morphofunctional units, were chosen. Knowledge control of students was carried out by tests, education, research, and visualized histologic tasks. The problematic issues connected with the remote form of education of future medical officers are revealed. Of which, one is limited opportunities of the electronic educational environment based on the volume of the provided computer information. The role and the place of remote technologies in the educational activity of military medical higher education institutions are defined. The attention for remote format training in medical school is an additional internal classroom occupation that is paid and cannot be fully replaced.

Keywords: histology; remote format; educational activity; training of future medical officers; embryology; visualized task; electronic educational environment; digital image of histologic medicine.

To cite this article:

Lobachev IV, Odintsova IA, Rusakova SE. Organization and practical seminars on histology and embryology in the remote format using the electronic educational environment of Military Medical Academy named after S.M. Kirov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):281–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma81419>

Received: 29.09.2021

Accepted: 04.11.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию, вызванную новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Данное заболевание внесло изменения во все сферы жизнедеятельности, в том числе и в образовательную деятельность, которая в большинстве стран мира переместилась в дистанционный формат. В соответствии с указаниями и распоряжениями заместителя Министра обороны Российской Федерации (РФ), начальника Главного управления кадров Министерства обороны (МО) РФ, Главного военно-медицинского управления МО РФ, указаниями и постановлениями главного государственного санитарного врача России и главного государственного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу в период с 30 марта 2020 г. в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА), в целях недопущения распространения COVID-2019, было организовано проведение мероприятий по подготовке к переводу образовательного процесса на дистанционную форму обучения с использованием компьютерных технологий.

В ВМА образовательная деятельность характеризуется рядом особенностей, связанных со спецификой профессиональной подготовки военного врача [1, 2]. Это требует постоянного совершенствования учебно-материальной базы кафедр и клиник, которая является технической основой для внедрения современных образовательных технологий, прогрессивных форм и методов обучения [3–6]. Командование и профессорско-преподавательский состав академии изучает опыт применения современных инновационных образовательных технологий отечественных военных и гражданских вузов, что позволяет своевременно вносить коррективы и уточнять направления методической работы, программно-технологического обеспечения, симуляционных и дистанционных образовательных технологий [3, 7–11]. Элементы дистанционной образовательной деятельности в ВМА успешно применялись и в «допандемийное» время, но особенно актуальной эта форма обучения стала в 2020 г.

Цель исследования — обобщить опыт организации и проведения практических занятий по гистологии, эмбриологии и цитологии в дистанционном формате с использованием электронной образовательной среды ВМА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Образовательный процесс со всеми категориями обучающихся был организован по индивидуальным заданиям в дистанционном формате с использованием компьютерных образовательных технологий в соответствии с расписанием учебных занятий и методическими рекомендациями учебно-методического отдела академии.

Работа коллектива кафедры гистологии с курсом эмбриологии по подготовке учебных и методических материалов для размещения в электронной образовательной среде (ЭОС) началась задолго до активного внедрения этого информационно-образовательного ресурса в академии. Все преподаватели прошли обучение на соответствующих курсах, где получили базовые навыки работы с учебным цифровым контентом. Наиболее опытными сотрудниками из числа профессорско-преподавательского состава кафедры был детально изучен опыт дистанционной работы и проанализированы цифровые учебные материалы коллег из гражданских вузов [4, 5, 12–15]. В соответствии с планом подготовки электронных учебников и учебных пособий в течение последних 10–15 лет кафедральным коллективом были созданы мультимедийные учебники и учебные пособия. Администраторы электронного курса дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» своевременно дополняли и корректировали его содержание.

В курсе дисциплины были размещены рабочие программы по направлениям подготовки «Лечебное дело», «Медико-профилактическое дело», «Стоматология»; тематические планы прохождения учебных дисциплин «Гистология, эмбриология, цитология» и «Медицинская эмбриология с основами тератологии»; учебники и учебные пособия (в том числе электронные мультимедийные в программе SanRav, авторами которых является профессорско-преподавательский состав кафедры); тексты лекций; презентации к лекциям и практическим занятиям; фонд оценочных средств (контрольные вопросы, тесты, учебно-исследовательские и визуализированные гистологические задачи); словарь гистологических терминов; перечень основной и дополнительной литературы; критерии оценки знаний обучающихся; порядок приема отработок пропущенных занятий и неудовлетворительных оценок; информация о профессорско-преподавательском составе. Отдельное место в структуре раздела данной учебной дисциплины было отведено экзаменационным материалам: гистологическим препаратам, электронным микрофотографиям, учебно-исследовательским, ситуационным задачам и теоретическим вопросам.

Таким образом, еще до перехода на временный дистанционный формат обучения, связанный с пандемией, вызванной COVID-19, все преподаватели кафедры освоили работу в ЭОС академии, где был представлен весь необходимый методический и учебный материал по гистологии и эмбриологии для курсантов и студентов. В «допандемийный» период преподаватели кафедры частично использовали возможности ЭОС в ходе консультаций и приема отработок, так как кафедра подключена к локальной сети и с каждого рабочего места преподавателя имеется возможность удаленной работы с обучающимися. Также эти материалы курсанты использовали во внеаудиторное время для подготовки к практическим и контрольно-диагностическим занятиям.

Переход на дистанционный формат обучения обусловил необходимость выбора наиболее эффективной формы подачи учебного материала и изменения формы взаимодействия преподавателя и курсантов, потребовал оперативного внесения изменений в традиционные, классические, привычные для нас педагогические методики. Необходимо было срочно переформатировать имеющиеся учебные и методические материалы, внести в них коррективы, учитывающие дистанционную работу. При этом следовало строго соблюдать требования Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования. В структуру кафедрального раздела ЗОС были внесены дополнения, разработанные кафедральным коллективом, включающие методические рекомендации обучающимся для подготовки к занятиям в дистанционном формате к каждому практическому занятию. Поскольку основной задачей практических занятий по гистологии является изучение и диагностика гистологических препаратов с помощью учебных микроскопов, следовало существенно переработать подачу демонстрационного материала в учебных презентациях, сделать их более подробными, наглядными, понятными курсантам, т. е. максимально приспособить для дистанционного формата обучения. Основу презентаций составили оцифрованные сотрудниками учебные гистологические препараты из кафедрального фонда. Заметим, что рабочее место преподавателя в каждом учебном классе кафедры оснащено современным мультимедийным оборудованием — бинокулярным исследовательским микроскопом с камерой видеозахвата, что позволяет в режиме реального времени транслировать изображение препарата с микроскопа на интерактивную доску, перемещать поля зрения, менять увеличение объектива микроскопа. Это значительно повышает эффективность изучения особенностей

citoархитектоники разных тканей, тканевой структуры органа, деталей гистологического строения морфофункциональных единиц и прочее. Применение этой классической методики, хорошо адаптированной для очного обучения, оказалось невозможным в дистанционном формате из-за ограниченных возможностей ЗОС академии. Поэтому в мультимедийных презентациях пришлось ограничиться статичными цифровыми изображениями гистологических препаратов.

Создание презентаций, включающих цифровые изображения гистологических препаратов из кафедрального учебного фонда, оказалось достаточно трудоемким делом, для этого следовало предварительно просмотреть более 1500 препаратов (как одинаковых, так и разных наименований). Из них для последующей оцифровки были выбраны 180 наиболее подходящих по качеству препаратов, т. е. имеющих одинаковую толщину среза на всем протяжении, равномерно окрашенных гистологическими красителями и не имеющих дефектов, связанных с их изготовлением (рис. 1).

В ходе изучения под микроскопом выбранных преподавателями препаратов были определены наиболее характерные, показательные их участки, сфотографированы при разных увеличениях микроскопа и снабжены соответствующими подписями. Также в презентации были включены разработанные оригинальные учебные схемы (например, участие иммунокомпетентных клеток в развитии реакций клеточного и гуморального иммунитета; тканевый состав внезародышевых органов человека), составлены визуализированные гистологические задачи (рис. 2). Каждая презентация была отрецензирована, обсуждена и одобрена на заседании предметно-методической комиссии кафедры.

Алгоритм проведения занятий по гистологии и эмбриологии в дистанционной форме включал 4 пункта.



Рис. 1. Оцифровка учебных гистологических препаратов
Fig. 1. Digitization of educational histologic medicines



Рис. 2. Составление визуализированной гистологической задачи
Fig. 2. Drawing up the visualized histologic task

1. Как правило, занятие проходило в дни и часы, строго фиксированные в расписании. В отдельных случаях по объективным причинам время проведения занятия изменялось. С темой занятия курсанты и студенты заранее знакомились в ЭОС. 2. В начале занятия обучающиеся знакомятся с заданием в ЭОС, затем изучают демонстрационные материалы, оформляют в рабочей тетради отчет по проделанной работе и «прикрепляют» его скан в специальном разделе ЭОС. 3. Контроль исходного уровня знаний и текущий контроль (компьютерное тестирование, решение ситуационных и визуализированных учебно-исследовательских задач) осуществлялась перед и во время проведения занятия. 4. В день проведения занятия преподаватель проверял результаты тестирования, решения гистологических задач и отчетов по самостоятельной работе. Каждому курсанту и студенту выставлялась оценка, которую преподаватель вносил в журнал учета занятий с курсантами (рис. 3, 4).

Контрольные (диагностические) занятия по блоку изучаемых тем также проводили в дистанционном формате. Согласно отзывам обучающихся, они не испытывали трудностей при выполнении заданий на дистанционных занятиях, так как материал по каждой теме был логично структурирован.

Именно при дистанционном обучении курсантов (студентов) электронная (цифровая) гистология стала незаменимым инструментом, позволяющим проводить такую форму интерактивного обучения, где обучающийся большую часть времени самостоятельно взаимодействует с образовательным ресурсом при крайне ограниченном взаимодействии с преподавателем. Это тем не менее позволило преподавателю реализовать основные задачи учебной дисциплины, в том числе формирование общепрофессиональных компетенций, обозначенных в образовательном стандарте.

Одним из факторов, мотивирующих курсантов и студентов своевременно выполнять задания на дистанционных занятиях, являлось то, что преподаватель проверял в ЭОС результаты тестирования и отчеты по самостоятельно выполненной работе именно в день проведения занятия и сразу вносил оценки в журнал учета учебных занятий. Несвоевременно представленная преподавателю на проверку работа получала более низкую оценку.

Проблемные вопросы, возникшие в ходе дистанционного формата обучения, могут быть условно разделены

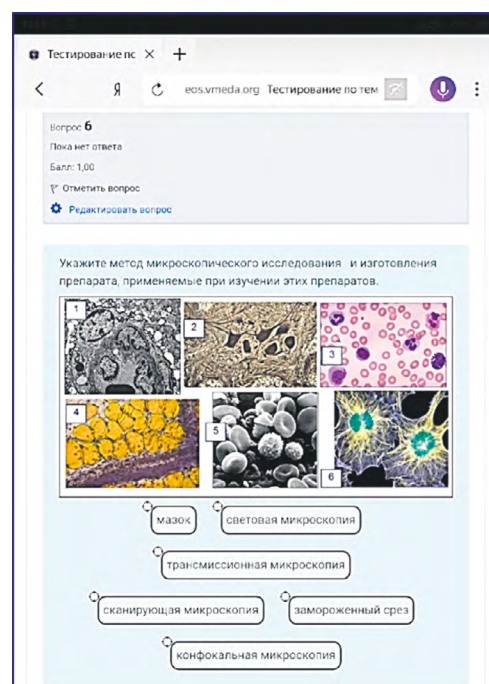


Рис. 3. Презентация гистологического компьютерного теста в ЭОС

Fig. 3. The presentation of the histologic computer test in the electronic educational environment

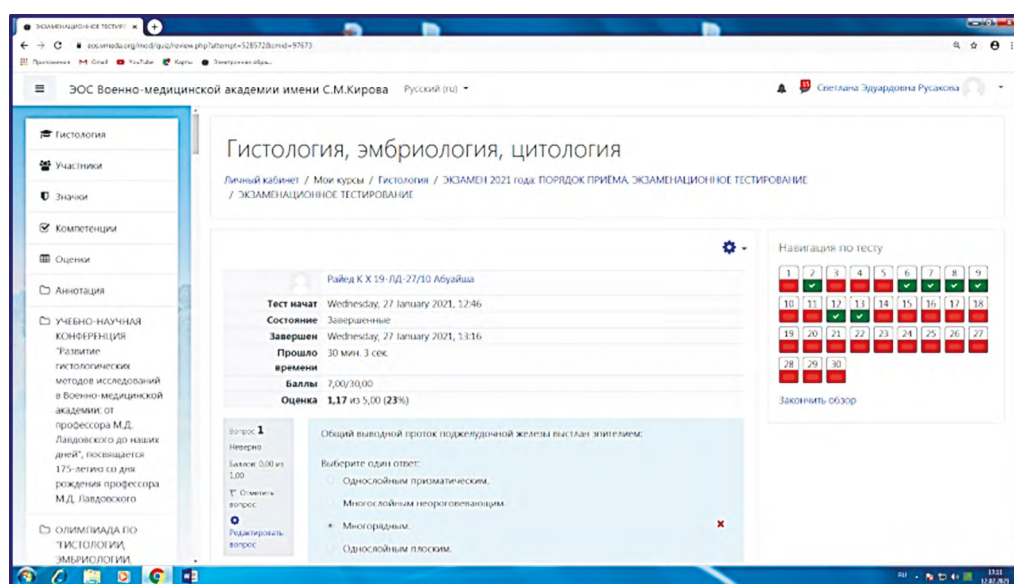


Рис. 4. Информация о результатах тестирования обучающегося в ЭОС

Fig. 4. Information on result testing of students in the electronic educational environment

на психологические и технические. Психологические проблемы связаны с тем, что не всем сотрудникам из числа профессорско-преподавательского состава удается быстро понять, что их работу, в связи с новой коронавирусной инфекцией, необходимо перестроить. Что касается курсантов и студентов (на кафедре обучаются курсанты и студенты первого и второго курсов), то им тоже удалось не сразу приспособиться к дистанционному формату образовательной деятельности. Кроме того, первокурсники еще не в полной мере адаптированы к обучению в военном вузе, недостаточно вникли в его специфику, что негативно сказывалось на усвоении ими учебного материала в дистанционном формате. Технические проблемы в основном были связаны с ограничением объема информации, которую кафедра могла разместить в ЭОС. Иногда возникал сбой в работе технических средств обучения, так как к локальной сети академии в рабочие часы одновременно подключалось большое число курсантов, студентов, ординаторов, врачей, преподавателей.

Сравнительный анализ результатов контроля знаний обучающихся по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» показал, что при дистанционном обучении (2020/21 учебный год) средний балл текущего контроля составляет 4,4, тогда как при очном обучении (2018/19 учебный год) средний балл текущего контроля успеваемости был ниже и составил 4,0. Средняя оценка, полученная на экзамене при очной форме обучения (2018/19 учебный год), составляет 4,1 балла, а при дистанционной (2020/21 учебный год) — 3,7 балла. Экзамен в 2020/21 учебном году обучающиеся сдавали очно, хотя большую часть занятий изучали в дистанционном формате с использованием ЭОС. Таким образом, при дистанционном обучении текущие оценки по результатам тестирования в ЭОС были выше, чем при очной форме текущего контроля, возможно, потому,

что обучающиеся при решении тестов для получения хороших результатов в процессе тестирования пользовались дополнительными источниками информации (подсказками однокурсников и учебниками). Низкий средний балл, полученный за промежуточный контроль — экзамен, свидетельствует о том, что дистанционное обучение менее эффективно, чем контактная аудиторная работа под руководством преподавателя (рис. 5).

Результаты анонимного анкетирования второкурсников факультетов подготовки врачей показали, что 82% обучающихся высказались за очную форму обучения, а 94% считают, что дистанционный формат является лишь дополнением к очной форме.

ВЫВОДЫ

1. Заблаговременная разработка и размещение учебных и методических материалов в личном кабинете кафедры гистологии с курсом эмбриологии в ЭОС академии способствовали оперативному изменению формата обучения на кафедре в условиях пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

2. Продолжая активное внедрение элементов дистанционных образовательных технологий на кафедре гистологии с курсом эмбриологии ВМА, необходимо учитывать, что применительно к учебной дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» абсолютно полная замена традиционной (классической) формы образовательной деятельности на ее дистанционный формат невозможна без резкого снижения качества подготовки специалистов.

3. Дистанционный формат образовательной деятельности служит лишь дополнением к аудиторной (контактной, основной, очной) форме работы преподавателя с обучающимися.

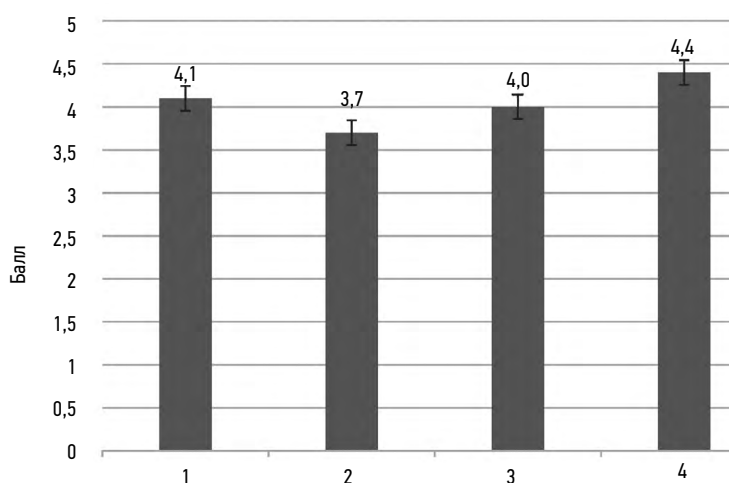


Рис. 5. Результаты контроля знаний обучающихся по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология» в 2018/19 и 2020/21 учебных годах: 1 — средняя оценка за экзамен в 2018/19 учебном году; 2 — средняя оценка за экзамен в 2020/21 учебном году; 3 — средняя оценка текущего контроля в 2018/19 учебном году; 4 — средняя оценка текущего контроля в 2020/21 учебном году

Fig. 5. Results of knowledge control of students in the discipline "Histology, embryology, and cytology" in 2018/2019 and 2020/2021 academic years: 1 — average assessment for the exam in 2018/2019 academic year; 2 — average assessment for the exam in the 2020/2021 academic year; 3 — average evaluation of current control in the 2018/2019 school year; 4 — average evaluation of monitoring in 2020/2021 school year

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов А.В., Лобачев И.В., Логинова О.Б., и др. Технологии компетентностного образования в военно-медицинском вузе: монография. Санкт-Петербург: НИЦ АРТ, 2017. 157 с.
2. Одинцова И.А. Русакова С.Э. Визуализированные гистологические задачи – важный компонент контроля знаний курсантов-медиков // Вестник военного образования. 2020. № 2. С. 64–66.
3. Павлов А.В. Виртуальная микроскопия в преподавании гистологии – новая реальность эпохи цифровых технологий // Морфология. 2019. Т. 156, № 5. С. 75–84.
4. Жакота Д.А., Туманова Е.Л., Корчагина Н.С. Возможности технологии Whole slide imaging в медицинском образовании // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2019. Т. 10, № 1. С. 55–64. DOI: 10.24411/2220-8453-2019-11006
5. Сазонов С. В. Оцифрованные гистологические препараты в обучении и отработке практических навыков и умений при изучении гистологии в медицинском вузе // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16, № 4. С. 127–131.
6. Павлов А.В. Виртуальная микроскопия в преподавании гистологии: от теории к практике // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 211.
7. Мещеряков М.М. В поисках оптимального пути // Вестник военного образования. 2020. № 6. С. 34–39.
8. Zarella M.D., Bovman D., Aeffner F., et al. Practical Guide to Whole Slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association // Arch Pathol Lab Med. 2019. Vol. 143, No. 2. P. 222–234.
9. Сазонов С.В., Одинцова И.А., Ерофеева Л.М. Проблемы подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации по гистологии, эмбриологии, цитологии и преподавание этой учебной дисциплины в медицинских вузах // Морфологические ведомости. 2017. Т. 25, № 1. С. 45–48. DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).01.10
10. Шестакова В.Г., Костюничева Н.А., Ганина Е.Б., и др. Компетентностный и интегрированный подход в преподавании морфологических дисциплин // Вопросы морфологии XXI века. 2018. № 5. С. 313–314.
11. Минченков Е.Е. Практическая дидактика в преподавании естественнонаучных дисциплин. Москва: Лань, 2016. 496 с.
12. Руководство по гистологии / под ред. Р.К. Данилова. 2-е изд., доп. и перераб. Санкт-Петербург: Спецлит, 2011. Т. 1. 831 с.; Т. 2. 511 с.
13. Virtual microscopy and digital pathology in training and education // ARMIS. 2012. Vol. 120, No. 4. P. 305–315.
14. Hortsch M. Sharing Virtual Histology Images Worldwide – The Virtual Microscopy Database // J Cytol Histol. 2017. Vol. 8, No. 5. P. 120.
15. Бурцева Л.П. Методика профессионального обучения. Москва: Наука, 2015. 160 с.

REFERENCES

1. Kozlov AV, Lobachev IV, Loginova OB, et al. Technologies of competence-based education in military-medical higher education institution: the monograph. Saint Petersburg: Research Center ART; 2017. 157 p. (In Russ.).
2. Odintsova IA, Rusakova SE. The visualized histologic tasks – an important component of control of knowledge of cadets physicians. *The Messenger of Military Education*. 2020;(2):64–66. (In Russ.).
3. Pavlov AV. Virtual microscopy in teaching histology – new reality of an era of digital technologies. *Morphology*. 2019;156(5):75–84. (In Russ.).
4. Zhakota DA, Tumanov EL, Korchagina NS. Possibilities of Whole slide imaging technology in medical education. *Medical Education and Professional Development*. 2019;10(1):55–64. (In Russ.). DOI: 10.24411/2220-8453-2019-11006
5. Sazonov SV. The digitized tissue specimens in training and working of practical skills and abilities when studying histology in medical school. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2017;16(4):127–131. (In Russ.).
6. Pavlov AV. Virtual microscopy in teaching histology: from the theory to practice. *Morphology*. 2018;153(3):211. (In Russ.).
7. Meshcheryakov MM. In search of an optimum way. *The Messenger of Military Education*. 2020;(6):34–39. (In Russ.).
8. Zarella MD, Bovman D, Aeffner F, et al. Practical Guide to Whole Slide Imaging: A White Paper From the Digital Pathology Association. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(2):222–234.
9. Sazonov SV, Odintsova IA, Erofeyeva LM. Problems of training of research and educational personnel of the top skills on histology, embryology, cytology and teaching this subject matter in medical schools. *Morphological Sheets*. 2017;25(1):45–48. (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).01.10
10. Shestakova VG, Kostjunicheva NA, Ganina EB, et al. Kompetentnostnyj i integrirovannyj podhod v prepodavanii morfologicheskikh discipline. In: *Voprosy morfologii XXI veka*. 2018. No. 5. P. 313–314.
11. Minchenkov EE. Prakticheskaja didaktika v prepodavanii estestvennonauchnyh disciplin. Moscow: Lan'; 2016. 496 p. (In Russ.).
12. Rukovodstvo po gistologii. Danilova RK, editor. Izd. 2-e, dop. i pererab. Saint Petersburg: Spetslit; 2011. Vol. 1. 831 p. Vol. 2. 511 p. (In Russ.).
13. Virtual microscopy and digital pathology in training and education. *ARMIS*. 2012;120(4):305–315.
14. Hortsch M. Sharing Virtual Histology Images Worldwide – The Virtual Microscopy Database. *J Cytol Histol*. 2017;8(5):120.
15. Burtseva LP. Technique of vocational education. Moscow: Science; 2015. 160 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Светлана Эдуардовна Русакова**, кандидат биологических наук, доцент; e-mail: rusakova-svetik@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7658-4856; SPIN-код: 5429-4630;
Scopus Author ID: 6507529350

Иван Васильевич Лобачев, кандидат педагогических наук, доцент, SPIN-код: 5867-8312

Ирина Алексеевна Одинцова, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0002-0143-7402;
SPIN-код: 1523-8394; Scopus Author ID: 6603745712

AUTHORS INFO

Ivan V. Lobachev, candidate of pedagogical sciences, associate professor, SPIN code: 5867-8312

Irina A. Odintsova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0143-7402; SPIN code: 1523-8394;
Scopus Author ID: 6603745712

Svetlana E. Rusakova, candidate of biology, associate professor; e-mail: rusakova-svetik@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7658-4856; SPIN code: 5429-4630;
Scopus Author ID: 6507529350

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 355. 232.6: 356.33 (091, 093)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80316>

Историческая статья

РОБЕРТ ЭРСКИН — ПЕРВЫЙ АРХИАТР, ОРГАНИЗАТОР ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ И ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ

Н.В. Милашева², Д.В. Овчинников¹, В.О. Самойлов¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведен анализ многочисленных архивных и опубликованных документов и свидетельств современников начала XVIII в., отражающих малоизвестные факты истории медицины. История становления военной медицины Санкт-Петербурга, которая является неотъемлемой частью военной истории России, отражена на фоне важнейших событий Северной войны со Швецией (1700–1721) и военной реформы. Особо выделена роль Роберта Эрскина (1677–1718), реформатора российской медицины и руководителя всей военно-медицинской службы России с 1706 г., первого российского архиатера, лейб-медика, верного сподвижника и друга Петра I, сыгравшего важнейшую роль в организации военной медицины и военно-медицинского образования в России и в Санкт-Петербурге. Энциклопедически образованный Р. Эрскин был организатором и руководителем Кунсткамеры, первого в России общедоступного естественно-научного музея (1714). Проанализировано донесение руководителя московского госпиталя на Яузе доктора Н.Л. Бидлоо Священному Синоду (1722), который сообщает и подтверждает важнейшие факты истории российской медицины. Представлены подробные документы о числе больных и раненых в Санкт-Петербурге начиная с 1708 г. Документально доказано, что до 1715 г. в военной столице России были не только военные госпитали, но и лекарские ученики при них. Приведены документальные поименные списки лекарей военно-морского флота, служивших в Санкт-Петербурге, и списки лекарских учеников, «обретающихся при Санкт-Петербурге» в Морском госпитале, с указанием их окладов по статьям (категориям) за 1710 г., а также документы о числе больных и раненых сухопутной армии за 1712, 1713 гг. (Российский государственный архив Военно-морского флота). Подробно рассмотрены медицинские штаты российской армии 1711 г. Отсутствие до 1715 г. большого специализированного госпитального комплекса на Выборгской стороне для госпиталей, которые долгое время размещались в деревянных казармах на другой территории, не является доказательством отсутствия самих госпиталей до 1715 г., а лекарских школ при них до 1733 г. Незнание военной истории России порождает многочисленные ошибки историков военной медицины.

Ключевые слова: Петр I; Н.Л. Бидлоо; Роберт Эрскин архиатер и организатор военной медицины; Северная война; госпитали Санкт-Петербурга; лекари и лекарские ученики; больные и раненые.

Как цитировать:

Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Роберт Эрскин — первый архиатер, организатор военной медицины и военно-медицинского образования в России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 289–300. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80316>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80316>
Historical article

ROBERT ERSKINE — THE FIRST ARCHIATER AND CREATOR OF MILITARY MEDICINE AND MILITARY MEDICAL EDUCATION IN RUSSIA

N.V. Milasheva², D.V. Ovchinnikov¹, V.O. Samoilov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of the Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² State Hermitage, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study aimed to analyze many archival published documents and contemporary testimonies at the beginning of the 18th century, which reflects little-known facts of medicine history. The creation history of military medicine in Saint Petersburg, an integral part of the military history of Russia, was presented against the background of the most important events of the Northern War against Sweden (1700–1721) and military reform. The role of Robert Erskine (1677–1718), the reformer of Russian medicine, the head of the entire military medical service of Russia since 1706, the first Russian archiater, Surgeon in Ordinary to the King, and loyal companion and friend of Peter I was carefully studied, as he played a crucial role in establishing military medicine and medical education in Russia, mainly in Saint Petersburg. R. Erskine, who had encyclopedic-level knowledge, was also the creator and head of the Kunstkamera, the first public natural science museum in Russia (1714). The report of the head of the Moscow hospital on Yauza, Doctor N.L. Bidloo, to the Holy Synod (1722) with description and analysis of the most important facts of the Russian medicine history was also studied. Detailed documents on the number of sick and wounded people in Saint Petersburg since 1708 were presented. Not only military hospitals but also medical students in the military capital of Russia before 1715, had been documented. The documentary lists of Navy doctors from Saint Petersburg and lists of medical students who “stayed in Saint Petersburg” at the Navy Hospital, with the indication of the salary by articles (categories) for 1710, as well as documents on the number of sick and wounded people of the ground forces for 1712 and 1713 (Russian State Archives of the Navy), were presented. The medical staff lists of the Russian army for 1711 were examined. The absence of a large specialized medical complex at Vyborg side and insufficient suitable hospitals of any medical units located in wooden barracks at other territories cannot be proof of the absence of any hospitals until 1715 or medical schools until 1733. Ignorance of the military history of Russia can lead to numerous mistakes by historians who are interested in military medicine.

Keywords: Peter I; N.L. Bidloo; Robert Erskine archiater creator head military medicine; Northern War; hospitals in Saint Petersburg; medical students; sick and wounded people.

To cite this article:

Milasheva NV, Ovchinnikov DV, Samoilov VO. Robert Erskine — the first archiater and creator of military medicine and military medical education in Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):289–300. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma80316>

Received: 16.09.2021

Accepted: 17.10.2021

Published: 12.12.2021

Россия на рубеже XVII–XVIII вв. стояла на пороге великих реформ. Государь Петр Алексеевич, установив свое единоличное правление и посетив страны Европы, приступил к радикальным преобразованиям в России. Большинство реформ было тесно связано с армией, флотом и выходом к Балтийскому морю. Строительство и обучение регулярной российской армии и военно-морского флота пришлось вести во время военных действий с опытным и хорошо вооруженным противником в период Северной войны со Швецией (1700–1721). Военных специалистов для новой армии и флота приходилось нанимать за рубежом, первые из них были наняты на русскую службу еще в 1698 г., в том числе и 54 лекаря.

В мае 1704 г. по приглашению Петра I для проведения военной реформы в Россию приехал опытный австрийский генерал Г.Б. Огильви, принятый на службу в чине генерал-фельдмаршала и назначенный главнокомандующим российской армией. К этому времени в России не было единого органа управления войсками, формирование, комплектование, снабжение и управление войсками находилось в ведении разных приказов. Все воеводские полки действовали независимо друг от друга, их командиры подчинялись только царю, в войсках не было единых штатов. Все это приводило к ошибкам и просчетам. В марте 1705 г. Г.Б. Огильви представил Петру I «Начертание и порядки в армии по иноземному обычаю» из 13 пунктов. Государь утвердил проект, но с оговоркой: Г.Б. Огильви был назначен командующим пехотой, а князь А.Д. Меншиков — конницей. Продолжающийся конфликт генералов привел к скорому отъезду австрийца на родину. Суть проекта военной реформы Г.Б. Огильви заключалась в приведении к единоначалию всей армии, созданию главного штаба и полковых штабов, упорядочению и единству всех пехотных и драгунских полков. Общая численность армии должна была составлять 60 000 человек. Важно, что в состав главного штаба армии вошли: 2 полевых штаб-доктора, аптекарь с 2 помощниками, а также генерал-кригс-комиссар. В штаб каждого полка входил полковой лекарь с 4 помощниками.

Параллельно с построением регулярной российской армии и военно-морского флота, основной задачей государства стало создание системы медицинского обеспечения армии и флота на полях сражений, в стационарных условиях, и подготовка отечественных медицинских кадров на европейском уровне. В этом контексте хорошо известен и широко упоминается указ Петра I от 25 мая 1706 г. об учреждении московского госпиталя на реке Яузе [1]. В нашем исследовании мы остановимся на том, что учреждение госпиталя под руководством Н.Л. Бидлоо являлось только частью общего замысла Великого Государя о реформировании всей российской медицины, прежде всего военной. Вопросы становления российской медицины допетровской эпохи не входят в рамки нашей статьи.

Николай Ламбертович Бидлоо (1670–1735), выпускник Лейденского университета (1697), был принят на русскую службу в марте 1702 г. «надворным доктором Его Царского Величества» [1]. Однако Государю необходим был не только лейб-медик, но и талантливый организатор российской медицины. В ходе ведения Северной войны такая проблема стояла очень остро. Начало своей деятельности в донесении Святейшему Синоду 5 марта 1722 г. Н.Л. Бидлоо описывает следующим образом: «От 20 лет уже прошедших, яко в службу, чтоб быть Его Императорского Величества архиятером, из моего отечества был позван, и от того времени в таком квалитете, донеле же сила была, служил по крайней моей возможности, после же по Его Императорского Величества указу сию гошпиталь обстоятельно, без помощи других медиков, устави и к совершенству привел, в оной учащихся анатомии и хирургии... изучил... Угодно было Его Императорскому Величеству, по благохотной своей милости, в то время, когда дирекцию сухопутных и морских медицинских дел и при них сослужителей блаженныя памяти доктору Арескину вручил, мне уставление сей гошпитали производить, под призрением превосходительнейшаго графа Ивана Алексеевича Мусина-Пушкина¹, повелел и таким образом нас взаимно через различные дела разделить... дабы я летами и практикою старейший и к сему делу доволен... у младшаго товарища моего во власти не был» [2]. Так, по свидетельству Н.Л. Бидлоо в 1706 г. управление военной медициной Петром I поручено Роберту Эрскину (Роберту Карловичу Арескину), а он сам остался руководителем московского госпиталя и лекарской школы при нем. Поскольку официального разделения российской медицины на две составляющие части — военную и гражданскую — не существовало, то Р. Эрскин, как глава Аптекарского приказа, руководил всей медициной России.

Поводом для донесения Св. Синоду стал спор о старшинстве между доктором Н.Л. Бидлоо и архиатром (arhiater) Иваном Лаврентьевичем Блюментростом², возникший с учреждением Медицинской коллегии (канцелярии) в 1721 г., когда архиатр, основываясь на предложенных им Государю и высочайше утвержденных пунктах об учреждении Медицинской коллегии, потребовал от Н.Л. Бидлоо отчета и подчинения, последний обиделся и отвечал энергичным протестом [2].

Руководитель московского госпиталя и одного из первых медицинских учебных заведений России, профессионал высокого класса, доктор Н.Л. Бидлоо был

¹ И.А. Мусин-Пушкин (ок. 1660–1730) — глава Монастырского приказа, которому подчинялся московский госпиталь, действительный тайный советник.

² Братья Блюментросты: Иван Лаврентьевич Блюментрост (Johann Deodat Blumentrost, 1676–1756), лейб-медик, архиатр и президент Медицинской канцелярии (1719–1730). Лаврентий Лаврентьевич Блюментрост (Laurentius Blumentrost, 1692–1755), лейб-медик, первый президент Российской академии наук и художеств.

талантливым и самолюбивым человеком, до конца жизни сохранившим свою независимость. Он категорически оказывался подчиняться всем, кроме Петра I и главы Монастырского приказа (с 1721 г. — Святейшего Синода) [2]. Своих учеников Н.Л. Бидлоо старался набирать из славяно-латинских школ. Госпиталь в то время был небольшим, к концу 1707 г. рассчитанным всего на 86 коек (по 43 койки в каждой половине госпиталя), а в центре здания располагался анатомический театр [1, 3]. До 1744 г. госпиталь содержался исключительно за счет Монастырского приказа (Святейшего Синода) и являлся гражданским госпиталем общего назначения и только с 1755 г. был подчинен Военной коллегии, хотя вплоть до 1764 г. был единственным госпиталем в Москве и принимал разных больных. С 1712 г. выпускники этой госпитальной школы направлялись, в том числе, в военно-морской флот и в армию.

Кем был Р.К. Эрскин, о котором сказано достаточно мало, а противоречивых сведений настолько много, что даже видный историк медицины профессор М.Б. Мирский 30 лет назад сообщал, что дата рождения Роберта Эрскина неизвестна. Со смертью Петра I оставились и его начинания, были затеряны в истории «птенцы гнезда Петрова», пришли новые люди с новыми интересами — сильный лидер не смог оставить сильного преемника. Только в последние годы появился ряд публикаций, прошли совместные акции России и Шотландии, роль Р.К. Эрскина получает более широкую известность [4–8].

8 августа 1704 г. А.Р. Стейльс³, целый год по указу Петра I неустанно занятый в Англии поисками «изрядного доктора», способного возглавить всю российскую медицину, докладывал из Архангельска, что доктор уже приехал и скоро будет, и «чаю, что он покажет себе таков на деле», как его описывают из-за моря. В письме к олонечному коменданту И.Я. Яковлеву от 20 августа 1704 г. А.Р. Стейльс писал о прибытии из Англии двух человек: «один дохтур», а другой мастер парусного дела. «Дохтур едет по указу к Государю... пожалуй ему всякое споможение учинить, и отпусти ево от себя как лутче, а он человек изрядной, и чаю будет угоден» [9].

Приехавший доктор, сэр Роберт Эрскин (Sir Robert Erskine, Robert Areskine, 1677–1718), был сыном шотландского лорда сэра Чарльза Эрскина (Sir Charles Erskine, 1643–1690), 1-го баронета из Алвы, комиссара, депутата шотландского Парламента, и его жены Кристины, дочери члена Парламента сэра Джеймса Дундаса (Sir James Dundas) из Арнистона. Эрскины принадлежали к древнему знатному шотландскому роду, среди них были воины, рыцари, политики. Они были в близком родстве с шотландскими королевскими родами Стюартов и Брюсов (James VI Stuart; Robert Bruce). В семье

сэра Чарльза было 13 детей, а Роберт — 6-м сыном. Сэр Роберт Эрскин был крещен в Alva, Clackmannanshire, 8 сентября 1677 г.

Дядя Роберта, доктор медицины Alexander Dundas, окончив Лейденский университет, стал известным врачом, лейб-медиком короля Джеймса II, членом (1695) и президентом (1702) Королевского колледжа врачей в Эдинбурге. По его рекомендации Роберт изучал хирургию и фармацевтику (1692–1697) у известного хирурга-аптекаря, алхимика, ятрофизика и ятрохимика Hugh Paterson, члена Incorporation of Surgeons Apothecaries, который оказал большое влияние на профессиональное развитие ученика. Затем Роберт Эрскин изучал анатомию, хирургию, химию и ботанику в течение двух лет в Париже под руководством выдающегося хирурга и преподавателя профессора Du Verney. В 1700 г. он окончил университет в Утрехте (Голландия), защитив «Медицинскую диссертацию, посвященную функционированию человеческого тела», после этого в университете Оксфорда защитил диссертацию на степень доктора философии [8].

В Лондоне сэр Роберт Эрскин стал известен как выдающийся специалист и лектор по анатомии человеческого тела и хирург. С 30 ноября 1703 г. он являлся действительным членом Лондонского Королевского общества (The Royal Society — ныне Национальная Академия наук Великобритании, 1660) [4, с. 69–70, 5, 10, 11].

В России до конца 1704 г. Р.К. Эрскин состоял в должности врача князя А.Д. Меншикова, который по протекции своего врача в 1714 г. стал членом Лондонского Королевского общества [5, 7, 12]. Уже в январе 1705 г. Петр I назначил его своим лейб-медиком, а в 1706 г. — главой Аптекарского приказа и всей гражданской и военной медицины России [12]. В 1716 г. Государь произвел Р. Эрскина в действительные статские советники, вручив грамоту с печатью, в которой были перечислены все предыдущие звания, чины и заслуги доктора за 10 лет его руководства российской медициной (лат.) [8, 13]. О дате, когда Р. Эрскин стал архиатром, есть разногласия среди историков. Н.Я. Новомбергский на основании многолетних архивных исследований аргументированно пишет об ошибочности мнения В.М. Рихтера, Л.Ф. Змеева, Я.А. Чистовича, доказывая, что Р. Эрскин в 1706 г. уже был архиатром [14].

Аптекарский приказ являлся высшим государственным органом медицинского управления. Но его старая система организации не отвечала новым требованиям, и радикальная реформа давно назрела. Необходимо было выстроить новую современную систему работы. Помимо снабжения лекарствами, в задачи приказа входил прием на службу докторов и лекарей, комплектование медицинскими кадрами армии и флота и другие. Новый руководитель сразу притупил к делу. Прежде всего он добился перевода учреждения в новое высокое каменное здание на Красной площади, ранее

³ Стейльс Андрей Рихардович (Andrew Stales, ум. 1712) — английский купец, пользовавшийся расположением Петра I, и выполнявший его указы и поручения.

предназначенное для Земского приказа, а затем переданное Аптекарскому приказу (здание Главной аптеки, 1699–1701; в 1875 г. здание аптеки снесли; ныне на этом месте — Государственный исторический музей). Здание было очень красивым, с высокими потолками, большими окнами, просторными залами, стены расписаны фресками. В одних залах разместили Аптекарский приказ и аптеку, в других больших помещениях — теплицу с редкими растениями, несколько сот рыб, птиц и «гадов» в склянках, которые Государь купил в Голландии в 1698 г., анатомические препараты и другие редкости. Здесь хранились «натуралии», полученные Петром I по обмену со знаменитым анатомом Ф. Рюйшем, была своя библиотека, лаборатория и печатня. В то время Аптекарский приказ был центром науки в Москве [4].

Голландский художник, писатель и путешественник Корнелис де Бруин, оставил описание Аптекарского приказа и Роберта Эрскина (ноябрь — декабрь 1707 г.): «Этот доктор стоит во главе Приказа или Канцелярии... он имеет большую власть над всеми, кто стоит ниже его, так, что может наказывать их... Из этой Канцелярии vyplывается жалование врачам, травникам и лекарям... здесь происходит очень многое, ибо отсюда снабжается лекарствами вся военная мощь, как на море, так и на суше. Этот доктор... англичанин по имени Роберт Арескин, одновременно лейб-медик Его Царского Величества, от которого он согласно контракту получает по 1500 золотых дукатов. Он приехал сюда 4 года назад и завоевал большое к себе уважение среди людей не только своим опытом и знаниями, но и своей любезностью и вежливостью» [4, с. 70–71].

Главу военно-медицинской службы заботил не только Аптекарский приказ. Лейб-медик сопровождал Государя в военных походах. 20 июля 1706 г. в военном походе при Киеве состоялся важный указ Петра I «Об учреждении аптекарского чина людей и о сборе с войска на лекарство денег... Управление того, что надлежит к лекарствам немочным и к плате лекарств, которые есть в войске, того, что лекарям надлежит чинить». Текст указа был составлен профессиональным врачом. 1. Все лекари по службе подчинялись Генеральному лекарю и выполняли его указания. 2. Генеральный лекарь принимал указы от командующего войском; больных, которые не в состоянии идти с войском в поход, надлежало отослать «во шпиталь» с прапорщиком; всякий полковник обязан всегда иметь «роспись всех салдат, которые отосланы во шпиталь, и о тех, которые вылечены... и о умерших», обязан обеспечить военнотружущих питанием и всем необходимым довольствием. Лекари обязаны регулярно осматривать больных и лечить их добросовестно. 3. Со всяких чинов, соответственно рангу, надлежало удерживать деньги на медикаменты, а собранные деньги сдавать инспектору аптеки. 4. Лекарь-майор всякого полка должен выбрать из каждой роты своего полка по салдату, которого научить брить

и пластыри прикладывать, освободив его от другой службы. «Тот указ объявить во всей армии». Этот важный документ регламентировал служебные обязанности лекаря в армии и его взаимоотношения с командующим войском [15].

Строящийся Санкт-Петербург с момента своего рождения являлся зоной боевых действий, на территории города-крепости постоянно велись бои и перестрелки со шведами, были убитые и раненые. В 1704–1705 гг. русский флот и войска неоднократно отбивали атаки шведов в Кроншлоте, на Неве, на Охте, на Выборгской стороне. В 1705 г. на Аптекарском о. на Малой Неве стояла батарея генерала Я. Брюса, а напротив, на Каменном о., — шведские батареи. Крайне необходимую здесь медицинскую помощь оказывали на месте. В 1704 г. уже обсуждался вопрос организации военного госпиталя в Санкт-Петербурге. Документально доказано, что в 1706 г. здесь уже работала в деревянных казармах «Главнейшая болница» при Адмиралтействе (Морской госпиталь), а лекарем в ней служил старший лекарь (врач-хирург) Балтийского военно-морского флота голландец Ян Гови, принятый на русскую службу в 1698 г., а в 1704 г. назначенный лейб-хирургом Петра I [16, 17]. В январе 1706 г. по указу Государя на Адмиралтейский двор в Санкт-Петербург из Аптекарского приказа были отпущены лекарства по росписи лекаря Андрея Нордермана [18].

За неделю до открытия госпиталя в Москве на берегу Яузы (21 ноября 1707 г.), на берегах Невы 15 ноября 1707 г. вышел другой указ Великого Государя: «Иноземцу лекарю Яну Говию над лекари, и над лекарскими учениками, и над болными смотреть, и о том подавать ведомость в Адмиралтейскую канцелярию за рукою. И о том к нему послать Ево Великого Государя указ». Ведомость следовало подавать президенту Адмиралтейств графу Ф.М. Апраксину [19]. Как видно из документа, в Санкт-Петербурге уже был не только Морской госпиталь, но и лекарские ученики. 12 ноября 1707 г. Я. Гови подал в Адмиралтейскую канцелярию роспись лекарям, которые по приказу адмирала Ф.М. Апраксина определены быть здесь при Санкт-Петербурге. В росписи указаны 17 лекарей, приписанных к Адмиралтейству. Из них 3 человека определены быть «у болницы» (госпиталя) [20]. Рапорты о необходимости благоустройства госпитальных казарм и о выдаче медикаментов для больных солдат и матросов, «которые обретаются в болнице», Я. Гови подавал неоднократно.

В списках на выплату денежного жалованья (оклады) служащим военно-морского флота за 1708 г. указаны имена военных лекарей, служивших при Санкт-Петербурге (по неполному офицерскому списку): Ян Гови — 240 руб. в год; Григорий Фандерфейн, Валентин Валех — по 180 руб. в год; Ян Христиан Шетиа, Антоний Равинель — по 144 руб. в год; Ян Фангастер, Якоб Паранит (Я. Браун), Корнелис Допепер, Иоаннес Равенштейн,

Арент Пуль, Ганс Милио, Иосиф Келсток — по 132 руб. в год, и другие [21].

Потребность в докторах и лекарях всегда была очень велика, несмотря на ежегодные наймы специалистов за границы. Государь требовал нанимать лекарей столько, сколько необходимо, всегда иметь надзор за больными и ранеными в походе. Он писал генералу А.И. Репнину: «болным всякое вспоможение чинить... ибо ежели не будет доброго присмотру... то могут многия тысячи из армии убыть. Peter» [22].

1708 г. был очень тяжелым для России. В этот год состоялись кровопролитные сражения под Головчином, у села Доброго и у деревни Лесная. Впереди был 1709 г. и жестокий Полтавский бой. В 1708 г. шведские войска стояли на р. Охте, двигались по берегам Невы, шведские корабли заходили в Неву, обстановка была крайне опасной. В фондах Российского государственного архива Военно-морского флота (РГАВМФ) сохранился «Столп, а в нем письма о приходе воинских швецких людей» на территорию Санкт-Петербурга и окрестностей, где представлены допросы пленных шведов и росписи о числе раненых и убитых российских военнослужащих. 29 августа 1708: ранено на баталии 175 человек, убито 46; — 31 августа 1708: разных полков убито на баталии 84, ранено 104, без вести пропало 10; — 7 сентября 1708: «При Санкт-Питербурхе... ратных людей раненых» с росписью по разным полкам: всего 190, и т. д. Часть раненых отправляли в Шлютебурх (Шлиссельбург) [23]. Помимо ранений, эпидемия чумы и другие опасные

инфекции косили личный состав армии и флота, люди сотнями и тысячами выбывали из строя.

В отличие от школы Н.Л. Бидлоо, в Санкт-Петербурге лекарских учеников для армии и военно-морского флота в основном набирали из солдат и матросов, которые уже имели опыт военной службы в боевых условиях. Все лекарские ученики морского флота каждый год в сезон навигации, с мая по сентябрь, были распределены по морским судам, получая практические навыки оказания медицинской помощи в условиях войны, а зимой они обучались в госпитале. Военно-сухопутных лекарских учеников распределяли по полкам. Все ученики получали денежное и хлебное жалованье отдельно, обмундирование (для морских или сухопутных) и башмаки с пряжками, обувь была в цене. Жалованье выплачивалось по указу Государя по статьям (категориям, разрядам) в зависимости от успехов в учении, а за прилежание им выплачивали надбавки (рис. 1).

По указу Петра I в сухопутной армии лекарским ученикам были установлены оклады «против старых салдат» (Преображенский полк). В разных списках лекарских учеников при Адмиралтействе в Санкт-Петербурге за 1710 г. значится более 20 фамилий (ученики при госпитале). На флоте лекарские ученики подчинялись старшему лекарю военно-морского флота, лейб-хирургу Петра I Яну Гови, который не только обучал их совместно с другими военными лекарями (А. Равинелем и др.), но и руководил подготовкой учеников и отвечал за их. В 1713 г. вышел указ Петра I, который подтверждал

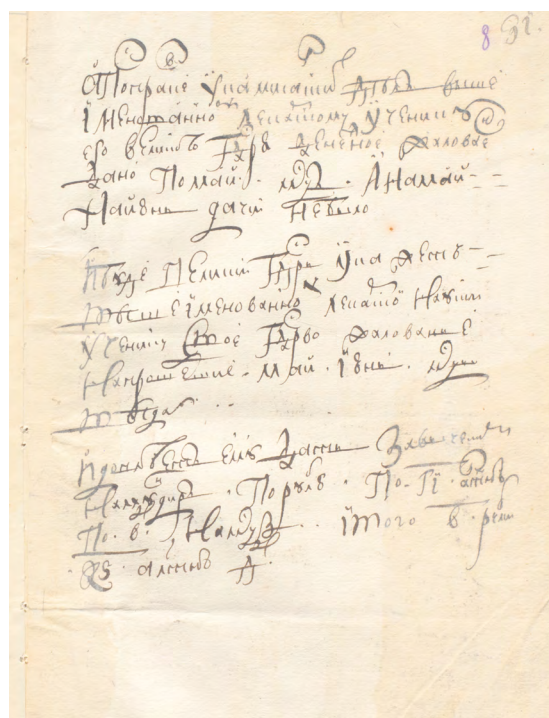
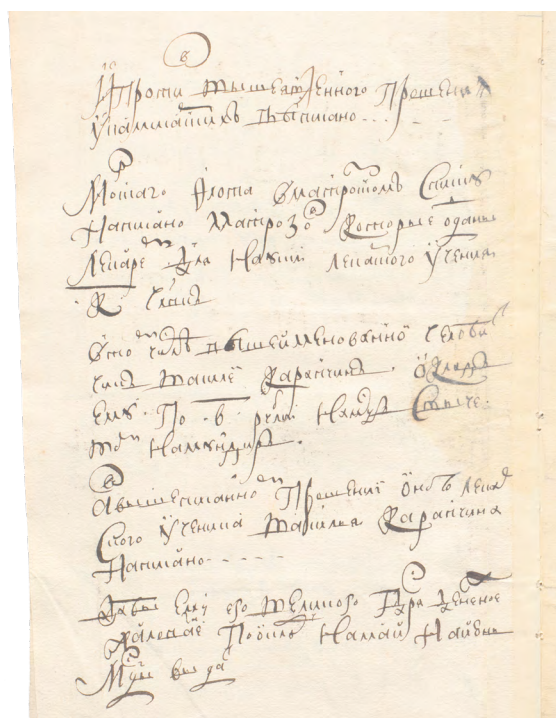


Рис. 1. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1 Д. 58. О выдаче жалованья лекарскому ученику Василию Карапчину по матросскому списку (по всем спискам более 20 учеников), 1710 г.

Fig. 1. The Russian State Archive of the Navy Form 176, Inventory 1, Case 58. On the issuance of a salary to a medical student, Vasily Karapchin, according to the sailor's list (in all lists >20 students), 1710

предыдущий указ (1707): «Морского флота старшему лекарю Яну Говию ведать при Адмиралтействе лазорет и лекарей, которые ныне лазорет ведали, Антония Равинеля, Яна Люде, подмастерья Яна Волфова (Вольфа) и лекарских учеников. И смотреть ему в лечебном деле, как надлежит...» [20]. Двор (дом) Яна Гови находился при Адмиралтействе, на берегу Невы, а двор Антония Равинеля на Мойке. Фамилии доктора, руководившего этой школой, нам обнаружить не удалось. Первым доктором Морского госпиталя Санкт-Петербурга был Матвей Минеат (Mattyas Mineat), фамилия которого неоднократно упоминается в документах об освидетельствовании больных в госпитале за 1712, 1713 гг.

В фондах РГАВМФ выявлено 27 фамилий лекарских учеников морского флота в 1710 г. в Санкт-Петербурге [24]. 20 матросов, «которые отданы для науки лекарско-го учения:

- I статьи — по 2 рубля в месяц: Василий Карапчин, Федосей Горбунов, Потап Прудов, Микита Реклицкий, Захар Шаравин;
- II статьи — по 1 рублю 16 алтын 4 деньги в месяц: Марк Корюх, Филипп Бобылев, Родион Лисицин, Кондратий Голенищев, Сила Андреев, Андрей (Ондрейя) Солодовников, Максим Кузнецов, Иван Егоров, Евдоким Златковский;
- III статьи — по 1 рублю в месяц: Михайла Поваров, Иван Замараев;
- IV статьи — по 16 алтын 4 деньги в месяц: Денис Лутохин, Алексей Воинов, Григорий Симион, Христофор Боних (рис. 2).

В другие списки включены имена других лекарских учеников морского флота: Василий Островский, Федор Добрынин, Иван Шаматов, Максим Пономарев, Роман Федерихин, Алексей Лысенин, Федор Мордасов [24]. Точное количество учеников пока не установлено.

Отметим, что в системе государственного медицинского образования в XVIII в. произошли очень существенные изменения. В 1720 г. был утвержден Морской устав, а в 1722 г. — Адмиралтейский регламент, который содержал особый раздел: «Регламент о госпиталях и о должностях определенных при них комиссаров, докторов, писарей и прочих». Главы этих документов по медицинской части были подготовлены архиатрами Р. Эрсским и И.Л. Блюментростом [25]. Обучение лекарей было организовано при больших стационарных госпиталях.

В сохранившихся архивных документах из фондов РГАВМФ за 1708, 1709 гг. и позднее доктор Р.К. Эрсский всегда упоминается как «Его Царского Величества архиатр Роберт Карлович Арескин» [26]. К нему часто обращались в связи с отпуском лекарств по росписям лекарей в полки и гарнизоны (лекарства закупались централизованно за границей, а деньгам в казне было «утощение»), по освидетельствованию больных и раненых в госпиталях и по многим другим вопросам.

В 1712 г. из Москвы на берега Невы переехали Аптекарский приказ и Правительствующий Сенат, город получил официальный статус столицы Российского государства. Архиатр, занимавшийся переездом Аптекарского приказа (Аптекарской канцелярии), теперь смог больше времени уделять обучению лекарских учеников

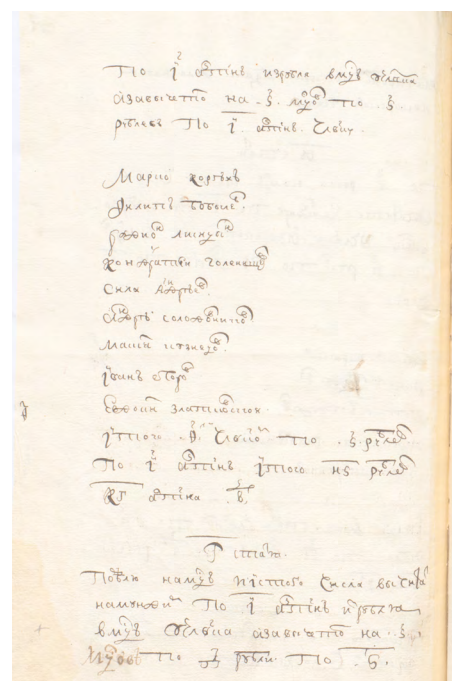
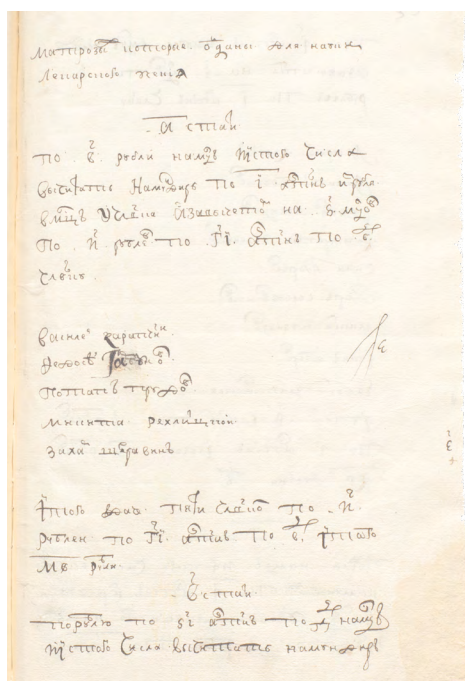


Рис. 2. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 58. «Матросы, которые отданы для науки лекарского учения». Список о выдаче жалования ученикам по статьям (всего 20 учеников), 1710 г.

Fig. 2. Russian State Archive of the Navy. Form 176. Inventory 1. Case 58. "Sailors who are given for the science of medicinal teaching". List of salaries for students under articles (total 20 students), 1710

в Санкт-Петербурге. Вопрос ускоренной и качественной подготовки лекарей в военной столице был в числе важнейших. До приезда в Россию на своей родине доктор Р.К. Эрскин зарекомендовал себя как блестящий лектор и преподаватель по анатомии человека и врач-хирург, имел опыт педагогической работы в Госпитальной школе Лондона (1701–1704). Медицинские кадры для госпиталей архиатр подбирал сам, согласовав с Государем. По указу Петра I осмотры больных и раненых Морского госпиталя о пригодности их к службе Р.К. Эрскин часто проводил со старшим лекарем морского флота Я. Гови. Сохранились автографы архиатра: «Болезни их лечить нельзя за старостию. RAreskine» (от 4 июня 1712 и другие) [27]. С 1712 г. в официальных документах почти всегда вместо слова «болница» употребляют слово «шпиталь» и даже «Генеральная гошпиталь». В 1712 г. на строительство деревянного здания Морского госпиталя («болницы») при Адмиралтействе было направлено 12 плотников [28]. Адмиралтейство — это верфи; это большой военно-производственный комплекс по проектированию, строительству, оснащению и обслуживанию военно-морских судов; вспомогательные производства; весь многочисленный персонал, занятый на этих работах. Все они, помимо морских военнослужащих, лечились в Адмиралтейском госпитале. При этом военные госпитали лечили больных и раненых только военных ведомств: морского или сухопутного.

По штатам 1711 г. российская армия состояла всего из 118 полков: 33 кавалерийских, 42 полевых и 43 гарнизонных полка. В каждом полку было по 1 полковому военному лекарю-иноземцу с окладом по 120 руб./год, в каждой роте также по 1 лекарю (фельдшеру). На всю армию полагалось 1128 лекарей, из них 118 полковых и 1010 ротных. Численность всей армии по штату: 171 047 чел. + 184 чел. (Ген. штаб). Численность гарнизонной армии Санкт-Петербургской губернии — 27 000 чел. (19 полков), Московской — 3000 чел. (2 полка). По указу Петра I 1713 г. надлежало быть в каждом полку по 2 полковых лекаря, при аптеке — 3 докторам. В артиллерии по штату было 2 полковых лекаря-иноземца с окладом по 144 руб./год. В военно-морском флоте по штатам 1711 г. полагалось всего 214 военных флаговых (флагманских) судов, на них 24 765 военнослужащих. По табелю при Санкт-Петербурге на флоте всего 2818 человек служащих. По ведомостям в 1711–1712 гг. на каждом корабле было по 1 лекарю, а на больших судах дополнительно не менее 1 лекарского подмастерья.

По всем штатам сухопутной армии, военно-морского флота и артиллерии очевидно, что такое число лекарей немыслимо было оставить без четкой организации, без единого руководства, подчинения и контроля. В составлении медицинских штатов 1711 г. активное участие принимал генерал-штаб-доктор Роберт Эрскин.

В 1712–1713 гг. велись совместные боевые действия русской армии и военно-морского флота на территории

Финляндии. К главнокомандующему всеми вооруженными силами генерал-адмиралу графу Ф.М. Апраксину поступали ведомости по армии и военно-морскому флоту о числе больных, раненых, убитых и умерших, а также сведения о госпиталях. В донесении от 11 июня 1712 г. из Санкт-Петербурга сообщалось: «надобно в шпиталь болным урядникам и салдатам разных полков для потреб каких припасов...» (далее роспись). «А в шпитале болных 1017 человек, и по всяк день вновь ис полков в шпиталь приводят болных человек по десяти и по дватцати, а от болезни свободяются в месяц по осмидесяти и по девяносту и по сту человек. А пред сего [до 1712 г.] отпускали вышписанные припасы и денги из Санкт-Питербурхской Земских дел канцелярии» [29]. 16 июля 1712 г. генерал М.М. Голицын подал донесение о числе больных разных полков: «Всего по... ведомостям... оставлено при Санкт-Питербурхе болных и у призрения оных — 1063 человека. Голицын Генерал» [30]. Цифры и факты говорят сами за себя: к тому времени в Санкт-Петербурге не только уже работали два больших стационарных военных госпиталя — Морской (Адмиралтейский) и Сухопутный с числом больных около 1000 и более человек каждый, но при них были лекарские ученики, а помещения уже требовали ремонта. Оба госпиталя в то время располагались в деревянных постройках.

Для военных походов всегда собирали походный мобильный госпиталь со всем необходимым. При больных в помощь лекарям со всякого полка оставляли по одному фельдшеру «для споможения их лекарского дела». Ученики всегда принимали участие в военных походах. По рапорту Я. Гови в августе 1712 г. граф Ф.М. Апраксин дал указ коменданту Выборга Чернышеву: «Прикажи выдать служителям, которые при Генеральной походной гошпитали, лекарским ученикам Алексею Лысенину с товарищи четверем... правианту на сей август месяц против того, как даетца салдатам». [31]. С 1713 г. об умерших военнослужащих надлежало дважды в неделю рапортовать в Адмиралтейскую канцелярию.

15 июля 1713 г. был взят Гельсингфорс, а 28 августа — Або. По выпискам из рапортов Сухопутного госпиталя за 1713 г. по ходу боевых действий следует, что число больных и раненых, находившихся в Санкт-Петербурге, возрастало и 27 июня 1713 г. достигло 1709 человек [32].

16 ноября 1713 г. стряпчий с ключом Панкратий Сумароков, с 1710 г. по указу Государя надзиравший за Санкт-Петербургским Сухопутным госпиталем, подал ведомость главнокомандующему адмиралу Ф.М. Апраксину, сколько по отходу полков с 26 апреля по 16 ноября «в Санкт-Питербурхской гошпитали разных полков драгун и салдат от болезней свободилось и отправлено в полки, и от полковой салдатской службы отставлено». Вылечено и отправлено в полки 585 чел.; от полковой службы отставлено 337 чел.; всего за 6 месяцев 1713 г. вылечено и освидетельствовано 922 человека [33–35].

При таком положении дел в армии и на флоте архиатр не мог оставаться безучастным. Война продолжалась, а давно назревший вопрос строительства специализированных зданий для военных госпиталей и лекарских школ в Санкт-Петербурге до сих пор не был решен. Наконец, после завершения финляндского похода, после полного освобождения Финляндии и Выборгской стороны от шведов такая возможность появилась. Государь сам выбирал место, строить решено было на Выборгской стороне на берегу Невы на расстоянии от жилых и административных объектов с учетом развития города. Первый проект (чертеж) был сделан архиатром Р.К. Эрскиным совместно с Государем. Проект предусматривал строительство единого современного госпитального комплекса большой вместимости, включавшего в себя два госпиталя: Морской (Адмиралтейский) и Военно-сухопутный, с анатомическими театрами для каждого госпиталя, с учетом обучения лекарей. Между госпиталями была расположена общая госпитальная церковь. 24 января 1715 г. Петр I дал указ директору Канцелярии городовых дел кн. А.М. Черкасскому о строительстве «Гошпитали» на Выборгской стороне «по чертежу доктора Арескина» [36–38] (местонахождение чертежа не установлено) (рис. 3).

В 1716 г. был издан Устав Воинский, медицинская часть которого была разработана при активном участии архиатра Р.К. Эрскина. В главе XXXIII «О аптеке, о полевых докторях, аптекарях и лекарях, и их должности» указаны штаты, обязанности доктора, штаб-лекаря, полковых лекарей, ротных фельдшеров, аптекарей. Глава XXXIV — «О полевом лазарете (или шпитале)» (штаты и должностные обязанности служащих). Устав 1716 г. явился результатом многолетней работы и был составлен на основе предыдущих указов, артикулов, табелей, штатов; по медицине в основу был положен указ «Об учреждении аптекарского чина людей» (1706) и другие.

На основе вновь выявленных многочисленных архивных и опубликованных документов и различных исторических фактов можно предположить, что в силу крайне напряженного военного положения в ходе боевых действий в Северной столице и прилегающих территориях указ об учреждении в Санкт-Петербурге Адмиралтейского и Военно-сухопутного госпиталей с лекарскими школами при них, был дан Петром I не позднее 1706 г. Ни Государь, ни Р.К. Эрскин не могли допустить отсутствия медицинской помощи в важнейшем фортификационном и судостроительном центре России — Санкт-Петербурге. Исторические исследования в этой области продолжаются.

1706 г. — это год коренного перелома и начала радикальных реформ всей государственной российской медицины. Главой Аптекарского приказа был назначен профессиональный врач Р.К. Эрскин. Как высшее должностное лицо, ближайший сподвижник и друг Государя, он был новатором и организатором, который провел реформу всей военной и гражданской медицины и медицинского образования в России и выстроил принципиально новую перспективную структуру медицинского управления на современном европейском уровне. Энциклопедически образованный человек, ученый-естествоиспытатель, действительный член Лондонского Королевского общества, Р. Эрскин был первым, кто заложил научные основы дальнейшего развития не только медицины, но и других естественных наук в стране. В 1714 г. по поручению Петра I он занимался переводом коллекций и личной библиотеки Государя из Москвы на берега Невы и организацией здесь Кунсткамеры — первого в России общедоступного естественно-научного музея и библиотеки. Приобретение научных коллекций и создание Кунсткамеры были для Петра I не данью европейской моде, а стремлением к изучению и познанию природы. По замыслу Государя

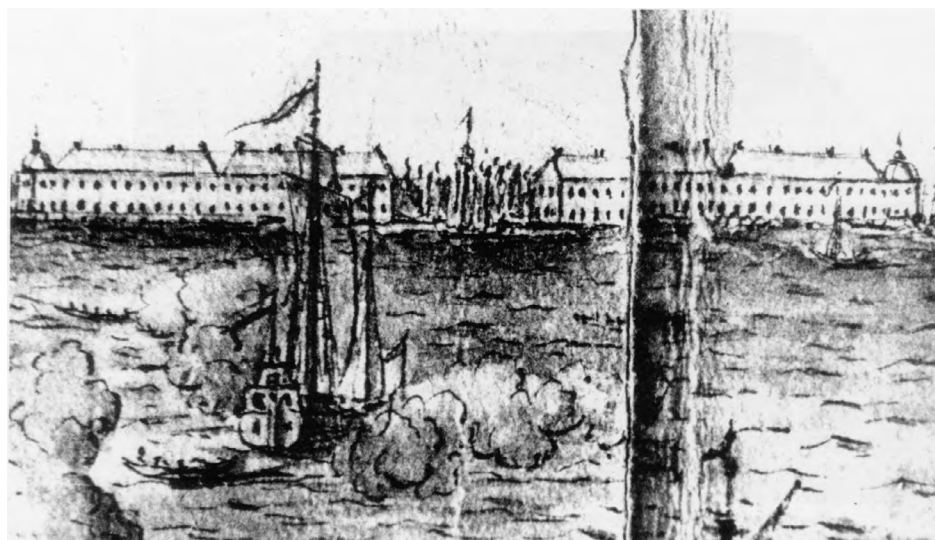


Рис. 3. Госпиталь на Выборгской стороне. Фрагмент рисунка Х. Марселиуса. 1725 г. Центральная часть не достроена
Fig. 3. Hospital on the Vyborg side. Fragment of the drawing by H. Marcellius in 1725, wherein the central part was incomplete

библиотека и Кунсткамера должны были стать единым научно-просветительским центром (библиотека-музей). Ученый и коллекционер Р.К. Эрскин был назначен главным хранителем и директором музея, он активно участвовал в приобретении и систематизации научных коллекций А. Себа и Ф. Рюйша и в пополнении собраний Кунсткамеры. Помощником и секретарем Р.К. Эрскина был И.Д. Шумахер. Р.К. Эрскин руководил созданием большого Ботанического сада на Аптекарском острове (Аптекарский огород, 1714). Коллекции и библиотека Кунсткамеры явились базой для создания Российской академии наук и художеств, и важную роль в этом сыграли А. Себа, Р.К. Эрскин, И.Д. Шумахер и Лаврентий Блюментрост, ставший ее первым президентом [39]. По поручению Петра I переписку с иностранными учеными об этом в течение нескольких лет вел Р.К. Эрскин совместно с И.Д. Шумахером.

В ноябре 1718 г. Роберт Эрскин тяжело заболел, а 30 ноября скончался в Олонце, на Марциальных водах, на Петровских заводах в доме Государя. «Царь пролил реки слез, услышав роковое известие. Он приказал устроить ему пышные похороны, дабы выразить свою признательность тому, кто служил ему пятнадцать лет до последнего вздоха» (Письмо И.Д. Шумахера д'Онз-ан-Бре, 1718) [4]. Россия многим обязана знаменитому шотландцу. Вся военная и гражданская медицина России простилась с талантливым организатором, направившим российскую медицину и медицинское образование к новым научным достижениям. Девиз древнего рода Эрскиных: «IE PENSE PLUS» [«Думаю больше (чем говорю)»] (рис. 4).

По свидетельству И.Д. Шумахера, сэр Роберт Эрскин был похоронен 22 декабря 1718 г. в Санкт-Петербурге (по другим данным — 4 января 1719 г.). Виднейшие врачи и лекари несли закрытый гроб к мосту в Немецкую слободу. Во главе шествия встал Великий Государь

с восковой свечой в руках, гроб везли на санях. В сопровождении большой свиты и двухсот горящих факелов траурная процессия двинулась к Александро-Невскому монастырю. Вдоль пути следования были выстроены солдаты. Генерал-штаб-доктора Роберта Эрскина похоронили возле могилы любимой сестры Петра I царевны Натальи Алексеевны (1673–1716). В настоящее время могила утрачена. В 2007 г. в Алве (Шотландия) и в 2008 г. в Лазаревской усыпальнице Александро-Невской лавры были установлены мемориальные доски, посвященные памяти Роберта Эрскина.

После смерти Роберта Эрскина его личная библиотека и коллекции, завещанные Его Царскому Величеству, были выкуплены Петром I, а деньги по завещанию розданы в сиротские дома, госпитали и богадельни Шотландии. Из 2527 томов по разным областям знаний более 1100 книг были по медицине. Затем книги поступили в Императорскую библиотеку (ныне фонд Библиотеки Российской академии наук), а коллекции — в Кунсткамеру. В завещании архиатра в числе его помощников и наследников указан лекарь (хирург) Морского госпиталя А. Равинель, за его верные услуги [13].

2022 г. юбилейный — исполняется 350 лет со дня рождения Петра I (1672–1725) и 345 лет со дня рождения Роберта Эрскина (1677–1718). Требуется дальнейшее изучение российских и зарубежных архивных и опубликованных документальных источников. Выявляются новые малоизвестные факты, которые могут менять привычный взгляд на историю медицины. Окончательные выводы делать рано, но цель историков — объективность и достоверность. Юбилей императора Петра Великого — хороший повод вернуться к результатам его работы в контексте создания системы военно-медицинского образования в основанном им Санкт-Петербурге.

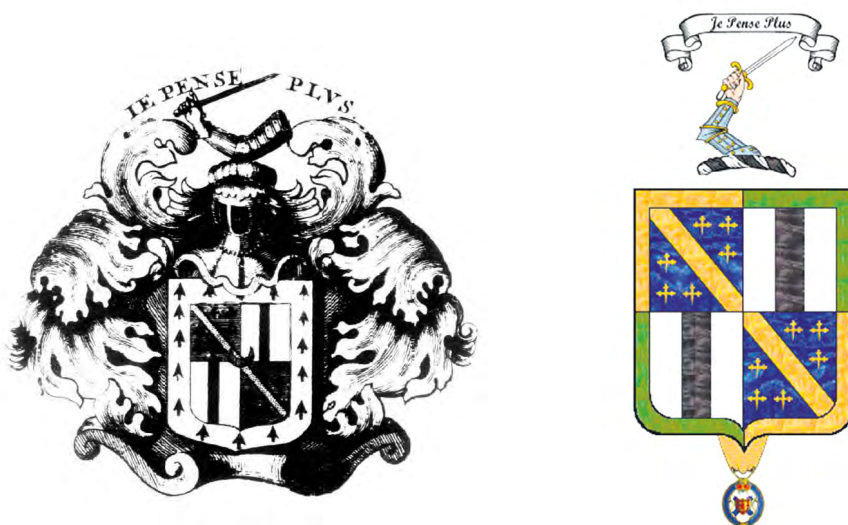


Рис. 4. Экслибрис из библиотеки Роберта Эрскина и родовой герб (Erskine of Alva, 1666). Девиз: «IE PENSE PLUS» [«Думаю больше (чем говорю)»]

Fig. 4. Ex libris from the library of Robert Erskine and the family coat of arms (Erskine of Alva, 1666). Motto: "IE PENSE PLUS" ["I think more (than I say)"]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа – родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77.
2. Описание документов и дел, хранящихся в архиве Святейшего правительствующего Синода. Санкт-Петербург: Синодальная типография. 1868. Т.1. (1542–1721). № 519/537. Стлб. 593–598. Режим доступа: <https://www.prilib.ru/item/434676> Дата обращения: 04.12.21.
3. Брюин К. де. Путешествие через Московию Корнилия де Бруина: пер. с французского П.П. Барсова; проверенный по голландскому подлиннику О.М. Бодянским. Москва: Издание Общества истории и древностей российских при Московском университете, 1873. С. 249.
4. Дриссен-ван хет Reve Й. Голландские корни Кунсткамеры Петра Великого: история в письмах (1711–1752): пер. с нидерл. И.М. Михайловой, Н.В. Возненко. Науч. ред. Н.П. Копанева. Санкт-Петербург: МАЭ РАН, 2015. 364 с.
5. Мирский М.Б. Доктор Роберт Эрскин – первый российский архиатр // Отечественная история. 1995. № 2. С. 135–145.
6. Мустафин Д.И., Санатко М.Д. Роберт Эрскин как ученик Хью Патерсона: анализ нового исторического источника // Вопросы истории естествознания и техники. 2020. Т. 41, № 4. С. 771–778. DOI: 10.31857/S020596060013000-2
7. Радзюн А. Б. Роберт Арескин и его гербарий // Кунсткамера. 2021. Т. 2, № 12. С. 17–24. DOI: 10.31250/2618-8619-2021-2(12)-17-24
8. Robert P. Letters and documents relating to Robert Erskine, physician to Peter the Great, 1677–1720 // Publications of the Scottish History Society. 1904. Vol. 44. Misc. 2. P. 371–430.
9. Российский государственный архив Военно-морского флота (РГА ВМФ). Ф. 223. Оп. 1. Д. 9. Л. 75.
10. Appleby J.H. The founding of St Petersburg in the context of The Royal Society's relationship with Russia // Notes and Records of the Royal Society of London. 2003. Vol. 57, No. 3. P. 273–284. DOI: 10.1098/rsnr.2003.0214
11. Appleby J.H. Robert Erskine – Scottish pioneer of Russian natural history // Arch Nat Hist. 1982. Vol. 10, No. 3. P. 377–398. DOI: 10.3366/anh.1982.10.3.377
12. Appleby J.H. James Spilman F.R.S. (1680–1763), and Anglo-Russian commerce // Notes and Records of the Royal Society of London. 1994. Vol. 48, No. 1. P. 17–29. DOI: 10.1098/rsnr.1994.0003
13. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России. Москва: Книжный клуб Книгобек, 2013. Т. 2. С. 474–477.
14. Новомбергский Н.Я. Врачебное строение в допетровской Руси. Томск, 1907. [2], VIII, 388, С, V с.
15. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 54. Л. 371–372 об.
16. РГАВМФ. Ф. 233. Оп.1. Д. 28. Л. 213, 213 об.
17. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Первые военные госпитали Санкт-Петербурга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 3. С. 258–266.
18. РГАВМФ. Ф. 177. Оп. 1. Д. 83. Л. 384–385 об.
19. РГАВМФ. Ф. 177. Оп. 1. Д. 28. Л. 210, 211.
20. РГАВМФ. Ф. 177. Оп. 1. Д. 28. Л. 212, 212 об.
21. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 24 (2). Л. 90–94, 155.
22. Письма и бумаги Петра Великого. Ленинград: Изд. Академии наук СССР, 1952. Т. 9, № 3345. С. 315–316.
23. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 21. Л. 33–43 об.
24. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 58. Л: 7, 8, 12, 15–16, 37, 55–56 об., 142.
25. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий – учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 1. С. 259–267.
26. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 54. Л. 377–378, 577, 603 об; Д. 76. Л. 272.
27. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 75 (1). Л. 391, 392, 394.
28. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 75 (1). Л. 355.
29. РГАВМФ. Ф. 233. Оп. 1. Д. 39. Л. 128–129.
30. РГАВМФ. Ф. 233. Оп. 1. Д. 39. Л. 91–94.
31. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 78. Л. 45, 79.
32. РГАВМФ. Ф. 233. Оп. 1. Д. 66. Л. 218 (Л. 164–323).
33. Белевитин А.Б., Швеиц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В. Старейшие Санкт-Петербургские военные госпитали: круглая дата в истории // Военно-медицинский журнал. 2010. Т. 331, № 11. С. 70–78.
34. РГАВМФ. Ф. 233. Оп. 1. Д. 66. Л. 52–53 об.
35. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Первые военные госпитали Санкт-Петербурга // Вестник Российской военно-медицинской академии 2020. № 3. С. 258–266.
36. РГАДА. Ф. 9. Оп.1. Кн. 9. Л. 4 об.
37. Милашева Н.В., Самойлов В.О. От госпитальных казарм до Генеральных госпиталей на Выборгской стороне // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 2. С. 267–272.
38. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Строительство Генеральных госпиталей в эпоху Петра Великого // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 3. С. 254–258.
39. Материалы для истории Императорской академии наук. Санкт Петербург: 1885. Т. 1. С. 57–58.

REFERENCES

1. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school – a pioneer of military-medical education in Russia. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):71–77. (In Russ.).
2. Opisanie dokumentov i del hranyashihsya v arhive Svyateyshego pravitelstvuyushogo Sinoda. Saint Peterburg: 1868. Vol. 1. (1542–1721). No. 519/537. Stlb. 593–598. (In Russ.) Available from: <https://www.prilib.ru/item/434676>
3. Bruin K de. Journey through Muscovy Cornelius de Bruin: transl. From the French Barsov PP. verified by the Dutch original Bodyansky OM. Moscow: Publication of the Society of Russian History and Antiquities at Moscow University; 1873. P. 249.
4. Drissen-van het Reve J. Gollandskie korni Kunstkamery Petra Velikogo: istorija v pis'mah (1711–1752): per. s niderl. Mihajlovoj IM, Voznenko NV. Kopanewa NP, ed. Sankt Peterburg: MAJE RAN; 2015. 364 p.

5. Mirskiy MB. Doctor Robert Erskine – perviy rossiyskiy archiatr. *Otechestvennaya istoriya*. 1995;2:135–145. (In Russ.).
6. Mustafin D, Sanatko M. Robert Erskine as Apprentice to Hugh Paterson: Analysis of a New Historical Source. *Voprosy istorii estestvoznaniya i tekhniki*. 2020;41(4):771–778. (In Russ.) DOI: 10.31857/S020596060013000-2
7. Radziun A, Areskin R, Herbarium H. *Kunstkamera*. 2021;2(12): 17–24. (In Russ.) DOI: 10.31250/2618-8619-2021-2(12)-17-24
8. Robert P Letters and documents relating to Robert Erskine, physician to Peter the Great, 1677–1720. *Publications of the Scottish History Society*. 1904;44(2):371–430.
9. Russian State Archive of the Navy (RSAN). F. 223. R. 1. A. 9. P. 75. (In Russ.).
10. Appleby JH. The founding of St Petersburg in the context of The Royal Society's relationship with Russia. *Notes and Records of the Royal Society of London*. 2003;57(3):273–284. DOI: 10.1098/rsnr.2003.0214
11. Appleby JH. Robert Erskine – Scottish pioneer of Russian natural history. *Arch Nat Hist*. 1982;10(3):377–398. DOI: 10.3366/anh.1982.10.3.377
12. Appleby JH. James Spilman FRS. (1680–1763) and Anglo-Russian commerce. *Notes and Records of the Royal Society of London*. 1994;48(1):17–29. DOI: 10.1098/rsnr.1994.0003
13. Chistovich YaA. *Istoriya pervyh medicinskih shkol v Rossii*. Moscow; 2013;2:474–477. (In Russ.).
14. Novombergskiy NYa. *Vrachebnoe stroenie v dopetrovskoy Rusi*. Tomsk; 1907. [2], VIII, 388, C, V s. (In Russ.).
15. RSAN. F. 176. R. 1. A. 54. P. 371–372 back. (In Russ.).
16. RSAN. F. 233. R. 1. A. 28. P. 213, 213 back. (In Russ.).
17. Milasheva NV, Samoilov VO. The first military hospitals in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(3):258–266. (In Russ.).
18. RSAN. F. 177. R. 1. A. 83. P. 384–385 back. (In Russ.).
19. RSAN. F. 177. R. 1. A. 28. P. 210, 211. (In Russ.).
20. RSAN. F. 177. R. 1. A. 28. P. 212, 212 back. (In Russ.).
21. RSAN. F. 176. R. 1. A. 24 (2). P. 90–94, 155. (In Russ.).
22. *Pisma i bumagi Petra Velikogo*. Leningrad: 1952;9(3345): 315–316. (In Russ.).
23. RSAN. F. 176. R. 1. A. 21. P. 33–43 back. (In Russ.).
24. RSAN. F. 176. R. 1. A. 58. P. 7, 8, 12, 15–16, 37, 55–56 back, 142. (In Russ.).
25. Milasheva NV, Samoilov VO. Peter the Great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(1):259–267. (In Russ.).
26. RSAN. F. 176. R. 1. A. 54. P. 377–378, 577, 603 back; A. 76. P. 272. (In Russ.).
27. RSAN. F. 176. R. 1. A. 75 (1). P. 391, 392, 394. (In Russ.).
28. RSAN. F. 176. R. 1. A. 75 (1). P. 355. (In Russ.).
29. RSAN. F. 233. R. 1. A. 39. P. 128–129. (In Russ.).
30. RSAN. F. 233. R. 1. A. 39. P. 91–94. (In Russ.).
31. RSAN. F. 176. R. 1. A. 78. P. 45, 79. (In Russ.).
32. RSAN. F. 233. R. 1. A. 66. P. 218 (P. 164–323)/ (In Russ.).
33. Belevitin AB, Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV. The oldest military hospitals of Saint Petersburg: round date in history. *Military Medical Journal*. 2010;331(11):70–78. (In Russ.).
34. RSAN. F. 233. R. 1. A. 66. P. 52–53 back. (In Russ.).
35. Milasheva NV, Samoilov VO. The first military hospitals in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;3:258–266. (In Russ.).
36. RSAAA. F. 9. R. 1. B. 9. S. 4 back. (In Russ.).
37. Milasheva NV, Samoilov VO. From the hospital barracks to the general hospitals at the Vyborg Side. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(2):267–272. (In Russ.).
38. Milasheva NV, Samoilov VO. The construction of the general hospitals in the epoch of Peter the Great. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3):254–258. (In Russ.).
39. *Materialy dlya istorii Imperatorskoy Akademii nauk*. Saint Petersburg; 1885. Vol. 1. C. 57–58

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Владимировна Милашева,**
e-mail: n.mila2010@yandex.ru

Дмитрий Валерьевич Овчинников, кандидат медицинских наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8408-5301;
SCOPUS: 36185599800; SPIN-код: 5437-3457

Владимир Олегович Самойлов, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 9326-0532

AUTHORS INFO

***Natalia V. Milasheva,** e-mail: n.mila2010@yandex.ru

Dmitrii V. Ovchinnikov, candidate of medical sciences, associate professor; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN code: 5437-3457

Vladimir O. Samoilov, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 9326-0532

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.15:615.47:355:061.12(470)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79530>

Обзорная статья

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ФАРМАЦИИ В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ: ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Ю.В. Мирошниченко, С.А. Бунин, В.Н. Кононов, А.Б. Перфильев, Р.А. Голубенко,
Р.А. Еникеева, А.В. Меркулов, Н.Л. Костенко, М.П. Щерба

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлена деятельность фармацевтической школы Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии в различные исторические периоды, четко нацеленная на обеспечение государственных интересов и национальной безопасности. Показано, что учеными и сотрудниками академии на протяжении более чем двух столетий ведется подготовка высококвалифицированных фармацевтических кадров для разных уровней отечественного здравоохранения, выполняются фундаментальные и прикладные исследования по созданию новых лекарственных средств и медицинских изделий, а также в области организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил). Раскрыта роль кафедр фармацевтического профиля академии в разработке учебников и учебных пособий, совершенствовании нормативной правовой базы, регламентирующей обеспечение медицинским имуществом соединений, воинских частей и военно-медицинских организаций в современных социально-экономических условиях, создании инновационных образцов комплектно-табельного оснащения, медицинского оборудования, подвижной и специальной медицинской техники. Дана краткая характеристика диссертаций в области фармации, выполненных профессорско-преподавательским составом и учениками академии, оказавших существенное влияние на развитие отечественного здравоохранения. Показаны перспективы внедрения передовых образовательных технологий для обучения курсантов и слушателей, ординаторов и магистров, а также проведения исследований в рамках национальных проектов по различным научным фармацевтическим специальностям.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия; военные провизоры; лекарственные средства; медицинское имущество; система медицинского снабжения; фармацевтические кадры; фармация.

Как цитировать:

Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., Перфильев А.Б., Голубенко Р.А., Еникеева Р.А., Меркулов А.В., Костенко Н.Л., Щерба М.П. Теория и практика фармации в Военно-медицинской академии: история становления и перспективы развития // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 301–311. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79530>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79530>

Overview article

THEORY AND PRACTICE OF PHARMACY AT THE MILITARY MEDICAL ACADEMY: FORMATION AND DEVELOPMENT HISTORY

Yu.V. Miroshnichenko, S.A. Bunin, V.N. Kononov, A.B. Perfilev, R.A. Golubenko,
R.A. Enikeeva, A.V. Merkulov, N.L. Kostenko, M.P. Shcherba

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of the Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The activity of the pharmaceutical school of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy in various historical periods is presented to ensure the state interest and national security. Scientists and employees of the Academy have been training highly qualified pharmaceutical personnel for different levels of national health care for more than two centuries, and fundamental and applied research is conducted to create new drugs and medical devices, as well as organizing the provision of medical equipment to troops (forces). The role of the pharmaceutical profile department of the Academy includes textbook and teaching aid development, regulatory legal framework improvement that governs medical equipment provision, military units and military medical organizations in modern socio-economic conditions, and innovative sample creation of complete, medical, mobile, and special medical equipment. A brief description of dissertations in the field of pharmacy by the teaching staff and students of the Academy, which had a significant impact on the development of national health care, is given. The prospects for the introduction of advanced educational technologies for training cadets and students, residents, and masters, as well as researching within the framework of national projects in various scientific pharmaceutical specialties, are shown.

Keywords: Military Medical Academy; military pharmacists; medicines; medical equipment; medical supply system; pharmaceutical personnel; pharmacy.

To cite this article:

Miroshnichenko YuV, Bunin SA, Kononov VN, Perfilev AB, Golubenko RA, Enikeeva RA, Merkulov AV, Kostenko NL, Shcherba MP. Theory and practice of pharmacy at the Military Medical Academy: formation and development history. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):301–311. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79530>

Received: 04.09.2021

Accepted: 20.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Многие направления отечественной фармации в классическом понимании как неделимого комплекса образования, науки и практики обязаны своим появлением трудам ученых и специалистов Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (ВМА). На одной из первых кафедр академии, а именно кафедре ботаники и материи медики, будущих лекарей обучали применению лекарственных растений, «умению писать рецепты», «изъясняли действие лекарств» и т. д. В последующем кафедра ботаники и материи медики стала родоначальницей ряда академических кафедральных коллективов (фармацевтического профиля, фармакологии, судебной медицины и др.). В настоящее время профессорско-преподавательский состав (ППС) кафедры организации обеспечения медицинским имуществом (МИ) войск (сил) и кафедры фармации, используя накопленный опыт, на новом качественном уровне проводит обучение курсантов и слушателей, ординаторов и магистров, адъюнктов (аспирантов) и докторантов, а также решает актуальные теоретические и практические задачи в интересах российского здравоохранения. Весомый вклад в отечественную фармацию внес и персонал подразделений медицинского снабжения ВМА. Открытая в январе 1806 г. первая академическая аптека и образованные позже отдел хранения МИ, центр контроля качества и сертификации ЛС являются не только академическими учебными и научными базами, но и используются для обучения студентов (слушателей и аспирантов) и проведения исследований Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом, а также другими вузами России, в том числе входящими наряду с ВМА в химико-фармацевтический научно-образовательный медицинский кластер. Исходя из вызовов времени, взглядов на военное строительство кафедры и подразделения фармацевтического профиля академии претерпевали различные и не всегда оправданные изменения. Но во все времена их коллективы были нацелены на результативную творческую деятельность, направленную на подготовку высокопрофессиональных фармацевтических кадров для армии и флота России, выполнение фундаментальных и прикладных исследований, а также сохранение жизни и укрепление здоровья воинов.

Цель исследования — выявить наиболее значимые достижения ученых и сотрудников ВМА в области фармации и показать их вклад в развитие здравоохранения России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Избранные вопросы фармации в академии будущим лекарям стали преподаваться на кафедре ботаники и материи медики сразу же после ее создания, а с 1801 г. в аптеках Сухопутного и Адмиралтейского госпиталей

им начали прививать навыки по изготовлению ЛС. После открытия в январе 1806 г. первой академической аптеки в ней ежедневно по очереди два слушателя под руководством аптекаря С.И. Швенсона изготавливали ЛС.

В 1808 г. в академии на основании ее нового Устава открывается «фармацевтическое или аптекарское училище» и образуется кафедра фармацевтической науки (фармации) для обучения фармацевтических кадров. С течением времени благодаря деятельности ученых и сотрудников академии наращивался научно-методический потенциал преподавания фармацевтических дисциплин, совершенствовалась материально-техническая база. Периодически вопросы по улучшению фармацевтического образования рассматривались Конференцией академии (например, в 1844 г. обсуждалась возможность создания в академии «фармацевтического института»). Завершение в 1849 г. строительства новой академической аптеки позволило проводить практические занятия и выполнять научные исследования на высочайшем для своего времени уровне. После открытия 13 октября 1863 г. естественно-исторического института в нем наряду со слушателями других отделений (факультетов) обучаются и будущие аптекари. Кроме того, в академии укореняется традиция обучения будущих врачей основам фармации [1, 2].

В силу целого ряда причин в 1881 г. подготовка фармацевтических кадров в академии прекратилась. Вместе с тем за 73 года в ее стенах было подготовлено более 1000 специалистов, в том числе в области военной фармации. При этом в академии сохранилось преподавание избранных вопросов фармации, а также выполнение соответствующих фундаментальных и прикладных исследований.

Практически со дня основания академии в ее стенах формируется фармацевтическая научная школа, которую по сей день отличает направленность на решение приоритетных задач по обеспечению государственных интересов и четкая ориентация на нужды обороны и безопасности России. Так, в 1806 г. в особой инструкции, разработанной под руководством Якова Васильевича Виллие, закрепляется порядок накопления запасов МИ. Чуть позже под его редакцией готовится к изданию «Pharmacopoea castrensis» (Фармакопея полевая), которая выходит из печати в 1808 г. Благодаря инициативе Я.В. Виллие в 1810 г. устаревшие аптечные повозки и ящики заменяются на новые, и в этот же период на инструментальном заводе, расположенном на Васильевском острове Санкт-Петербурга, изготавливаются первые отечественные хирургические (операционные) наборы. Незадолго до начала Отечественной войны 1812 г., а именно 28 марта, Высочайше утверждается подготовленное Я.В. Виллие совместно с Медицинским департаментом Министерства полиции «Положение для чрезвычайного снабжения лекарствами большой действующей армии». Все это во многом определило успехи в медицинском обеспечении войск в Отечественной войне 1812 г. [3].

Существенное влияние на развитие фармации в течение XIX в. и в начале XX в. оказали выдающиеся ученые академии — академики Т.А. Сметловский, А.П. Нелюбин и Ю.К. Трапп, профессора И.Ф. Олендзский, А.А. Леш, С.А. Пржибытек, Л.Ф. Ильин и др. Используя опыт многочисленных войн, ученые и сотрудники академии создавали основополагающие нормативные акты по военной фармации. Так, в состав военно-медицинского ученого комитета для разработки первой отечественной военной фармакопеи входили академики Н.Н. Зинин и Ю.К. Трапп, профессора и доктора медицины П.Ф. Горянинов, Н.И. Козлов, В.В. Пеликан и др. Всего в Российской империи было подготовлено три издания военной фармакопеи (первое в 1866 г., второе в 1896 г. и третье в 1913 г.). Об их значимости говорит то, что они утверждались на высшем государственном уровне — лично императором.

В годы Первой мировой войны (1914–1918) к решению ключевых проблем военного здравоохранения активно привлекались ученые академии — В.К. Анреп, Л.Г. Беллярминов, Р.Р. Вреден, Л.Ф. Ильин, В.А. Оппель, С.А. Пржибытек, С.П. Федоров и др. Так, в 1915 г. по указанию верховного начальника санитарной и эвакуационной части принца А.П. Ольденбургского в академии под руководством профессора В.К. Анрепа изучались свойства хлороформа для наркоза, впервые полученного в России Б.И. Збарским (к работам также привлекался Императорский институт экспериментальной медицины). Результаты исследований показали, что он «...не уступает лучшим образцам фирмы Мерк...». В марте 1916 г. предусматривается формирование специального отдела для налаживания производства ЛС и других видов МИ во главе с В.К. Анрепом [4, 5].

Октябрьская революция 1917 г. положила начало преобразованиям в общественно-политической и социально-экономической жизни России. В этот сложный период академией оказывается большая методическая и практическая помощь новым органам управления по улучшению обеспечения МИ Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) и Военно-морского флота (ВМФ). Например, при участии ее ученых и сотрудников разрабатывается «табель лазаретным вещам, материалам и припасам для частей войск в военное время» (1919). Многие видные ученые академии (Л.Ф. Ильин, А.А. Лихачев, Л.А. Орбели, Г.В. Шор и др.) являлись инициаторами создания Петроградского химико-фармацевтического института и в дальнейшем возглавили в нем ведущие кафедры. Первым директором (ректором) института стал профессор А.С. Гинзберг, ранее работавший на кафедре фармации и фармакогнозии академии. И сейчас Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом руководит воспитанник ВМА — профессор И.А. Наркевич [6].

После завершения Гражданской войны (1918–1922) в ВМА возобновляется целенаправленная подготовка

специалистов в области обеспечения МИ войск (сил). С 1925 г. организуется усовершенствование военных фармацевтов, а несколько позже по инициативе профессора Л.Ф. Ильина и в соответствии с приказом Военно-санитарного управления от 27 июля 1925 г. № 142 для усовершенствования военных специалистов в области фармации и обеспечения МИ, открываются специальные курсы (продолжительность обучения составляла 6 мес). Ежегодно, вплоть до 1941 г., на них обучалось по 10 человек (состоялось 15 выпусков). Многие из выпускников указанных курсов в период Великой Отечественной войны (ВОВ) заняли ключевые должности в органах военного управления и крупных военно-медицинских учреждениях (медицинских складах, военных госпиталях и т. д.) [4].

С начала — середины 1920-х гг. в ВМА или при деятельном участии ее ученых и сотрудников разрабатывается большинство важнейших документов, регламентирующих различные аспекты организации обеспечения МИ войск (сил), основными из которых являются: опись комплектов перевязочных средств (1923); список предметов, помещаемых во врачебные сумки на военное время (1925); опись хирургических наборов (1926); временный каталог предметов медицинского снабжения для частей войск, военных учреждений, береговых частей флота, гарнизонных амбулаторий и лечебных заведений (1926); временный каталог предметов медицинского снабжения для судов флота (1926); инструкция по укладке, хранению, освежению и учету военно-санитарного имущества неприкосновенных запасов (1927); основной каталог имущества военно-санитарного снабжения (1929) и др. В 1934 г. специалистами Санитарного управления совместно с учеными и сотрудниками ВМА обосновывается переход к «комплектному снабжению», и уже в 1936 г. вводятся в действие: сборник комплектов и норм медико-санитарного имущества для частей и учреждений РККА на военное время, а также сборник норм отпуска медико-санитарного имущества для эвакогоспиталей и военно-санитарных поездов на военное время (1 и 2 части приказа Народного Комиссара обороны (НКО) № 0119 соответственно, переутверждаются в 1938 г.); положение о снабжении медико-санитарным имуществом РККА в мирное время (приказ НКО № 204) и др. С учетом накопленного опыта медицинского обеспечения войск (сил) в ходе боевых действий в районе озера Хасан (1938), на реке Халхин-Гол (1939) и в советско-финской войне (1939–1940) в 1940 г. разрабатываются и утверждаются сборник комплектов медико-санитарного имущества для частей и учреждений РККА на военное время (приказ НКО № 0294); инструкция по комплектованию, хранению, освежению и учету неприкосновенного запаса медико-санитарного имущества ВМФ. В июле 1941 г., перед самым началом ВОВ, разрабатываются нормы снабжения медико-санитарным имуществом, которые действуют на всем протяжении

войны. Тогда же утверждается схема комплектования медико-санитарным имуществом частей и учреждений РККА. 30 июня 1941 г. вводится в действие инструкция по снабжению медико-санитарным имуществом в действующей армии (уточняется через год).

В соответствии с постановлением Государственного комитета обороны от 25 ноября 1942 г. № 2539 «О реорганизации Военно-медицинской академии Красной армии имени С.М. Кирова» в академии формируются кафедры медицинского снабжения (Москва) и фармации с ботаникой лекарственных растений (Самарканд), а в составе командно-медицинского факультета (Москва) образуется отделение подготовки организаторов медицинского снабжения для фронтов и армий (3-е отделение). ППС вновь образованных кафедр без промедления включился не только в научную и преподавательскую деятельность, но и выезжал в действующую армию для оказания практической помощи специалистам военных полевых госпиталей, медико-санитарных батальонов и других медицинских формирований. Кафедральным коллективам принадлежала ведущая роль в разработке руководящих и служебных документов. Так, в 1943 г. по указанию Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) на кафедре медицинского снабжения разрабатывается краткий справочник «Трофейное германское медицинское имущество» (А.П. Хренов, В.С. Марковский, В.И. Безак). Использование этого справочника в действующей армии облегчало идентификацию захваченного нашими войсками МИ, произведенного в странах, воевавших на стороне фашистской Германии. Для повышения профессионализма фармацевтических специалистов в 1944 г. издается учебное пособие, совместно подготовленное ППС кафедр фармацевтического профиля ВМА и специалистами ГВСУ. Для дальнейшего упорядочения использования трофейного МИ по указанию ГВСУ ранней весной 1945 г. на 1-й Украинский фронт из ВМА направляются несколько групп. В них наряду с ППС кафедр фармацевтического профиля входили и слушатели 3-го отделения командно-медицинского факультета. Одним из результатов их работы стало издание в апреле 1945 г. справочника «Трофейные медикаменты 1-го Украинского фронта», впоследствии переизданного как «Иностранные медикаменты», где приводились сведения о более чем 750 трофейных ЛС [7–10].

В первые послевоенные годы коллективом кафедры медицинского снабжения ВМА (упразднена в 1952 г.) разрабатываются учебные пособия: «Военно-медицинское снабжение Советской армии» и «Военно-медицинское товароведение» (1946). К исходу 1940-х гг. разрабатываются сборник комплектов медико-санитарного имущества, сборник норм и табелей медико-санитарного имущества для частей и учреждений фронтового района, сборник норм и табелей имущества медицинского снабжения для частей и учреждений тылового (внутреннего) района и др. В начале — середине 1950-х гг.

теоретические наработки и практические предложения ученых и сотрудников ВМА реализуются в положении о снабжении Советской армии медико-санитарным имуществом на мирное время (1953), руководстве по хранению медико-санитарного имущества на складах воинских частей Советской армии и Военно-морских сил (1954), нормах запасов МИ, хранящихся на фронтовых, флотских, армейских медицинских складах (1954), наставлении по учету материальных средств в воинских частях и соединениях Советской армии в мирное время (1957) и др., что стало возможным благодаря использованию результатов диссертационных исследований, выполненных военными провизорами — участниками ВОВ (В.И. Безак, П.Л. Сазонов, В.А. Сидак, А.С. Скубак и др.).

В 1963 г. в ВМА создается кафедра военно-медицинского снабжения и фармации (ВМСиФ), которую возглавил участник ВОВ П.Л. Сазонов, руководивший в военные годы полевым армейским санитарным складом. На протяжении более чем 50 лет кафедрой руководили профессора Л.Д. Рябых, Б.А. Чакчир, П.Ф. Хвещук, С.З. Умаров и Ю.В. Мирошниченко.

В середине — конце 1950-х гг. при кардинальном сокращении ВС существенно уменьшается численность военных фармацевтических кадров, что вскоре привело к снижению укомплектованности ими органов управления, медицинских складов и военных аптек. Для решения этой проблемы в 1961 г. начата подготовка руководящих кадров в области обеспечения МИ войск (сил) без отрыва от служебной деятельности. Однако по объективным причинам заочная подготовка оказалась малоэффективна и была прекращена. С целью повышения уровня профессиональных знаний специалистов системы медицинского снабжения ППС кафедры ВМСиФ в 1968 г. разрабатывается учебное пособие «Организация медицинского снабжения Советской армии и ВМФ». В 1960-е г. ученые и сотрудники кафедры ВМСиФ в своих диссертационных исследованиях разрабатывают наиболее актуальные для того времени вопросы военной фармации (Н.А. Агалаков, Р.П. Бескровный, И.С. Гурин и др.).

В 1970–1980-е гг. кафедра ВМСиФ академии продолжала оставаться идеологическим и научно-методическим центром военной фармации. Начинается подготовка адъюнктов, многие из которых впоследствии стали докторами фармацевтических наук и профессорами (Б.А. Чакчир, П.Ф. Хвещук, С.З. Умаров, Ю.В. Мирошниченко, И.А. Наркевич и др.).

К началу 1970-х гг. система медицинского снабжения продолжала испытывать дефицит квалифицированных военных фармацевтических кадров, для преодоления которого в 1970 г. на военно-медицинском факультете при Томском медицинском институте начинается обучение будущих кадровых офицеров — военных провизоров. В целях подготовки кадров высшей квалификации — специалистов в области обеспечения МИ войск

(сил) Центральным военно-медицинским управлением (ЦВМУ) принимается решение о возобновлении их обучения на факультете руководящего медицинского состава ВМА начиная с 1974/1975 учебного года.

В 1970–1980-е гг. дополнительное профессиональное образование стало рассматриваться как приоритет в повышении квалификации военных фармацевтических кадров. На соответствующих циклах в ВМА проходили обучение специалисты органов управления, крупных военно-медицинских учреждений и др. В 1983–1987 гг. в ВМА проводится аналогичная, но сокращенная по продолжительности, подготовка военных провизоров для работы в медицинских подразделениях соединений и военно-медицинских учреждениях ограниченного контингента советских войск в Афганистане, а также советников по организации обеспечения МИ войск (сил) для ряда иностранных армий [11].

В 1970–1980-е гг. благодаря совместной работе ВМА, профильных научно-исследовательских институтов и промышленных предприятий в соединения, воинские части и военно-медицинские учреждения стали поступать созданные новые ЛС военного и специального назначения, современные образцы комплектно-табельного оснащения, подвижной медицинской техники и т. д. Эти достижения отмечаются на государственном уровне (например, Л.Д. Рябых был удостоен Премии Совета Министров Союза Советских Социалистических Республик — СССР). Результаты исследований по разработке технологий изготовления и контроля качества ЛС, в области радиохимии ЛС, организации обеспечения МИ войск (сил) в том числе при применении оружия массового поражения, а также другой актуальной проблематике отражаются в кандидатских диссертациях В.В. Койдана, В.П. Лапина, Н.И. Ляшенко, Ю.В. Мирошников, И.А. Наркевича, Ю.И. Подушкина, У.А. Тархана, В.В. Трохимчука, С.З. Умарова, П.Ф. Хвещука, В.Г. Храмова, Б.А. Чакчира и др.

Фармацевтические специалисты академии были непосредственными участниками войн и вооруженных конфликтов, чрезвычайных ситуаций второй половины и конца XX в. Так, в 1970-е гг. Л.Д. Рябых направлялся во Вьетнам для оказания помощи народной армии. В боевых действиях в Афганистане участвовал Б.А. Чакчир, который был и среди ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. К оказанию помощи пострадавшим от землетрясения в Армении привлекался А.Ф. Мазур. За свои заслуги они были удостоены государственных наград. Многие из них реализовали свой боевой опыт в диссертационных исследованиях. Например, докторская диссертация Л.Д. Рябых (1983) была посвящена разработке и обоснованию системы контроля качества ЛС в действующей армии. Наиболее важные проблемные вопросы по обеспечению войск (сил) инъекционными растворами раскрыл в своей докторской диссертации А.И. Чирков (1983). Проблемы

повышения эффективности лабораторного и экспертного контроля ЛС решил в своей докторской диссертации П.Ф. Хвещук (1989). Новые подходы к обеспечению ЛС этапов медицинской эвакуации были обоснованы в докторской диссертации Б.А. Чакчира (1989).

Ключевые положения практически всех научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИР и ОКР) и диссертационных исследований, выполненных ППС и научными сотрудниками кафедры ВМСИФ академии составили основу норм снабжения и расчетно-заявочных норм МИ, описей комплектов МИ, утвержденных приказами Министра обороны и Заместителя Министра обороны — начальника тыла ВС. Многие наработки отражаются в указаниях по работе медицинских складов и депо (1975), инструкции по хранению медицинской и санитарной техники (1979), методических указаниях по контролю качества ЛС (1982), методических рекомендациях по изготовлению инъекционных растворов и других стерильных ЛС (1982 и 1984), руководстве по работе военных аптек (1987), руководстве по снабжению медицинской техникой и имуществом на мирное время (1989) и др.

В 1970–1980 гг. ППС кафедры ВМСИФ академии совместно со специалистами ЦВМУ в целях улучшения качества подготовки разных категорий обучаемых по вопросам организации обеспечения МИ войск (сил) разрабатываются учебники «Военно-медицинское снабжение и полевое (корабельное) медицинское оснащение» (1978) и «Организация обеспечения войск медицинским имуществом» (1989).

После прекращения существования СССР в 1991 г. его государством-продолжателем становится Российская Федерация (РФ) и уже в 1992 г. образуется Министерство обороны (МО) РФ, создаются ВС РФ. В это поворотное время по инициативе ученых и сотрудников ВМА в целях повышения уровня подготовки руководящих кадров — специалистов в области обеспечения МИ войск (сил) с 1990/1991 учебного года срок обучения на факультете руководящего медицинского состава ВМА увеличивается до 3 лет. В этой связи пересматривается тематика занятий, посвященных организации обеспечения МИ войск (сил) в мирное и военное время, а также в экстремальных ситуациях. Для улучшения методического руководства деятельностью системы медицинского снабжения войск (сил) и координации соответствующих научных исследований, а также с учетом проводимых организационно-штатных мероприятий с начала 1990-х гг. обязанности главного провизора МО РФ возлагаются на начальника кафедры ВМСИФ академии (им становится Б.А. Чакчир). По решению Главного военно-медицинского управления (ГВМУ) на ВМА возлагается координация соответствующих научных исследований.

Большой вклад в 1990-е гг. в теорию и практику военной фармации внесли выполненные ППС и воспитанниками кафедры ВМСИФ академии диссертации. В них

предлагалось решение наиболее злободневных организационно-управленческих проблем (А.К. Соболенко, С.З. Умаров, О.В. Воронков, Ю.В. Мирошниченко).

В XXI в. перед отечественной военной фармацией встал ряд сложнейших проблемных вопросов, успешное решение которых невозможно без ученых и сотрудников ВМА. Ими совместно со специалистами ГВМУ исходя из геостратегических и геополитических вызовов, а также с учетом непростых социально-экономических условий вырабатывается методология модернизации системы медицинского снабжения войск (сил), определяются пути укрепления ее материально-технической основы и кадрового потенциала.

По мере реформирования военной организации государства к исходу 2010-х гг. значимость многих нормативных правовых актов и служебных документов, регламентирующих различные аспекты деятельности системы медицинского снабжения войск (сил), постепенно утрачивается. Исходя из этого в ВМА выполняется комплекс масштабных НИР, основные результаты которых реализуются в нормах снабжения МИ соединений, воинских частей, кораблей (судов) и организаций, а также в расчетных нормах МИ, утвержденных Министром обороны (2010–2020); нормативных правовых актах и служебных документах по наиболее значимым направлениям деятельности системы медицинского снабжения (например, о порядке использования наркотических средств и психотропных веществ воинскими частями и подразделениями), утвержденных Министром обороны и начальником ГВМУ (2009, 2010, 2011 г. и т. д.).

На рубеже XX–XXI вв. по инициативе ученых и сотрудников ВМА в военном здравоохранении стали применяться принципы доказательной медицины и фармакотерапии, а также фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические методы анализа, обосновывается методология разработки формуляра ЛС (П.Ф. Хвещук, А.В. Рудакова, Ю.В. Мирошниченко, И.А. Наркевич и др.). Благодаря созданному в ВМА научно-практическому заделу в деятельность органов военного управления и военно-медицинских организаций (ВМО) поэтапно была внедрена формулярная система. За прошедшие годы в стенах ВМА было подготовлено шесть изданий формуляра ЛС медицинской службы ВС РФ (2000, 2001, 2003, 2010, 2013, 2019). Помимо самих формуляров ЛС впервые в отечественном военном здравоохранении в 2014 г. учеными и сотрудниками ВМА были подготовлены формулярные справочники ЛС для войскового и госпитального звеньев медицинской службы, а в 2015 г. фармакотерапевтический справочник ЛС, используемых для лечения основных заболеваний в войсковом звене медицинской службы. В 2018–2019 гг. указанные справочники актуализируются. В настоящее время, с учетом появившихся вызовов и угроз, связанных в том числе и с новой коронавирусной инфекцией, в ВМА продолжаются масштабные

исследования по повышению эффективности мероприятий по обеспечению МИ войск (сил).

С начала 2000-х гг. ученые и сотрудники ВМА в творческом союзе со специалистами предприятий отечественной промышленности в соответствии с государственной программой вооружения и государственным оборонным заказом обосновывают концептуальные подходы к формированию отвечающей современному облику ВС РФ системы комплектно-табельного оснащения (КТО), на основе передовых технологий и конструкторских решений создают новые аптечки, сумки медицинские, комплекты МИ, наборы и укладки медицинские, медицинское оборудование, подвижную и специальную медицинскую технику.

Разработанные аптечки, сумки медицинские, комплекты МИ, наборы и укладки медицинские приняты на снабжение ВС РФ (2010, 2011) и включены в нормы снабжения МИ соединений, воинских частей и ВМО на мирное и военное время. Сборник их описей утвержден начальником ГВМУ (2011, 2015, 2021). Крайне важно, что в ходе указанных работ удалось не только существенно обновить номенклатуру МИ, но и сконструировать принципиально новые средства упаковки аптечек и сумок медицинских, комплектов МИ, наборов и упаковок медицинских. Так, для аптечек первой помощи, сумок медицинских стали использоваться оригинальные чехлы, адаптированные к современной боевой индивидуальной экипировке военнослужащих. Для функциональных комплектов МИ сконструированы сборно-разборные ящики медицинские укладочные из полимерных материалов с возможностью трансформации в полевую медицинскую мебель.

С учетом значимости инфузионной терапии при оказании медицинской помощи раненым и пострадавшим, используя ранее наработанный научно-технический задел, учеными и сотрудниками ВМА обосновывается инновационная технология инъекционных растворов, а также создается установка для их изготовления (принята на снабжение ВС РФ (2011), входит в состав комплекта МИ аптека-инъекционная). В рамках этой же проблематики разрабатывается аквадистиллятор с закрытым контуром охлаждения (принят на снабжение ВС РФ (2011), входит в состав комплекта МИ аптека-ассистентская. Использование указанных технических средств позволяет решать практически все проблемные вопросы по изготовлению инъекционных растворов в военных аптеках в стационарных и полевых условиях.

Для достижения своевременности, полноты, достоверности и точности учета МИ при непосредственном участии ученых и сотрудников ВМА были созданы программно-аппаратный комплекс (включен в состав комплекта МИ бланки и книги медицинского учета и отчетности (войсковой)) и специализированное программное обеспечение «Учет МИ воинской части (соединения)».

Для решения проблемы обеспечения медицинским кислородом в ходе выполнения задач медицинской службой при выполнении боевых, учебно-боевых и специальных задач учеными и сотрудниками ВМА была создана мобильная установка для получения, накопления (хранения), доставки и распределения медицинского кислорода — МУПК-КБА-93 (принята на снабжение ВС РФ (2021)). В 2020 г. она положительно зарекомендовала себя в Республике Тыва при оказании медицинской помощи в ходе борьбы с новой коронавирусной инфекцией. В результате прорывных инициативных исследований, выполнявшихся на кафедре фармации ВМА (Ю.В. Мирошниченко, Р.А. Еникеева и др.), 29 января 2021 г. ЛС «Кислород медицинский, 93%», получаемое из воздуха методом короткоциклового безнагревной адсорбции, было зарегистрировано Минздравом России. 29 апреля 2021 г. на 83-м заседании Совета Минздрава России по Государственной фармакопее была рассмотрена и одобрена соответствующая фармакопейная статья (авторы — Ю.В. Мирошниченко и Р.А. Еникеева), а 20 октября 2021 г. ей присвоен уникальный номер — ФС 2.2.0037.21. На 2021–2022 гг. спланированы поставки МУПК-КБА-93 в войска (в том числе и в ВМА).

Анализ медицинского обеспечения боевых служб кораблей и судов ВМФ, в том числе в дальней морской зоне и при выполнении специальных задач, показал, что повышение его эффективности невозможно без современного медицинского оснащения. Исходя из этого, в ходе выполнявшейся при военно-научном сопровождении академии ОКР впервые с начала 1960-х гг. были разработаны комплекты медицинского имущества для кораблей и судов ВМФ, а также современные средства транспортировки и эвакуации раненых и пострадавших. В настоящее время завершаются процедуры их принятия на снабжение ВС РФ. В ближайшей перспективе эти образцы МИ будут поставляться не только на строящиеся корабли и суда, но и на корабли и суда, находящиеся в боевом составе ВМФ.

Результаты масштабной работы по созданию современного КТО, передовых образцов медицинского оборудования, подвижной и специальной медицинской техники получали высокую оценку Министра обороны РФ и Российской академии наук (2019).

Успехи в модернизации системы медицинского снабжения войск (сил) и укреплении ее материально-технической основы на рубеже XX–XXI вв. во многом стали возможны благодаря создаваемому в ходе выполнения диссертационных исследований научному заделу. Совершенствованию ЛО населения путем обоснования его региональных моделей была посвящена докторская диссертация М.М. Саповского (2000). В докторской диссертации И.А. Наркевича (2001) разработаны научные подходы к нормированию МИ и прогнозированию потребности в нем в современных социально-экономических условиях. Докторская диссертация А.В. Рудаковой

(2004) была нацелена на выработку механизмов повышения эффективности ЛО в военном здравоохранении на основе формулярной системы, принципов доказательной медицины и фармакотерапии. Теоретические и методологические основы хранения КТО, а также направления использования выявленных закономерностей в деятельности подразделений и учреждений медицинского снабжения были раскрыты в докторской диссертации В.Г. Храмова (2005). В целях кардинального улучшения обеспеченности ВМО инфузионными растворами и, соответственно, повышения эффективности инфузионной терапии С.А. Бунин в докторской диссертации (2012) разработал методологию создания технологического оборудования для изготовления инфузионных растворов. Свою докторскую диссертацию Р.А. Голубенко (2015) посвятил выработке концепции совершенствования ЛО в военном здравоохранении. Подходы оптимизации учета МИ в ВМО обосновал Н.Н. Перевозчиков (2000). Совершенствованию процессов обеспечения медицинскими изделиями и ЛС соединений, воинских частей и ВМО посвящены исследования А.Р. Нагибовича (2001), В.Н. Кононова (2001), В.И. Власова (2003), В.А. Моргунова (2004), В.А. Марковой (2007), Р.А. Голубенко (2007), А.Б. Перфильева (2008), В.С. Гайнова (2012), М.В. Рыжикова (2012), Н.Л. Костенко (2014), И.В. Ключковой (2016), М.П. Щерба (2017). Предложения по оптимизации нормирования МИ в мирное и военное время обоснованы С.А. Буниным (2001), Л.А. Буниной (2008), А.В. Тихоновым (2013), А.В. Меркуловым (2015), И.А. Лихогра (2019). Результаты исследований фармацевтических субстанций химического и растительного происхождения отражены в исследованиях В.Н. Жданова (1999), В.Н. Косолапова (2003), Н.Н. Гайдамович (2005), С.В. Пушкарского (2006), О.З. Мустаева (2006) и др. Вопросы оптимизации КТО рассмотрены А.В. Ступниковым (2012) и Е.О. Родионовым (2016). Экспериментально-теоретическое обоснование современной технологии получения и перспективных методов стандартизации кислорода медицинского в полевых условиях проведено Е.М. Кассу (2020).

Для повышения качества управления системой медицинского снабжения войск (сил) в 2000 г. в ВМА начинается обучение военных провизоров в ординатуре. В 2015 г. с учетом накопленного опыта и в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта высшего образования 33.08.02 «Управление и экономика фармации» этот вид подготовки интегрируется в единый государственный образовательный контур, а завершившим обучение присваивается квалификация «провизор-менеджер». В целях комплектования органов военного управления специалистами с высшей оперативно-тактической подготовкой на факультете руководящего медицинского состава ВМА с 2012 г. начинается обучение офицеров-провизоров с присуждением квалификации (степени) «магистр». Многие военные провизоры — выпускники ординатуры

и магистратуры ВМА, окончившие обучение с золотой медалью, удостоивались чести быть принятыми в Кремле Верховным Главнокомандующим ВС РФ — Президентом РФ В.В. Путиным.

С 2010 г. для улучшения доступности, повышения эффективности профессионального усовершенствования, а также сокращения отрыва медицинских и фармацевтических работников от должностных обязанностей ППС кафедры ВМСИФ с 2010 г. ежегодно проводит обучение на базе ВМО, расположенных во всех уголках страны по наиболее востребованным учебным программам («Организация работы с наркотическими средствами и психотропными веществами», «Организация работы с новыми образцами КТО», «Основы национальной лекарственной политики и ее роль в системе безопасности России» и др.). Благодаря этому каждый год повышают квалификацию свыше 300 медицинских и фармацевтических работников МО РФ, что особенно актуально в условиях борьбы с распространением новой коронавирусной инфекции. Кроме того, реализована возможность формирования образовательной траектории фармацевтических работников на образовательном портале Минздрава России.

Реформирование системы военного образования в начале 2000-х гг., прекращение подготовки военных фармацевтических кадров по программам специалитета из-за расформирования Томского военно-медицинского института (2010) неизбежно привели к их дефициту, что особенно негативно отразилось на войсковом звене медицинской службы. Для исправления кадровой ситуации Министром обороны генералом армии С.К. Шойгу принимается решение с 2013 г. начать подготовку курсантов и слушателей по специальности 33.05.01 «Фармация». Для реализации поставленной задачи в ВМА в кратчайшие сроки формируется необходимая учебная и материальная база. Исходя из задач, стоящих перед ВМА в области подготовки фармацевтических кадров, ее ученые и сотрудники активно участвуют в работе федерального учебно-методического объединения в системе высшего образования по укрупненным группам специальностей и направлений подготовки 33.00.00 «Фармация». В 2020 г. ВМА вошла в химико-фармацевтический научно-образовательный медицинский кластер, образованный ведущими учебными, медицинскими, научными и производственными организациями России и Евразийского экономического сообщества.

Новым витком развития подготовки фармацевтических кадров для ВС РФ явилась реорганизация кафедры ВМСИФ в кафедру организации обеспечения МИ войск (сил) (2018) и формирование кафедры фармации (2019). На кафедрах ведут педагогическую и научную деятельность 5 докторов и более 20 кандидатов наук. В настоящее время на кафедрах проходят подготовку студенты, курсанты, слушатели магистратуры и ординатуры,

осуществляется подготовка адъюнктов и аспирантов и профессиональная переподготовки и усовершенствование медицинских и фармацевтических работников. Проводятся научные исследования в интересах военного и гражданского здравоохранения.

Результаты деятельности академической фармацевтической научной школы высоко оцениваются высшим политическим руководством страны, Министром обороны, начальником ГВМУ, командованием ВМА, а также научно-педагогическими коллективами, профессиональными ассоциациями и общественными организациями России. Так, в 2012 г. за цикл работ по созданию современных образцов КТО коллектив авторов (Ю.В. Мирошникенко, В.Н. Кононов, Р.А. Голубенко и др.) был отмечен 2-й премией Министра обороны. В 2020 г. авторский коллектив в составе Ю.В. Мирошникенко, С.А. Бунина, А.Б. Горячева и Р.А. Голубенко, подготовивший монографию «Лекарственное обеспечение в военном здравоохранении России: методология и практика» был награжден 3-й премией Министра обороны и знаком отличия «За лучшую научную работу». Дипломами Фонда развития отечественного образования в номинации «Лучшая научная книга» были отмечены следующие издания: «Модернизация системы медицинского снабжения войск (сил)» (А.Б. Горячев, Ю.В. Мирошникенко, С.А. Бунин, 2010), «КТО войскового звена медицинской службы ВС РФ» (Ю.В. Мирошникенко, С.А. Бунин, В.Н. Кононов, 2013), «Лекарственное обеспечение в военном здравоохранении России: методология и практика» (Ю.В. Мирошникенко, С.А. Бунин, А.Б. Горячев, Р.А. Голубенко, 2016). За активную работу по теоретическому обоснованию XIII и XIV изданий Государственной фармакопеи благодарностями Министра здравоохранения поощрялся Ю.В. Мирошникенко (2016, 2019). Благодаря творческой инициативе и активной жизненной позиции ППС кафедр фармацевтического профиля их коллективы традиционно признаются лучшими по уровню научной деятельности среди теоретических подразделений ВМА. Также в число лучших секций «Военно-научного общества курсантов и слушателей» входит и секция, в которой занимаются курсанты, слушатели и студенты, обучающиеся по специальности «Фармация».

Фармацевтическая научная школа академии осуществляет творческое сотрудничество с ведущими научными школами России, в частности со школой выдающегося ученого, лауреата Нобелевской премии, академика, почетного доктора ВМА Ж.И. Алферова.

В настоящее время в ВМА в интересах отечественного здравоохранения продолжают или планируются в ближайшей перспективе прорывные исследования, в том числе в рамках национальных проектов, по различным научным фармацевтическим специальностям. Это, в первую очередь:

- создание прорывных технологий получения и контроля качества ЛС;

- автоматизация и цифровизация процессов управления ресурсами МИ;
- разработка современных образцов КТО для различных видов и родов войск;
- создание подвижной лаборатории для изготовления инфузионных растворов, а также прорывных технологий и инновационного оборудования для получения воды очищенной и воды для инъекций в полевых условиях;
- разработка инновационных технологий доставки МИ с помощью беспилотных летательных аппаратов, позволяющих выработать новые алгоритмы и принципы организации функционирования системы медицинского снабжения войск (сил).

Для улучшения подготовки военных фармацевтических кадров ведется поиск и поэтапно внедряются в учебный процесс передовые образовательные технологии. Проводится работа по повышению мотивации профессионального развития фармацевтических работников

МО РФ и их гармоничная интеграция в систему непрерывного профессионального развития, периодической аккредитации и аттестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении более чем двух столетий благодаря усилиям специалистов фармацевтического профиля, неизменными жизненными принципами которых остаются верность Отчизне, профессионализм, целеустремленность и самоотдача, в ВМА создана научная школа, ведется подготовка кадров, способных организовывать обеспечение МИ войск (сил) на разных уровнях военного здравоохранения. Выполняемые в ВМА фундаментальные и прикладные исследования в интересах фармацевтической отрасли России и системы медицинского снабжения войск (сил) уже внесли и продолжают вносить весомый вклад в отечественное здравоохранение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хвещук П.Ф. Первая высшая фармацевтическая школа в России. Санкт-Петербург: ВМА, 1998. 47 с.
2. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Умаров С.З., и др. Вклад Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии в развитие фармации и системы медицинского снабжения (к 215 годовщине образования Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 4. С. 247–251.
3. Нагибович А.Р. Очерки истории российской военной фармации и медицинского снабжения войск в войнах России и СССР. Санкт-Петербург: Фарос плюс, 2002. 182 с.
4. Ильин Л.Ф., Калашников В.П. Курсы усовершенствования фармацевтов при Военно-медицинской академии // Вестник фармации. 1929. № 4. С. 44–48.
5. Эльясевич Е.Г. К 140-летию со дня рождения Л.Ф. Ильина – автора первого в Российской империи обширного и оригинального исследования о таблетках // Вестник фармации. 2010. № 4. С. 80–83.
6. Поляков Н.Г. Снабжение русской армии медицинским имуществом в войны 1904–1905 и 1914–1917 гг. // Военно-медицинский журнал. 1942. № 4–5. С. 91–93.
7. Будко А.А. Медицинское снабжение и военная фармация Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. Санкт-Петербург: Фарос плюс, 2001. 124 с.
8. Лапин В.П. Военная фармация в годы Великой Отечественной войны // Фармация. 1990. № 5. С. 78–82.
9. Мирошниченко Ю.В., Горячев А.Б., Бунин С.А. Опыт организации обеспечения медицинским имуществом войск Красной армии в годы Великой Отечественной войны // Военно-медицинский журнал. 2010. № 6. С. 66–72.
10. Смирнов Е.И. Война и военная медицина (1939–1945 гг.). 2-е издание. Москва: Медицина, 1979. 524 с.
11. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., Перфильев А.Б. Подготовка фармацевтических кадров для армии и флота России: история и современное состояние // Военно-медицинский журнал. 2021. № 8. С. 79–87. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_8_79

REFERENCES

1. Hveshuk PF. Pervaja vysshaja farmacevticheskaja shkola v Rossii. Saint Petersburg: Izdatel'stvo voyenno-meditsinskoy akademii; 1998. 47 p. (In Russ.).
2. Miroshnichenko JuV, Bunin SA, Umarov SZ, et al. Contribution of Military medical (Medical-Surgical) Academy to development of pharmacy and medical supply system (to the 215th anniversary of founding of Military medical academy named after SM. Kirov) *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(4):247–251. (In Russ.).
3. Nagibovich AR. Ocherki istorii rossiiskoi voennoi farmatsii i meditsinskogo snabzheniya voisk v voynakh Rossii i SSSR. Saint Petersburg: Faros plyus; 2002. 182 p. (In Russ.).
4. Il'in LF, Kalashnikov VP, Kursy usovershenstvovaniya farmatsevtov pri Voenno-meditsinskoi akademii. *Vestnik farmacii*. 1929;(4):44–48. (In Russ.).
5. Ehl'yashevich EG. K 140-letiyu so dnya rozhdeniya L.F. Il'ina – avtora pervogo v Rossiiskoi Imperii obshirnogo i original'nogo issledovaniya o tabletkakh. *Vestnik farmacii*. 2010;(4):80–83. (In Russ.).

6. Polyakov NG. Snabzhenie russkoi armii meditsinskim imushchestvom v voyny 1904–1905 i 1914–1917 gg. *Military Medical Journal*. 1942;(4–5):91–93. (In Russ.).
7. Budko AA. *Medicinskoe snabzhenie i voennaya farmaciya Velikoi Otechestvennoi voini 1941–1945 gg.* Saint Petersburg: Faros plyus; 2001. 124 p. (In Russ.).
8. Lapin VP. Voennaya farmaciya v gody Velikoi Otechestvennoi voini. *Pharmaciya*. 1990;(5):78–82. (In Russ.).
9. Miroshnichenko JuV, Goryachev AB, Bunin SA. Opyt organizatsii obespecheniya meditsinskim imushchestvom voisk Krasnoi armii

v gody Velikoi Otechestvennoi voiny. *Military Medical Journal*. 2010;(6):66–72. (In Russ.).

10. Smirnov EI. Voina i voennaya meditsina (1939–1945 gg.). 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1979. 524. (In Russ.).

11. Miroshnichenko JuV, Bunin SA, Kononov VN, Perfilov AB. Pharmaceutical training for the russian army and navy: history and current state. *Military Medical Journal*. 2021;(8):79–87. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050_2021_342_8_79

ОБ АВТОРАХ

***Александр Борисович Перфильев**, кандидат фармацевтических наук; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; SPIN-код: 6843-2803

Юрий Владимирович Мирошниченко, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: miryv61@gmail.com; SPIN-код: 9723-1148

Сергей Александрович Бунин, доктор фармацевтических наук, доцент; SPIN-код: 5263-9825

Владимир Николаевич Кононов, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: bobkvn@rambler.ru; SPIN-код: 4040-1120

Роман Александрович Голубенко, доктор фармацевтических наук; e-mail: pjtigra@inbox.ru; SPIN-код: 2361-2561

Римма Айратовна Еникеева, кандидат фармацевтических наук; e-mail: miryv61@gmail.com; SPIN-код: 4917-6516

Андрей Владимирович Меркулов, кандидат фармацевтических наук; e-mail: prowizzor@yandex.ru; SPIN-код: 1514-9910

Наталья Леонидовна Костенко, кандидат фармацевтических наук; e-mail: kostenkonl@jandex.ru; SPIN-код: 8559-7624

Мария Петровна Щерба, кандидат фармацевтических наук; e-mail: marya.scherba@yandex.ru; SPIN-код: 9840-4740

AUTHORS INFO

***Alexander B. Perfiliev**, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; SPIN code: 6843-2803

Yuri V. Miroshnichenko, doctor of pharmaceutical sciences, professor; e-mail: miryv61@gmail.com; SPIN code: 9723-1148

Sergei A. Bunin, doctor of pharmaceutical sciences, associate professor; SPIN code: 5263-9825

Vladimir N. Kononov, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: bobkvn@rambler.ru; SPIN code: 4040-1120

Roman A. Golubenko, doctor of pharmaceutical sciences; e-mail: pjtigra@inbox.ru; SPIN code: 2361-2561

Rimma A. Enikeeva, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: miryv61@gmail.com; SPIN code: 4917-6516

Andrey V. Merkulov, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: prowizzor@yandex.ru; SPIN code: 1514-9910

Natalya L. Kostenko, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: kostenkonl@jandex.ru; SPIN code: 8559-7624

Maria P. Shcherba, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: marya.scherba@yandex.ru; SPIN code: 9840-4740

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 378.124

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83072>

Хроника

РОЛЬ ПРОФЕССОРА И.А. САПОВА В РАЗВИТИИ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ ПОДВОДНОГО ПЛАВАНИЯ И АВАРИЙНО-СПАСАТЕЛЬНОГО ДЕЛА ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

Д.П. Зверев, Ю.М. Бобров, А.А. Мясников, А.Н. Андрусенко, А.Ю. Шитов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изложены исторические материалы о жизни и деятельности Ивана Акимовича Сапова — начальника кафедры физиологии подводного плавания и аварийно-спасательного дела Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, генерал-майора медицинской службы, доктора медицинских наук, профессора, главного физиолога Военно-морского флота, лауреата Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик, почетного члена физиологического общества имени И.М. Сеченова, почетного председателя научного общества баротерапевтов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, почетного доктора Военно-медицинской академии, почетного академика Российской академии естественных наук, выдающегося ученого в области военно-морской медицины. И.А. Сапов создал научную школу, основными направлениями деятельности которой были развитие гипербарической физиологии и водолазной медицины, физиологии труда военно-морских специалистов и обитаемости кораблей Военно-морского флота, методов баротерапии и медицинского обеспечения аварийно-спасательных работ на море. Описана многосторонняя деятельность И.А. Сапова в качестве начальника кафедры физиологии подводного плавания и аварийно-спасательного дела Военно-медицинской Академии имени С.М. Кирова, позволившая совершенствовать учебно-воспитательную, методическую и научно-исследовательскую работу на кафедре в интересах Военно-морского флота. Отражена работа, проводимая по заданию академии наук и Совета Министров Союза Советских Социалистических Республик, по планированию и координации научных исследований в стране по актуальным проблемам гипербарической физиологии и водолазной медицины, освоения и использования Мирового океана, адаптации человека к Антарктиде, по медицинскому обеспечению походов кораблей и совершенствования оказания квалифицированной медицинской помощи водолазному составу и плавсоставу как в обычных условиях, так и при проведении поисково-спасательных работ в море.

Ключевые слова: И.А. Сапов; военно-морская медицина; гипербарическая физиология; водолазная медицина; баротерапия; физиология труда военно-морских специалистов; медицинское обеспечение аварийно-спасательных работ в море.

Как цитировать:

Зверев Д.П., Бобров Ю.М., Мясников А.А., Андрусенко А.Н., Шитов А.Ю. Роль профессора И.А. Сапова в развитии кафедры физиологии подводного плавания и аварийно-спасательного дела Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 313–322. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83072>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83072>
Chronicle

THE ROLE OF PROFESSOR I.A. SAPOV IN THE DEVELOPMENT OF THE DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY OF DIVING AND RESCUE AFFAIRS OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.M. KIROV

D.P. Zverev, Yu.M. Bobrov, A.A. Myasnikov, A.N. Andrusenko, A.Yu. Shitov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Historical materials about the life and work of Ivan Akimovich Sapov, head of the Department of Physiology of Diving and Rescue Affairs of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Major General of the Medical Service, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physiologist of the Navy, Laureate of the Union of Soviet Socialist Republics State Prize, Honorary Member of the Physiological Society named after I.M. Sechenov, Honorary Chairman of the Scientific Society of Barotherapists of St. Petersburg and the Leningrad Region, Honorary Doctor of the Military Medical Academy, Honorary Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, and an outstanding scientist in the field of naval medicine. I.A. Sapov created a scientific school, of which the main areas of activity include the development of hyperbaric physiology and diving medicine, the physiology of labor of naval specialists and the habitability of ships of the Navy, methods of barotherapy, and medical support for emergency rescue operations at sea. The multifaceted activities of I.A. Sapov as Head of the Department of Physiology of Diving and Rescue of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, improved the educational, methodological, and research work at the department in the interests of the Navy. The work that was conducted on the instructions of the Academy of Sciences and the Council of Ministers of the Union of Soviet Socialist Republics in planning and coordinating scientific research in the country on topical problems of hyperbaric physiology and diving medicine, the development and use of the World Ocean, the human adaptation to Antarctica, the medical support of ship trips, and the improvement of providing qualified medical assistance to diving personnel and seafarers both under normal conditions and during search and rescue operations at sea.

Keywords: I.A. Sapov; naval medicine; hyperbaric physiology; diving medicine; barotherapy; labor physiology of naval specialists; medical support for rescue operations at sea.

To cite this article:

Zverev DP, Bobrov YuM, Myasnikov AA, Andrusenko AN, Shitov AYu. The role of professor i.A. Sapov in the development of the department of physiology of diving and rescue affairs of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):313–322. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83072>

Иван Акимович Сапов — видный ученый в области военно-морской медицины, водолазной физиологии и медицины, баротерапии, физиологии военно-морского труда и обитаемости кораблей флота, родился 7 июля 1921 года в многодетной семье крестьянина-рыбака, в деревне Гончинская Вытегорского района Вологодской области, расположенной на берегу Онежского озера [1].

Он прошел большой, трудный и славный путь от курсанта Кронштадтского военно-морского медицинского училища до генерал-майора медицинской службы (1976), доктора медицинских наук (1963), профессора (1966), главного физиолога Военно-морского флота (ВМФ) (1967–1988), лауреата Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик (СССР) (1972), почетного члена физиологического общества имени И.М. Сеченова (1996), почетного председателя научного общества баротерапевтов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (1993), почетного доктора Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) (1998), почетного академика Российской академии естественных наук (2001).

С 1967 по 1988 г. И.А. Сапов был начальником кафедры физиологии подводного плавания и аварийно-спасательного дела ВМА. Приказ о назначении на эту должность ему объявил в Индийском океане командир Экваториальной экспедиции особого назначения, в которой Сапов И.А. был руководителем научной медицинской группы. К этому времени Иван Акимович уже был одним из ведущих специалистов по обитаемости кораблей флота. Он имел семилетний опыт медицинского обеспечения учебно-боевой подготовки плавсостава в походах, в течение девяти лет планировал и проводил научные исследования по обитаемости в интересах медицинской службы флота. В течение 10 лет занимался преподавательской деятельностью под руководством корифеев отечественной физиологии — академиков и член-корреспондентов Академии наук (АН) и Академии медицинских наук (АМН) СССР профессоров К.М. Быкова, В.Н. Черниговского, А.В. Лебединского и И.Т. Курцина на кафедрах специальной и нормальной физиологии Военно-морской медицинской академии и ВМА.

Учебная работа по подготовке специалистов для медицинской службы ВМФ и их усовершенствованию является основным видом деятельности профессорско-преподавательского состава кафедр высшего учебного медицинского заведения. Поэтому повышению эффективности учебного процесса на кафедре всегда уделялось постоянное внимание. Под руководством И.А. Сапова учебно-воспитательная работа стала более разнонаправленной по своему предназначению, более интенсивной по объему и более эффективной по содержанию и результатам.

Традиционно обучение на кафедре было направлено на подготовку отечественных военно-морских врачей,



их усовершенствование по физиологии подводного плавания, а также на обучение специалистов медицинской службы флотов иностранных государств. И.А. Сапов обосновал необходимость создания новых циклов повышения квалификации по физиологии военно-морского труда («Психофизиология ВМФ»), профессиональной переподготовки и повышения квалификации по «Физиологии подводного плавания и аварийно-спасательного дела» и «Оксигенобаротерапии». Благодаря его настойчивости на кафедре с 1983 г. была возобновлена двухгодичная подготовка руководящего состава медицинской службы по программе «Специальная физиология ВМФ», а затем «Медицинское обеспечение сил флота — физиология подводного плавания». В эти же годы на кафедре проводилось повышение квалификации гражданских специалистов на циклах «Водолазная физиология и медицина» (врачи Добровольного общества содействию армии, авиации и флоту, Метростроя, Спецтоннельстроя, Морнефтегаза и сотрудники Института медико-биологических проблем) и «Оксигенобаротерапия» (врачи лечебных учреждений Министерства здравоохранения и специалисты Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей). Кроме того, на кафедре проводилось обучение слушателей по смежным дисциплинам: организация и тактика медицинской службы флота, военно-морской и радиационной гигиены и др. Проведение этих циклов привело к увеличению годовой учебной нагрузки с 3–4 тысяч до 7–8 тысяч учебных часов, что потребовало увеличения штатной численности преподавательского состава кафедры. В учебные программы и тематические планы вводятся новые темы по современным образцам водолазного и спасательного снаряжения, по физиологическому и лечебному действию кислорода при повышенном давлении, а также групповое упражнение по самостоятельному спасению подводников при аварийных ситуациях.

С момента образования кафедры одним из недостатков в организации учебного процесса было отсутствие в достаточном количестве учебно-методической литературы для самостоятельной подготовки курсантов и слушателей. Для его устранения под редакцией и при непосредственном участии Сапова И.А. в 1972 г. издается учебник «Физиология подводного плавания и аварийно-спасательного дела» [2]. К разделам учебника, изданного в 1956 г., добавлен материал по физиологии военно-морского труда. В 1977 г. под редакцией Ивана Акимовича издается «Руководство к практическим занятиям по физиологии подводного плавания» [3], которое до настоящего времени не потеряло своей актуальности. Второе, переработанное и дополненное, издание учебника выходит в 1986 г. [4], в котором нашли отражение изменения в организации и проведении медицинского обеспечения водолазных спусков на разные глубины, поисково-спасательных работ на море и медицинского обеспечения походов кораблей на боевую службу.

В этот период под редакцией и при участии И.А. Сапова издаются четыре монографии: «Состояние функций организма и работоспособность моряков» [5], «Медицинская помощь при утоплении и профессиональных заболеваниях водолазов» [6], «Неспецифические механизмы адаптации человека» [7], «Физиология и патология подводных погружений и меры безопасности на воде» [8]), посвященные актуальным проблемам водолазной физиологии и медицины, физиологии военно-морского труда. Из восьми лекций, подготовленных сотрудниками кафедры для слушателей факультета руководящего состава медицинской службы Вооруженных сил, две — «Физиологическое обеспечение походов кораблей ВМФ» (1979) [9] и «Гипербаротерапия» (1982) [10] — написаны И.А. Саповым.

Большое внимание на кафедре уделялось научно-практической работе курсантов и слушателей: отводится специальное время для выполнения отчетной научно-практической работы и подготовки реферата по одной из тем курса обучения. Под руководством преподавательского состава курсанты и слушатели факультета подготовки врачей для ВМФ активно работали в кафедральном кружке военно-научного общества, который неоднократно награждался почетными грамотами за призовые места в академическом конкурсе. При кружке кафедры функционировал клуб «Акванавт», курсанты-акванавти которого регулярно спускались под воду в озерах под Ленинградом. В 1975–1976 гг. они успешно обеспечили работу акванавтов при их многосуточном пребывании на глубинах 15–30 м по программе «Черномор».

Мероприятия по совершенствованию учебного процесса на кафедре оказали положительное влияние на качество и эффективность профессиональной подготовки обучающихся: 52 офицера, закончившие факультет руководящего состава, успешно справлялись

со своими новыми функциональными обязанностями флагманских врачей соединений кораблей, а затем и на вышестоящих должностях — заместитель начальника медицинской службы ВМФ (1), старший врач-физиолог ВМФ (1), начальник медицинской службы флота (3) и его заместитель (4), начальник факультета академии (2), начальник кафедры медицинского института и цикла центров подготовки (4), начальники отделов и лабораторий Научно-исследовательского института (НИИ) ВМФ (5). Восемь выпускников факультета стали кандидатами медицинских наук, а двое из них защитили докторские диссертации.

В 70–80-х гг. прошлого столетия научно-исследовательская работа на кафедре под руководством И.А. Сапова проводилась по трем основным направлениям — гипербарической физиологии и водолазной медицине, организации и медицинскому обеспечению аварийно-спасательных работ, физиологии труда военно-морских специалистов. В области водолазной физиологии продолжалось изучение действия факторов повышенного давления газовой и водной сред на функции организма — клеточный состав белой крови и ее фагоцитарную активность, функции гематоэнцефалического барьера и свертывающую систему крови, функции почек и гормонально-ферментативный статус, обменные процессы и иммунобиологическую резистентность. Результаты этих исследований были использованы при разработке основных положений профессионального медицинского отбора водолазов.

Продолжалось исследование закономерностей насыщения и насыщения тканей организма индифферентными газами при дыхании воздухом и искусственными газовыми смесями, что позволило рационализировать расчет рабочих режимов декомпрессии и повысить их безопасность. Исследовались патогенетические механизмы развития декомпрессионной болезни и ее донозологическая диагностика путем определения газовых пузырьков в кровеносном русле с помощью ультразвуковой локализации, импедансометрии и контактной биомикроскопии [11]. Разработаны новые режимы лечебной рекомпрессии при декомпрессионной болезни и баротравме легких, которые после проверки их эффективности на кафедре и флотах были введены в практику медицинского обеспечения водолазных спусков [12]. Эти же режимы оказались эффективными и при лечении газовой эмболии хирургического и травматического происхождения.

Проводились исследования по определению возможности профилактики и лечения токсического действия высоких парциальных давлений кислорода с помощью фармакологических препаратов [13]. Обосновано выделение в самостоятельный вид специфической патологии водолазов барогипертензионного синдрома [12, 14]. Определены причины и механизмы его развития, клинические формы, меры профилактики и лечения.

В конце 60-х годов XX столетия командование ВМФ поставило перед медицинской службой флота задачу сохранения здоровья и боеспособности корабельных специалистов, и в первую очередь подводников, при несении боевой службы в различных районах Мирового океана. Эта работа проводилась под руководством главного физиолога ВМФ в течение 15 лет. В ее выполнении принимали участие профессорско-преподавательский состав кафедры, сотрудники НИИ ВМФ, специалисты лабораторий подводного плавания и военно-морские врачи. Научные исследования проводились по следующим направлениям: влияние длительных походов на здоровье и функции организма корабельных специалистов, определение динамики работоспособности плавсостава при несении боевой службы в море и обоснование мероприятий по сохранению здоровья и военно-профессиональной работоспособности экипажей кораблей в плавании.

На основании исследования особенностей профессиональной деятельности плавсостава в походах были установлены закономерности приспособления корабельных специалистов к условиям плавания, определена длительность стадий адаптации и предложены мероприятия по ускорению развития адекватных приспособительных реакций.

Динамика работоспособности плавсостава в походах исследовалась с помощью ее прямых и косвенных показателей. Определены стадии работоспособности и их ориентировочная продолжительность. Предложены методические подходы к качественному и количественному способам оценки изменений работоспособности корабельных специалистов в плавании, обоснованы критерии оценки степени развивающегося утомления. Разработаны принципы организации медицинского контроля за динамикой работоспособности экипажей кораблей в походах на боевой службе [15].

Обоснован комплекс мероприятий по сохранению, повышению и восстановлению профессиональной работоспособности корабельных специалистов на различных этапах несения боевой службы и в различных условиях плавания. Сотрудники кафедры внесли значительный вклад в разработку и проверку эффективности таких мероприятий, как профилактический отдых, рациональный режим труда и отдыха подводников в походе, дозированная физическая нагрузка на разных этапах плавания и формы ее проведения, гипербарическая оксигенация, воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) импульсным электрическим током низкой и высокой частоты, фармакологическая коррекция. Эти мероприятия были введены в практику руководящими документами: «Методические рекомендации по психофармакологической коррекции состояний боеспособности личного состава ВС СССР» (1987), «Руководство по фармакологической коррекции боеспособности (работоспособности) личного состава ВС СССР» (1989). И.А. Сапов предложил

выделить комплекс этих мер в особую форму медицинского обеспечения походов кораблей ВМФ — физиологические мероприятия, наряду с санитарно-гигиеническими и противоэпидемическими мероприятиями. Однако это предложение не получило должной поддержки со стороны медицинской службы и командования ВМФ, и только сейчас проведение этих мероприятий регламентируется руководящими документами как составная часть психофизиологической коррекции функционального состояния организма военнослужащих и их медико-психологической реабилитации [16].

В начале 1970-х годов И.А. Сапов обосновал необходимость нового направления научной работы кафедры — физиологические основы лечебного применения кислорода под повышенным давлением. На основании совместных исследований со специалистами клинических подразделений были выявлены основные лечебные эффекты оксигенотерапии (ОБТ) — антигипоксический, энергетический, микроциркуляторный, иммунореактивный, регенерационный, детоксикационный, бактерицидный, бактериостатический и др. Определены показания и противопоказания к ее назначению. Лечение стационарных больных из клиник академии позволило выделить те виды патологии, для которых ОБТ является методом выбора, а для других она позволяет существенно повысить эффективность традиционных лечебных мероприятий. Доказан приоритет сотрудников академии в использовании ОБТ при лечении облитерирующего эндартериита, рассеянного склероза, нейродистонии с очагами хронической инфекции, миопической болезни. Были обоснованы подходы к выбору оптимальных величин парциального давления кислорода, продолжительности сеансов и их количества на курс лечения в зависимости от вида патологии. Результаты этих исследований были использованы при подготовке руководящих документов по применению ОБТ на кораблях флота при поражении личного состава оксидом углерода при пожарах [17, 18].

Во время лечебного применения кислорода под повышенным давлением у больных было выявлено его благоприятное действие на военно-профессиональную работоспособность. Это послужило основанием для выделения этого действия на здоровых людей в самостоятельное направление — гипербарическую оксигенацию (ГБО). В исследованиях на пловцах, штангистах, ватерполистах, бегунах на средние дистанции, борцах и др. были определены оптимальные величины парциального давления кислорода и длительность курсового воздействия для коррекции физической работоспособности в различные стадии тренировочного процесса и во время проведения соревнований [19]. В преддверии Олимпийских игр в Москве И.А. Саповым с сотрудниками кафедры были подготовлены и изданы «Методические рекомендации по повышению и восстановлению работоспособности спортсменов» (1980).

Одним из традиционных направлений научной работы кафедры является исследование физиологических основ спасения личного состава из аварийных подводных лодок. Без знания о происходящих в организме сдвигах в условиях гипербарического воздействия и причинах развития специфических заболеваний водолазов невозможно ответить на вопрос, каковы состояние здоровья корабельных специалистов и их функциональные возможности для осуществления спасения самостоятельно или с помощью сил и средств поисково-спасательной службы, сухим или мокрым способом. Поэтому все диссертационные работы по тем или иным проблемам гипербарической физиологии и водолазной медицины, выполненные в период с 1967 по 1988 г., являлись исследованиями, посвященными физиологическим основам спасения личного состава аварийных кораблей. Экстремальные условия жизнедеятельности плавсостава в аварийных отсеках, несомненно, оказывают влияние на закономерности насыщения и насыщения тканей организма индифферентными газами. Без знания этих особенностей сатурации и десатурации невозможно рассчитать безопасные режимы декомпрессии для спасения личного состава аварийных подводных лодок. Материалы этих исследований были положены в основу методики медицинской оценки обстановки в отсеках аварийной подводной лодки (1967), которая постоянно совершенствовалась по мере приобретения опыта медицинского обеспечения спасения личного состава затонувших подводных лодок: 1981 г. — бухта Золотой Рог, Владивосток; 1983 г. — Авачинский залив, Петропавловск-Камчатский. На основании личного опыта И.А. Сапова по оказанию квалифицированной медицинской помощи спасенным подводникам при развитии специфической водолазной патологии на кафедре были проведены специальные исследования по влиянию длительного пребывания под повышенным давлением воздуха на развитие токсического действия кислорода и декомпрессионной болезни. Были предложены фармакологические препараты, ослабляющие токсическое действие воздуха под повышенным давлением. Выявлена необходимость в корректировке режимов декомпрессии подводников при свободном всплытии и выходе по буйрепу, а также в обосновании мероприятий по оптимизации условий длительного пребывания подводников в аварийных и смежных отсеках. Эти рекомендации были реализованы в справочнике по медицинскому обеспечению личного состава аварийной подводной лодки и правилам выхода из нее (1986).

За годы руководства кафедрой физиологии подводного плавания Саповым И.А. было выполнено 87 тем научно-исследовательских работ, результаты которых были использованы при подготовке 56 руководящих документов. Сотрудниками и внешними соискателями кафедры было успешно защищено 58 диссертационных

работ, в том числе 10 докторских. Поданы заявки и получены патенты на 27 изобретений.

Одним из важных направлений в деятельности профессорско-преподавательского состава кафедры являлось оказание квалифицированной медицинской помощи военно-морским и гражданским специалистам при развитии специфической водолазной патологии при выполнении работ под водой. Как правило, эта помощь оказывалась эпизодически во время дежурств барокамер кафедры по Ленинградской военно-морской базе. В 1970 г. кафедра заключила с «Метростроем» и «Спецтоннельстроем» договоры на оказание медицинской помощи рабочим этих организаций, у которых в силу разных причин достаточно часто развивалась декомпрессионная болезнь после работы под землей в условиях повышенного давления. Коллектив кафедры приобрел уникальный опыт лечения 235 случаев декомпрессионного заболевания. При этом были отработаны вопросы организации ее оказания с городскими лечебными учреждениями, а также проведена апробация использования разработанных на кафедре новых режимов лечебной рекомпрессии, которые впоследствии были введены в практику медицинского обеспечения подводных работ во флоте [12]. Кроме того, новые режимы показали высокую эффективность при лечении больных с аэрозмболией после операций на сердце с искусственным кровообращением (совместное исследование с кафедрой и клиникой сердечно-сосудистой хирургии).

Второе направление оказания квалифицированной медицинской помощи базируется на лечебном использовании высоких парциальных давлений кислорода. Во второй половине прошлого столетия было установлено благоприятное лечебное действие ОБТ при ишемической болезни и инфаркте миокарда (1954), при отравлении метгемоглобинообразователями (1958), при инсультах и посттравматических энцефалопатиях (1962–1966). В начале 70-х гг. XX в. И.А. Саповым было обосновано новое научное направление кафедры и в исследованиях было установлено, что лечебный эффект кислорода под повышенным давлением обусловлен не только его антигипоксическим действием, но и восстановлением микроциркуляторных нарушений, активацией иммунзащитных сил организма и обменных процессов. С 1973 г. ОБТ стала систематически применяться на кафедре для лечения стационарных и амбулаторных больных с кафедр военно-морской терапии и хирургии, челюстно-лицевой хирургии и травматологии, нервных болезней и болезней уха, горла и носа. С 1979 г. при кафедре функционирует нештатное отделение ОБТ, которое оснащается двумя лечебными барокамерами «ПДК-2», оборудованными автономными системами подачи кислорода больным, что позволило в 2–2,5 раза увеличить количество ежедневно проводимых лечебных сеансов. Специалистами кафедры систематически оказывалась методическая помощь гражданскому здравоохранению

Ленинграда при открытии отделений ОБТ при многопрофильных больницах и при создании городского центра оксигенобаротерапии.

Третье направление лечебной деятельности кафедры было связано с лечебным действием на ЦНС импульсного электрического тока высокой частоты (ВИЭТ). Под методическим руководством И.А. Сапова проводились исследования по обоснованию применения транскраниального ВИЭТ для коррекции функционального состояния организма, работоспособности и резервных возможностей спортсменов (1981) и корабельных специалистов (1983). Кроме того, было установлено, что в зависимости от параметров ВИЭТ на ЦНС (частоты и длительности импульсов, силы тока) развиваются анальгетический, транквилизационный и вегетозащитный эффекты. Совместная работа со специалистами кафедр военно-морской и госпитальной терапии, военно-морской хирургии, нервных болезней и болезней уха, горла и носа позволила определить перечень заболеваний, при которых воздействие ВИЭТ с помощью аппаратов «ЛЭНАР» и «БИЛЭНАР» повышает эффективность традиционных способов лечения, сокращает продолжительность пребывания в стационаре, уменьшает трудопотери и расход медикаментов. Приоритетность этих научных разработок защищена четырьмя патентами.

Совершенствование учебного процесса, увеличение объема научной и лечебной работы было бы невозможно без существенного улучшения материально-технического оснащения кафедры, чему Иван Акимович уделял постоянное внимание. На кафедре дополнительно устанавливаются барокамеры «ПДК-2», электрокомпрессор, фильтры для очистки воздуха высокого давления. Для удовлетворения возросших потребностей кафедры в воздухе высокого давления дополнительные баллоны размещаются в специальной пристройке к зданию кафедры. Для проведения сеансов ОБТ барокамеры оборудуются системами дыхания кислородом по полужамкнутому циклу. Растущая потребность в медицинском кислороде обеспечивается постоянной его подачей от газгольдеров кислородной станции с помощью специально построенного газопровода.

Для обеспечения учебного процесса кафедра оснащается современными образцами водолазного (СВУ-3, СВГ-200 и СВГ-300) и спасательного снаряжения (ССП, ПДУ-1, ИП-6). С целью отработки навыков по медицинскому контролю за качеством искусственных дыхательных газовых смесей на кафедру в достаточном количестве поступают газоанализаторы объемного типа (Холдена, ГХП-100), а также газоанализаторы по определению концентраций кислорода, диоксида углерода, вредных газообразных примесей. При проведении лекций и практических занятий широко используется различная проекционная аппаратура. Подготовка демонстрационного материала осуществляется с помощью фотоаппаратуры и кинокамер.

Для обеспечения научных исследований используются современная медицинская аппаратура: электрокардиограф, спиролит, физиограф, анализатор ферментативной активности, фотоосциллограф, телевизионный капилляроскоп, велоэргометр, «бегущая дорожка», прибор для регистрации ответных сенсомоторных реакций. Сотрудники кафедры принимают участие в испытании новых образцов приборов ультразвуковой локализации газовых пузырьков в кровеносном русле, аппарата для дыхания кислородом в корабельных условиях, аппаратов электроимпульсного низкочастотного и высокочастотного воздействия на ЦНС (электросон и «ЛЭНАР»), а также автоматизированной корабельной системы «Радон».

Успешное выполнение большого объема учебной работы, проведение научных исследований по актуальным проблемам гипербарической физиологии и водолазной медицины, а также физиологии военно-морского труда, оказание медицинской помощи при специфической патологии водолазов и психосоматическим больным из разных клиник академии было по силам только сплоченному коллективу единомышленников, специалистов с высоким уровнем профессиональной подготовки, добросовестно относящихся к выполнению своих функциональных обязанностей. Формированию такого профессорско-преподавательского коллектива И.А. Сапов уделял постоянное внимание. Этот коллектив всегда был «сплавом опыта и молодости», фундаментом которого были С.А. Артемьев, А.П. Мясников, В.К. Абросимов, И.С. Карев — преподаватели, принимавшие участие в образовании и становлении кафедры, имеющие опыт научно-педагогической деятельности более 20 лет. Преподаватели следующего поколения — Н.П. Марченко, И.П. Юнкин, В.Я. Назаркин, А.С. Солодков — имели опыт научной и педагогической работы 15–20 лет. Опытными преподавателями со стажем работы на кафедре более 10 лет стали Г.Л. Апанасенко, Ю.М. Бобров, В.С. Щеголев, А.П. Лотовин, Л.К. Волков, В.И. Кулешов, а молодыми преподавателями были А.И. Лупанов, В.А. Бухарин, В.С. Новиков, Г.В. Головяшкин и И.В. Левшин. С 1968 по 1988 г. на преподавательские должности были назначены 12 военно-морских врачей, из которых 9 офицеров закончили адъюнктуру, успешно защитив диссертационные работы.

На основании собственного опыта преподавательской деятельности под руководством профессоров К.М. Быкова, В.Н. Черниговского, А.В. Лебединского и И.Т. Курцина много времени и сил И.А. Сапов уделял формированию педагогического мастерства молодых преподавателей кафедры. Особенности его системы подготовки состояли в соблюдении нескольких правил. Во-первых, постепенное освоение различных форм проведения занятий и последовательное освоение материала дисциплины, начиная с факультета подготовки военно-морских врачей и заканчивая факультетом подготовки руководящего состава медицинской службы. Во-вторых, обязательное

посещение занятий по предложенным темам и циклам дисциплины, проводимых опытными преподавателями кафедры. Подготовка и проведение пробных занятий молодыми преподавателями. В-третьих, привлечение к разработке учебно-методических документов вплоть до подготовки тематических планов и учебных программ. И последний, завершающий этап подготовки молодого преподавателя состоял в исполнении обязанностей начальника учебной части кафедры в течение не менее трех лет.

За достигнутые успехи в учебно-воспитательном процессе, научной и лечебной работе коллектив кафедры неоднократно поощрялся командованием за призовые места в соревновании академических подразделений. Так, в 1978/1979 учебном году кафедре было присвоено звание «Коллектив коммунистического труда», а в следующем году кафедра была объявлена «Лучшей теоретической кафедрой академии». И.А. Сапов за период работы на кафедре был награжден орденами «За службу Родине в Вооруженных силах СССР» 3-й степени и «Октябрьской Революции».

В годы руководства кафедрой Сапов И.А. постоянно занимался общественно-научной деятельностью, которая была тесно связана с его должностными обязанностями и научными интересами. Как главный физиолог ВМФ он осуществлял научно-методическое руководство обоснования системы физиологических мероприятий, направленных на сохранение, повышение и восстановление профессиональной работоспособности плавсостава в походах на боевой службе. Результаты исследований, проведенных сотрудниками кафедры, специалистами научных организаций флота и военно-морскими врачами, ежегодно обобщались и докладывались Главному ВМФ. Их анализ служил основанием для подготовки руководящих документов по внедрению этих мероприятий в практику медицинского обеспечения несения боевой службы в море, а также для планирования дальнейших исследований по этой проблеме. Итогом этой продолжительной работы было издание под редакцией И.А. Сапова руководства по сохранению работоспособности плавающего состава ВМФ (1990).

Исполняя обязанности председателя проблемной комиссии медицинской службы ВМФ по медицинскому обеспечению походов кораблей (1968–1988), И.А. Сапов совместно с ведущими специалистами профильных для ВМФ кафедр академии планировал и осуществлял контроль за выполнением научных исследований, направленных на совершенствование оказания квалифицированной медицинской помощи водолазному составу и плавсоставу как в обычных условиях, так и при проведении поисково-спасательных работ. Важным результатом этой работы являлось внедрение в практику медицинского обеспечения работ под водой разработанных на кафедре режимов лечебной рекомпрессии для лечения острой декомпрессионной болезни и баротравме

легких (Правила водолазной службы ВМФ-85), а для медицинского обеспечения плавсостава — «Справочника корабельного врача».

Важное место в деятельности Сапова И.А. занимало его участие в работе экспертной комиссии Высшей аттестационной комиссии СССР по военно-медицинским специальностям (1976–1984), а также в диссертационных советах ВМА и Первого центрального НИИ Министерства обороны СССР. Кроме того, И.А. Сапов являлся членом редакционных советов «Физиологического журнала им. И.М. Сеченова» и «Военно-медицинского журнала». Являясь членом военно-морской секции научного медицинского совета стран Варшавского договора, он принимал участие в обсуждении актуальных проблем гипербарической физиологии и водолазной медицины, медицинского обеспечения поисково-спасательных работ в море и физиологии военно-морского труда на симпозиумах в Севастополе, Гдыне, Варне, Ленинграде, Одессе.

Большой объем работ И.А. Сапов выполнял по заданиям Академии наук и Совета Министров СССР. Более 20 лет он принимал активное участие в планировании и координации научных исследований в стране по актуальным проблемам гипербарической физиологии и водолазной медицины (заместитель председателя постоянной комиссии при АН СССР по подводной физиологии и медицине), освоения и использования Мирового океана (член научного совета при Государственном комитете Совета Министров СССР по науке и технике), адаптации человека к Антарктиде (член секции Научного совета «Физиология человека» АН СССР). Он регулярно выступал с докладами на Всесоюзных съездах Общества физиологов им. И.П. Павлова, в которых обобщал результаты исследований кафедрального коллектива.

После увольнения из Вооруженных сил И.А. Сапов продолжал работать в ВМА на различных должностях. Он является автором и соавтором 525 научных работ, из которых более 30 — учебники, монографии, руководства, лекции, справочники, учебно-методические пособия и рекомендации, а также 13 изобретений. Под его руководством было защищено 65 кандидатских и 15 докторских диссертационных работ [20]. Иван Акимович Сапов, признанный у нас в стране и за рубежом крупнейший специалист по военно-морской медицине. Он является создателем своеобразной научной школы, внесшей существенный вклад в теорию и практику гипербарической физиологии и водолазной медицины, баротерапии и физиологии военно-морского труда. Его ученики возглавляли кафедры Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: профессор Л.Г. Медведев, В.И. Кулешов, С.Д. Положенцев, В.С. Новиков; Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова: профессор Н.Н. Винничук, доцент Г.И. Зайцев; Санкт-Петербургского Государственного университета физической культуры, спорта и здоровья

им. П.Ф. Лесгафта: профессора А.С. Солодков и И.В. Левшин; Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования — профессор Л.К. Волков; Киевского медицинского университета им. А.А. Богомольца: профессора В.Г. Машковский и Г.Л. Апанасенко. Профессор В.С. Новиков был заместителем начальника ВМА по учебной и научной работе, профессор Г.Л. Апанасенко — заместителем начальника Украинской военно-медицинской академии, а профессор В.В. Довгуша — директором НИИ промышленной и морской медицины Министерства здравоохранения РФ.

Принимая во внимание большой вклад в военно-морскую медицину, члены ученого совета ВМА 26 октября 1998 г. единогласно избрали профессора Сапова Ивана Акимовича почетным доктором Российской военно-медицинской академии. Торжественная церемония вручения диплома, памятной медали и мантии почетного доктора состоялась 18 декабря 1998 г. — в день 200-летнего юбилея образования Императорской медико-хирургической академии. Имя Ивана Акимовича Сапова было навечно вписано в плеяду врачей, внесших существенный вклад в развитие военной и военно-морской медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков В.С. Почётный доктор Военно-медицинской академии Иван Акимович Сапов. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2001. 69 с.
2. Физиология подводного плавания и аварийно-спасательного дела: учебник / ред. И.А. Сапов. Ленинград: ВМА, 1972. 448 с.
3. Физиология подводного плавания: руководство к практическим занятиям / ред. И.А. Сапов. Ленинград: ВМА, 1977. 194 с.
4. Физиология подводного плавания и аварийно-спасательного дела: учебник / ред. И.А. Сапова. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград: ВМА, 1986. 435 с.
5. Сапов И.А., Солодков А.С. Состояние функций организма и работоспособность моряков. Ленинград: Медицина, 1980. 192 с.
6. Медицинская помощь при утоплении и профессиональных заболеваниях водолазов: руководство для врачей / ред. И.А. Сапова, Ю.Н. Шанина. Ленинград: Медицина, 1980. 240 с.
7. Сапов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. Ленинград: Наука, 1984. 146 с.
8. Физиология и патология подводных погружений и меры безопасности на воде: учебное пособие / ред. И.А. Сапов. Москва: ДОСААФ, 1986. 256 с.
9. Сапов И.А. Физиологическое обеспечение походов кораблей ВМФ: лекция для слушателей I факультета Военно-медицинской академии. Ленинград: ВМА, 1979. 44 с.
10. Сапов И.А. Гипербаротерапия: лекция для слушателей I факультета и академических курсов Военно-медицинской академии. Ленинград: ВМА, 1982. 43 с.
11. Исследование методических приемов и возможностей применения ультразвуковой локализации газовых пузырьков для снижения профессиональной заболеваемости водолазов: отчет о НИР (этапный) / науч. рук. И.А. Сапов; отв. исполн. Л.К. Волков. Ленинград: ВМА, 1982. 79 с.
12. Правила водолазной службы Военно-морского флота. ПВС ВМФ-85. Ч. 3: Медицинское обеспечение водола-

- зов Военно-морского флота. Разд. I: Общие требования. Оказание медицинской помощи при профессиональных водолазных заболеваниях. Москва: Воениздат, 1987. 199 с.
13. Фармакологическая профилактика и лечение отравления кислородом: отчет о НИР / науч. рук. И.А. Сапов; отв. исполн. А.П. Лотовин. Ленинград: ВМА, 1984. 127 с.
14. Назаркин В.Я. Барогипертензионные поражения и баротравма легких при погружении человека под воду: лекция для слушателей I факультета Военно-медицинской академии. Ленинград: ВМА, 1979. 60 с.
15. Оценка работоспособности на основе автоматизированного определения психофизиологических показателей: отчет о НИР / науч. рук. И.А. Сапов; отв. исполн. В.С. Щеголев. Ленинград: ВМА, 1984. 79 с.
16. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 27 января 2017 года № 60. Москва: МО РФ, 2017. 25 с.
17. Приказ Главнокомандующего Военно-морским флотом СССР от 06 августа 1975 года № 224 «О введении в действие инструкции по лечению кислородом под повышенным давлением отравлений окисью углерода на подводных лодках». Москва: ГК ВМФ СССР, 1975. 18 с.
18. Приказ Главнокомандующего Военно-морским флотом России от 15 июля 2015 года № 704 «Об утверждении инструкции по лечению кислородом под повышенным давлением отравлений окисью углерода в помещении оксигенобаротерапии на подводных лодках проекта 955». Санкт-Петербург: ГК ВМФ РФ, 2015. 20 с.
19. Применение гипербарической оксигенации (ГБО) для восстановления и повышения работоспособности спортсменов: отчет о НИР / науч. рук. И.А. Сапов; отв. исполн. В.С. Щеголев. Ленинград: ВМА, 1980. 127 с.
20. Сапов И.А. Физиологические школы Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии. Санкт-Петербург: Наука, 1998. 85 с.

REFERENCES

1. Novikov VS. Pochjotnyj doktor Voenno-medicinskoj akademii Ivan Akimovich Sapov. Saint Petersburg: JeLBI-SPb; 2001. 69 p. (In Russ.).
2. Fiziologija podvodnogo plavanija i avarijno-spasatel'nogo dela: uchebnik Sapov IA, editor. Leningrad: VMA; 1972. 448 p. (In Russ.).
3. Fiziologija podvodnogo plavanija: rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam. Sapov IA, editor. Leningrad: VMA; 1977. 194 p. (In Russ.).
4. Fiziologija podvodnogo plavanija i avarijno-spasatel'nogo dela: uchebnik. Sapov IA, editor. 2-e izd., pererab. i dop. Leningrad: VMA; 1986. 435 p. (In Russ.).

5. Sapov IA, Solodkov AS. Sostojanie funkcij organizma i rabotosposobnost' morjakov. Leningrad: Medicina; 1980. 192 p. (In Russ.).
6. Medicinskaja pomoshh' pri utopenii i professional'nyh zabol-evaniyah vodolazov: rukovodstvo dlja vrachej. Sapov IA, Shanina JuN, editors. Leningrad: Medicina; 1980. 240 p. (In Russ.).
7. Sapov IA, Novikov VS. Nespecificheskie mehanizmy adaptacii cheloveka. Leningrad: Nauka; 1984. 146 p. (In Russ.).
8. Fiziologija i patologija podvodnyh pogruzhenij i mery bezopasnosti na vode: uchebnoe posobie. Sapov IA, editor. Moscow: DOSAAF; 1986. 256 p. (In Russ.).
9. Sapov IA. Fiziologicheskoe obespechenie pohodov korablej VMF: lekcija dlja slushatelej I fakul'teta Voenno-medicinskoj akademii. Leningrad: VMA; 1979. 44 p. (In Russ.).
10. Sapov IA. Giperbaroterapija: lekcija dlja slushatelej I fakul'teta i akademicheskikh kursov Voenno-medicinskoj akademii. Leningrad: VMA; 1982. 43 p. (In Russ.).
11. Issledovanie metodicheskikh priimov i vozmozhnostej primeneniya ul'trazvukovoj lokacii gazovyh puzyr'kov dlja snizhenija professional'noj zabolevaemosti vodolazov. otchjot o NIR (jetapnyj). nauch. ruk. Sapov IA, otv. ispoln. Volkov LK. Leningrad: VMA; 1982. 79 p. (In Russ.).
12. Pravila vodolaznoj sluzhby Voenno-morskogo flota. PVS VMF-85. Ch. 3: Medicinskoe obespechenie vodolazov Voenno-morskogo flota. Razd. I: Obshhie trebovaniya. Okazanie medicinskoj pomoshhi pri professional'nyh vodolaznyh zabolevaniyah. Moscow: Voenizdat; 1987. 199 p. (In Russ.).
13. Farmakologicheskaja profilaktika i lechenie otravlenija kislorodom. otchjot o NIR. nauch. ruk. Sapov IA, otv. ispoln. Lotovin AP. Leningrad: VMA; 1984. 127 p. (In Russ.).
14. Nazarkin VJa. Barogipertenzionnye porazhenija i barotravma legkih pri pogruzhenii cheloveka pod vodu: lekcija dlja slushatelej I fakul'teta Voenno-medicinskoj akademii. Leningrad: VMA; 1979. 60 p. (In Russ.).
15. Ocenka rabotosposobnosti na osnove avtomatizirovannogo opredelenija psihofiziologicheskikh pokazatelej. otchjot o NIR, nauch. ruk. Sapov IA, otv. ispoln. Shhjogolev VS. Leningrad: VMA; 1984. 79 p. (In Russ.).
16. Prikaz Ministra oborony Rossijskoj Federacii ot 27 jan. 2017. No. 60. Moscow: MO RF; 2017. 25 p. (In Russ.).
17. Prikaz Glavnokomandujushhego Voenno-morskim flotom SSSR ot 06 avgusta 1975 goda № 224 «O vvedenii v dejstvie instrukcii po lecheniju kislorodom pod povyshennym davleniem otravlenij okis'ju ugleroda na podvodnyh lodkah». Moscow: GK VMF SSSR; 1975. 18 p. (In Russ.).
18. Prikaz Glavnokomandujushhego Voenno-morskim flotom Rossii ot 15 ijulja 2015 goda № 704 «Ob utverzhdenii instrukcii po lecheniju kislorodom pod povyshennym davleniem otravlenij okis'ju ugleroda v pomeshhenii oksigenobaroterapii na podvodnyh lodkah proekta 955». Saint Petersburg: GK VMF RF; 2015. 20 p. (In Russ.).
19. Primenenie giperbaricheskoj oksigenacii (GBO) dlja vosstanovlenija i povysheniya rabotosposobnosti sportsmenov. In: otchjot o NIR / nauch. ruk. Sapov IA.; otv. ispoln. Shhjogolev VS. Leningrad: VMA; 1980. 127 p. (In Russ.).
20. Sapov IA. Fiziologicheskie shkoly Voenno-medicinskoj (Mediko-hirurgicheskoy) akademii. Saint Petersburg: Nauka; 1998. 85 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Николаевич Андрусенко**, кандидат медицинских наук; e-mail: an.a.an@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7393-6000; SPIN-код: 6772-4452

Дмитрий Павлович Зверев, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: z.d.p@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3333-6769; SPIN-код: 7570-9568

Юрий Михайлович Бобров, кандидат медицинских наук, доцент

Алексей Анатольевич Мясников, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: a_mjasnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7427-0885; SPIN-код: 2590-0429

Арсений Юрьевич Шитов, кандидат медицинских наук; e-mail: arseniyshitov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5716-0932; Researcher ID: O-3730-2017; SPIN-код: 7390-1240

AUTHORS INFO

***Andrey N. Andrusenko**, candidate of medical sciences; e-mail: an.a.an@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7393-6000; SPIN code: 6772-4452

Dmitry P. Zverev, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: z.d.p@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3333-6769; SPIN code: 7570-9568

Yuri M. Bobrov, candidate of medical sciences, associate professor

Alexey A. Myasnikov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: a_mjasnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7427-0885; SPIN code: 2590-0429

Arseny Yu. Shitov, candidate of medical sciences; e-mail: arseniyshitov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5716-0932; Researcher ID: O-3730-2017; SPIN code: 7390-1240

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma77961>

Историческая статья

СТАРЕЙШИЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ КАФЕДРЫ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ: ОБ ИСТОРИИ И ПРЕЕМСТВЕННОСТИ

Д.В. Овчинников

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. На протяжении длительного времени вопрос о дате основания Военно-медицинской академии остается дискуссионным, в этой связи истории первых кафедр, а ранее дисциплин или профессорских должностей, также имеют различия. Проанализированы юбилейные академические издания 1898, 1998, 2008 гг., серии диссертаций, отчетов по научно-исследовательским работам и очерков историй кафедр, которые готовились в 1890-е, 1940-е и 1990-е гг. системно и отдельно к юбилеям кафедр. Документы изучены на основе Полного собрания законов Российской империи, ряда архивных документов, записей в историческом формуляре академии и литературных источников. Прослежены истоки формирования и преобразования старейших хирургических кафедр на примере кафедр общей, факультетской, госпитальной и военно-полевой хирургии. В ряде случаев в течение времени взгляды на историю кафедр менялись в изданиях разных лет, в отдельных случаях преемственность переходит или, наоборот, не переходит с одной кафедры на другую без понятных причин. На основании проведенного анализа полагается обоснованным предлагаемый взгляд на историографию кафедр в контексте преемственности академии с госпитальными школами при генеральных Санкт-Петербургских Сухопутном и Адмиралтейском госпиталях и Главном врачебном училище. Так, старейшей хирургической кафедрой академии может являться преемница первой профессорской должности хирургической кафедры Главного врачебного училища учрежденной 15 июля 1786 г. Второй по возрасту является кафедра, выделенная 29 января 1829 г. из кафедры И.Ф. Буша в виде кафедры хирургической клиники. Созданная по предложению Н.И. Пирогова кафедра госпитальной хирургии учреждена именным указом от 11 марта 1841 г. Н.Н. Еланским, а затем И.М. Тальманом 10 июня 1937 г. начала создаваться новая хирургическая кафедра, которая в вихре реформ 1930-х гг. дважды создавалась заново.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия; госпитальная школа; кафедра; хирургия; профессорская должность; И.Ф. Буш; С.С. Гирголав; Н.И. Пирогов.

Как цитировать:

Овчинников Д.В. Старейшие хирургические кафедры Военно-медицинской академии: об истории и преемственности // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 323–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma77961>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma77961>
Historical article

THE OLDEST SURGICAL DEPARTMENTS OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY HISTORY AND CONTINUITY

D.V. Ovchinnikov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: For a long time, the date of the Military Medical Academy foundation remains debatable, thus the origins of the first departments and earlier disciplines or professorships also have differences. This study analyzes the jubilee academic publications of 1898, 1998, and 2008 series of dissertations, reports on research works, and essays on the history of departments that were systematically and separately prepared in the 1890s, 1940s, and 1990s for the anniversaries of departments. The documents were studied based on the Complete Collection of laws of the Russian Empire, several archival documents, and records in the historical form of the Academy and literary sources. The origins of the formation and transformation of the oldest surgical departments are traced to the example of departments of general, faculty, hospital, and military field surgery. Over time, views on the history of departments have changed in publications of different years; however, the continuity passes or, conversely, does not pass from one department to another without clear reasons. Based on the analysis, the proposed view of the historiography of departments in the context of Academy continuity with hospital schools at the General St. Petersburg Land and Admiralty hospitals and the Main Medical School is considered justified. Thus, the oldest surgical department of the Academy may be the successor of the first professorial position of the surgical department of the Main Medical School that was established on 07.15.1786. The second oldest in the modern department was allocated on 01.29.1829 from the department of I.F. Bush in the form of a surgical clinic department. Created at the suggestion of N. I. Pirogov, the Department of Hospital Surgery was established by a personal decree of 03.11.1841 by N. N. Elansky, and then by I. M. Talman on 06.10.1937. A new surgical department was created, which was twice created anew in the whirlwind of reforms in 1930.

Keywords: Military Medical Academy; hospital school; department; surgery; professorship; I.F. Bush; S.S. Girgolv; N.I. Pirogov.

To cite this article:

Ovchinnikov D.V. The oldest surgical departments of the Military Medical Academy history and continuity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):323–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma77961>

Received: 21.08.2021

Accepted: 18.10.2021

Published: 20.12.2021

Изучая литературные источники, посвященные истории Военно-медицинской академии в целом (изданные в 1898, 1998 и 2008 гг.), истории отдельных кафедр (изданные к указанным юбилеям академии или конкретных кафедр), можно отметить различные трактовки как между отдельными изданиями, так и опубликованные в разное время. Например, в официальных изданиях история кафедр госпитальной и факультетской хирургии до 1937 г. описана одинаково, хотя они никогда не были единой кафедрой и развивались самостоятельно. Великий Н.И. Пирогов в академии стал инициатором основания только одной хирургической кафедры.

Нами прослежена история становления и преобразования системообразующих и старейших кафедр — общей, факультетской и госпитальной хирургии — и, в силу исторических обстоятельств, рассмотрена вместе с ними относительно «молодая» кафедра военно-полевой хирургии, отмечающая в 2021 г. 90-летие [1]. Вклад кафедр в образование и науку, развитие научных школ описаны в их исторических очерках ранее и в настоящей статье не повторяются. В контексте документов, места, времени и людей рассмотрены формирование и преобразование кафедр, осмыслены даты их создания.

Преподавание ученикам анатомии и хирургии началось еще в госпитальных школах генеральных Санкт-петербургских Адмиралтейского и Сухопутного госпиталей — предтече современной Военно-медицинской академии. Значительные изменения, происходившие во всех сферах жизни страны в результате реформ Петра I, требовали подготовки собственных квалифицированных кадров. В 1701 г. в Москве открываются школа математических и навигационных наук, артиллерийские школы в Москве и Санкт-Петербурге. В 1706 г. учреждается Московский госпиталь на р. Яузе с медицинской школой при нем [2]. Открываются инженерная школа в Москве (1713) и Морская академия в Санкт-Петербурге (1715). В общей логике создания образовательных организаций в обеих столицах издан указ о строительстве в 1715 г. генеральных Адмиралтейского и Сухопутного госпиталей с медицинскими школами [3]. Эти школы были призваны обеспечить растущую численность армии, необходимость медицинского обеспечения раненых и больных, противоэпидемические мероприятия в ходе боевых действий, оказание помощи во временных госпиталях.

И.В. Карпенко [4] дает обстоятельное сравнение способов подготовки в Санкт-петербургских госпитальных школах, московской госпитальной школе Н.Л. Бидлоо и на медицинском факультете Императорского Московского университета (ИМУ). Из его анализа становится понятным, что обучение в столичных госпитальных школах нисколько не уступало подготовке в признанном вузе, медицинском факультете ИМУ, а соответственно встречающееся мнение о неполноценности образования, получаемого воспитанниками госпитальных школ, не является обоснованным.

Впервые выявленные архивные документы, подтверждающие функционирование этих школ на рубеже 1710–1720-х гг., были опубликованы только в 2020 г. [5]. Свидетельства о госпитальной школе в Санкт-Петербурге в 1720-х гг. оставил французский врач, ботаник и путешественник Пьер Дешизо, посетивший Россию в 1724 и 1726 гг. Он упоминает докторов Ацаретти (Azaretti), Вандерхульт (Vanderhoulst) и Горна (Horn), которые преподавали ботанику, анатомию и хирургию в генеральных Санкт-петербургских госпиталях [6]. На начальном этапе деятельности штатов и программ этих школ не выявлено, только в 1730-х гг. произошли важнейшие преобразования, определившие почти 70 лет их последующей истории [7].

«Генеральным регламентом о госпиталях и о должностях определенных при них докторов и прочих медицинского чина служителей, также Комиссаров, писарей, мастеровых, работных и прочих к оным подлежащих людей», утвержденным Анной Иоанновной 24 декабря 1735 г.¹ были предусмотрены (ст. 5) доктор, оператор, рисовальный мастер, студия, младший доктор (в генеральном Сухопутном госпитале). Глава XI «О хирургической школе» конкретизировала образовательные должности и обязанности. Предусматривались «учителя» анатомии и хирургии (на каждые 25 учеников), при большом количестве учеников преподавание поручалось госпитальным лекарям.

Ботанику, анатомию и хирургию в 1742–1760 гг. в хирургической школе генеральных Санкт-петербургских госпиталей преподавал И.Ф. Шрайбер, первым занявший должность доктора-профессора, введенную П.З. Кондоиди и не отраженную в штатах [8]. Сенатским указом от 1 февраля 1754 г. штат госпиталей был расширен, появилась преподавательская должность младшего доктора² [7].

Только 15 июля 1786 г. указом Екатерины II «О способах для распространения врачебной части в России»³ в хирургических школах штатом введены должности ординарных профессоров. Авторы первого издания «Профессоров Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии» дали обстоятельное понимание терминов «кафедра», «профессор», «предмет» [9]. Сложившаяся современная историография академии подразумевает отождествление этих понятий, переходивших из одного состояния в другое. Однако введенную П.З. Кондоиди в 1742 г. одну на две школы должность профессора считать прообразом кафедры преждевременно, и только указ Екатерины II 1786 г. разделил предметы между профессорами, что в дальнейшем развивалось в соответствии с общим уровнем медицинской науки.

¹ Полное собрание законов Российской империи (ПСЗРИ). Т. 9 (1733–1736). Закон № 6852.

² ПЗСРИ. Т. 14 (1754–1757). Закон № 10184.

³ ПЗСРИ. Т. 22 (1784–1788). Закон № 16412.

Проблема развития медицины в XVIII в. была системной. По мнению Л.Ф. Змеева, «XVII век по справедливости в сравнении с предыдущим, назовем веком расцвета у нас врачебного дела (с голландцами); то во весь XVIII век дело стояло на точке замерзания (с немцами). Сравните врачебную школу 1668 г. — Годзений (аптекарь), Грамман (клиник), Бальзир (хирург), Гаден (анатом) и тот же медицинский факультет в Москве 1796 г. — Фрезе, Пекен, Гильдебрандт, Мухин (тех же предметов) и ни человека больше» [10].

Преемственность медицинских образовательных организаций Санкт-Петербурга XVIII в., их преобразование в Медико-хирургическую академию, преемственность истории кафедр (дисциплин, профессорских должностей) остается предметом дискуссий. Принятая сегодня историография академии определяет датой ее основания указ Павла I 1798 г. о постройке современного корпуса управления академии. В архиве Государственного Эрмитажа относительно недавно выявлен указ Екатерины II от 29 апреля 1796 г., которым «повелено для врачебных училищ выстроить при здешних гошпиталях в удобном месте пристойное здание» [11]. Согласованный с Адмиралтейств-коллегией и подписанный императрицей закон о строительстве особого здания для врачебных училищ и учебных театров мог кануть в лету со смертью Екатерины II и адмирала А.Н. Сенявина. Благодаря устойчивости и положению барона А.И. Васильева, ему удалось тот же самый указ повторно согласовать с новым президентом Адмиралтейств-коллегии и подписать у нового императора [12]. Комиссия под руководством профессора В.Н. Шевкуненко в 1937 г., конференции, проведенные по инициативе А.С. Георгиевского в 1984 г. и В.О. Самойлова в 2015 г., другие публикации [13, 14] хотя несколько различно определяют дату основания, но все считают Главное врачебное училище, созданное в 1786 г. указом Екатерины Великой из госпитальных школ при Санкт-Петербургских генеральных госпиталях, частью истории академии. На заседании конференции академии 8 мая 1893 г. был заслушан рапорт профессора А.И. Таренцкого «О времени основания Императорской Военно-медицинской академии», в котором он дает отсылку к известному указу Павла I о строительстве здания для Врачебного училища⁴, ошибочно указывает, что празднование 50-летия академии проводилось в 1849 г., и отмечает, что «...в России и вообще принято считать центральным юбилеем не день открытия какого-нибудь учебного заведения, а день подписания высочайшего указа, призвавшего к жизни самое учреждение...». Поэтому прообраз современной структуры образовательного учреждения сформирован в академии в 1786 г., когда от бидловской школы — один преподаватель на все — перешли к первой дифференцировке на профессорские должности (будущие кафедры).

Указом Екатерины II «О способах для распространения врачебной части в России» от 15 июля 1786 г. в Главном врачебном училище введены первые 6 должностей ординарных профессоров — созданы первые 6 кафедр (анатомия, хирургия, ботаника, материя-медика, патология, медицинская практика). В утвержденном в 1795 г. Медицинской коллегией «предварительном начертании, каким образом, до настоящего тех училищ учреждения, распределить ныне должности как учащихся, так и учащихся» должность профессора хирургии сохранена [8], а с февраля 1799 г. по утвержденному Павлом I докладу барона А.И. Васильева преобразована в «профессора хирургии теоретической и практической».

При создании училища должности профессоров анатомии, физиологии, хирургии и фармакологии занял Н.К. Карпинский [7]. В 1790–1798 гг. профессором хирургии был Я.О. Саполович, вынужденный оставить преподавание из-за запрета совмещать профессию с работой в Медицинской коллегии, затем профессором уже в академии был его адъютант П.Р. Логинов (1799–1800), также недолго прослуживший ввиду проблем со зрением [8, 15, 16].

По мнению ряда современных источников [17–20], 17 сентября 1800 г., когда в Медико-хирургической академии профессор И.Ф. Буш прочитал свою первую лекцию, посвященную преподаванию хирургии, считается днем основания старейшей хирургической кафедры, получившей название кафедры теоретической и практической хирургии. В этом контексте неудивительно, что ни Н.К. Карпинский, ни Я.О. Саполович, ни П.Р. Логинов не упоминаются как профессора академии и руководители кафедральных коллективов [9, 21]. Это мнение сформировалось в тексте первых историй кафедр [22], когда сообщалось что «не только Саполович, но и его заместитель Логинов были профессорами хирургии в нашей академии лишь номинально по той простой причине, что оба они покинули академию еще до открытия в ней преподавания, а чтение лекций по хирургии начато только приблизительно 2 года спустя Бушем, после Логинова, вышедшего по болезни в отставку». Естественно, что, получив высочайшее соизволение и готовясь к 100-летию юбилею, говорить о более ранней истории было не логично.

По проекту ректора академии П. Франка 18 января 1806 г. устроены в академии первые клинические палаты (клиники), терапевтическая и хирургическая, куда больные по выбору профессоров должны были привозиться из городских больниц и обоих военных госпиталей. Эту дату считали днем рождения академической хирургической кафедры [23], хотя указ об ее учреждении состоялся двумя десятилетиями позже.

В 1824 г. начался процесс преобразования преподавания хирургии общей и частной с включением окулисты на две будущие кафедры. Академик И.Ф. Буш (рис. 1) обратился к конференции с просьбой разделить преподавание со своим адъютантом Х.Х. Саломоном

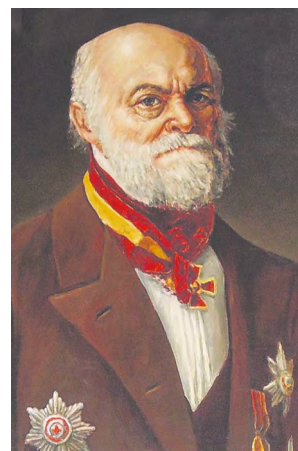
⁴ ПСЗРИ. Т. 25. (1798–1799). Закон № 18783.



И.Ф. Буш



Х.Х. Саломон



Н.И. Пирогов

Рис. 1. Руководители первых хирургических кафедр
Fig. 1. Heads of the first surgical departments

(см. рис. 1), оставив себе теоретические лекции и надзор за клиникой, а практическую подготовку передав адъюнкту: «число врачебных предметов, принадлежащих к хирургии, ныне гораздо обширнее прежнего... Знание сих предметов столь важно и сведения об оных столь нужны, что пропускать их в преподавании хирургии, или напоминать только поверхностно, — вовсе не должно... Для преподавания же полного курса хирургии с надлежащей обширностью, каковой требует настоящая степень совершенства оной, вовсе недостаточно ни времени, ни даже сил» — писал он в конференцию. Конференция академии согласилась на просьбу И.Ф. Буша. Спустя 4 года, учитывая положительный опыт разделения преподавания, конференция обратилась с ходатайством об учреждении двух должностей профессоров хирургии и двух адъюнктов. Предложение было поддержано, и 29 января 1829 г. высочайше утвержденным положением Кабинета министров «Об учреждении при Медико-хирургической академии особой кафедры хирургической клиники»⁵ в академии учреждена вторая хирургическая кафедра под руководством Х.Х. Саломона. Окончательное разделение кафедр фактически произошло 4 года спустя с уходом И.Ф. Буша [8, 23].

В 1839 г. по выходу в отставку профессора П.Н. Савенко кафедра общей и частной хирургии (первая кафедра И.Ф. Буша) стала вакантной. Конференцией по предложению профессора К.К. Зейдлица на эту должность был приглашен профессор Дерптского университета Н.И. Пирогов (см. рис. 1). Несмотря на желание перехода, Н.И. Пирогов от предложения отказался. Одновременно он представил директору департамента военных поселений Военного министерства графу П.А. Клейнмихелю, которому подчинялась академия, проект учреждения новой кафедры, которая отвечала бы его желаниям: «Профессор клиники должен начинать, так

сказать, с азбуки практической медицины; он заставляет слушателей своих входить во все подробности у постели больного, учит делать экзамен болезни, словом, цель его показать методу распознавания и главный план лечения болезни в каждом индивидууме. Напротив, профессор клинической медицины, госпитальной, устремляет при своих визитациях внимание слушателей на целую массу одинаковых болезненных случаев, показывая при том и индивидуальные их оттенки; статистическим способом показывает эффективной той или иной методы лечения...». Этот оригинальный, не имевший на тот момент прецедентов подход ныне стал классическим. Удачным обстоятельством было и завершение незадолго для этого присоединение к академии 2-го Военно-сухопутного госпиталя, на базе которого новую кафедру и предлагалось развернуть. Проект Н.И. Пирогова был направлен графом П.А. Клейнмихелем для рассмотрения конференции академии и директору Медицинского департамента Военного министерства Д.К. Тарасову, и был поддержан. Так уже к середине марта 1840 г. проект учреждения новой кафедры был полностью согласован. Однако Министерство народного просвещения было не склонно отпускать Н.И. Пирогова из Дерпта, переписка между ведомствами затянулась до 29 ноября 1840 г. Только 18 января 1841 г. состоялось предписание графа П.А. Клейнмихеля о том, что «бывший профессор Дерптского университета Пирогов определяется профессором в Медико-хирургическую академию для занятия вновь учрежденной кафедры госпитальной хирургии и должности главного врача хирургического отделения при 2-м Военно-сухопутном госпитале». В должность Н.И. Пирогов вступил 3 марта 1841 г., что и предлагается считать днем рождения кафедры [9, 15, 21, 23–27].

11 марта 1841 г. подписан именной указ, объявленный медицинскому департаменту директором департамента военных поселений «Об учреждении при Санкт-Петербургской медико-хирургической

⁵ ПСЗРИ. Т. 4. (1829). Закон № 2636.

академии кафедры госпитальной хирургии и хирургической и патологической анатомии»⁶, что более точно отражает день учреждения кафедры.

В марте 1931 г. академия была обследована комиссией Революционного военного совета Союза Советских Социалистических Республик (РВС СССР), по результатам которого 2 апреля 1931 г. состоялось Постановление РВС СССР, которым подразумевалось проведение в течение года ряда изменений [28]. В 3-месячный срок начальнику Военно-санитарного управления Красной армии поручалось провести объединение кафедр патологической анатомии с патологической физиологией, физиологии с физиологической химией, общей гигиены с военной гигиеной, имея на будущее установку объединения этих кафедр в одну с социальной гигиеной, анатомии с гистологией, диагностику с частной патологией, санитарную тактику с санитарной администрацией; упразднить одну хирургическую и одну терапевтическую клинику; создать кафедру полевой хирургии с травматологией за счет ортопедии, кафедру по отравляющим веществам. Надлежало перейти на 4-летний срок обучения.

В результате по хирургическому профилю была упразднена кафедра академической (факультетской) хирургии с формированием на ее основе клиники военно-полевой хирургии, которой продолжил руководить профессор В.А. Оппель. Кафедра госпитальной хирургии стала «1-й хирургической клиникой» (клиникой 4-го курса) и в 1933 г. приказом РВС СССР получила имя С.П. Федорова, патологии и терапии хирургических болезней с пропедевтической клиникой — «2-й хирургической клиникой» (клиникой 3-го курса). Кафедра ортопедии осталась в прежнем статусе.

Изменения не пошли на пользу и в течение ближайших лет постепенно были отменены, оставив в истории хирургических кафедр заметный след. Доступные читателю и распространенные источники не позволяют понять смысл и идею переименования кафедр и оставляют много места для споров кафедральных историков [17, 25–27].

На кафедре академической хирургической клиники преподавался курс военной хирургии уже с середины XIX в., для совершенствования этой подготовки профессором С.П. Коломниным в 1881 г. году разработана специальная 2-летняя программа курса. Это обстоятельство, вероятнее всего, и сыграло ключевую роль в выборе кафедры, которой на практике предстояло получить новое название «кафедра военно-полевой хирургии» [23].

С 1934/1935 учебного года 5-летний срок подготовки в академии был восстановлен, бывшая госпитальная хирургическая клиника оставлена кафедрой 4-го курса, став факультетской. Поскольку на месте прежней факультетской клиники уже располагалась клиника военно-полевой хирургии, то места для восстанавливаемой госпитальной хирургии на территории академии не нашлось.

19 августа 1934 г. издан приказ, по которому преподавание госпитальной хирургии организовано на базе Ленинградского краснознаменного военного госпиталя. Начальником кафедры по совместительству стал начальник кафедры общей хирургии профессор С.С. Гирголав, а заместителем — начальник хирургического отделения госпиталя П.А. Куприянов. Врачебный состав отделения госпиталя для организации учебного процесса был усилен несколькими ординаторами.

В 1937 г. было принято решение госпитальную кафедру объединить с военно-полевой хирургией, присоединив последнюю в виде доцентского курса. Клиника военно-полевой хирургии закрывалась ввиду ремонта больницы баронета Виллие, к этому же времени скончался ее руководитель В.А. Павленко. Решением ученого совета в клинике объединенной кафедры должно было быть не менее 150 коек с большим отделением для ургентной и травматологической патологии. Таким требованиям отвечало помещение бывшей акушерской клиники Г.Е. Рейна (ул. Боткинская, д. 23), занимаемое клиникой общей хирургии, там новая кафедра и была развернута. Объединенной кафедрой с 10 июня 1937 г. остался руководить С.С. Гирголав, там же остался весь персонал. Уже к 26 августа весь процесс был завершен. «Таким образом, впервые с момента создания в академии клиники общей хирургии над ее входом появилась вывеска с новым названием» [16, 29]. Оставшейся на своем месте и со своими сотрудниками бывшей кафедре госпитальной хирургии под руководством профессора В.И. Добровольского поручено преподавание факультетской хирургии. Н.Н. Еланскому поручена клиника общей хирургии, созданная заново на базе военно-морского госпиталя. Кафедра военно-полевой хирургии восстановлена через год на прежнем месте в клинике баронета Виллие под руководством Н.Н. Еланского. По мнению М.И. Кузина, «в 1938 г. Н.Н. Еланскому поручается создание кафедры военно-полевой хирургии» [30].

Тяжелее всего реформы отразились на судьбе современной кафедры общей хирургии, которая фактически сохранила только название — ни помещения, ни людей, ни истории. Одновременно с переназначением С.С. Гирголава (рис. 2) на должность начальника кафедры госпитальной хирургии, передачей помещения и переходом персонала несуществующую теперь кафедру общей хирургии 10 июня 1937 г. возглавил старший преподаватель федоровской клиники военврач 1 ранга Н.Н. Еланский (см. рис. 2). Новый начальник кафедры не имел ни времени, ни помещения для налаживания учебного процесса, ни штата. Ему удалось получить разрешение командования военно-морского госпиталя преподавать свой предмет на базе его хирургического отделения, сотрудники которого В.В. Пунин (начальник) и С.С. Пенькевич (ординатор) были допущены к занятиям со слушателями. Еще трое сотрудников (И.С. Колесников, В.П. Богомазова и Г.И. Олинсон) были переведены

⁶ ПСЗРИ. Т. 16 (1841). Закон № 14341.



С.С. Гирголав



В.Н. Шамов



Н.Н. Еланский



И.М. Тальман

Рис. 2. Руководители хирургических кафедр после реформирования в 1930-х гг.**Fig. 2.** Heads of surgical departments after the reform in the 1930s

из других подразделений академии, позднее их ряды пополнили В.М. Ситенко и Н.А. Момот. Достаточно длительное время все учебно-методические пособия заимствовались на других кафедрах, лекции читались в клубе академии, что существенно затрудняло учебный процесс. На этом реорганизации кафедры общей хирургии не заканчиваются. Уже 27 августа 1938 г. Н.Н. Еланский назначается начальником восстановленной кафедры военно-полевой хирургии, на которую уходит с основным штатом персонала. Этим же приказом исполняющим обязанности начальника кафедры общей хирургии по совместительству назначается начальник кафедры факультетской хирургии военврач 1 ранга И.М. Тальман (см. рис. 2), такая ситуация сохраняется до 1939 г., когда кафедру факультетской хирургии возглавил В.Н. Шамов (см. рис. 2), а И.М. Тальман полностью переходит к руководству кафедрой общей хирургии. Со сменой руководителя достичь соглашения с военно-морским госпиталем не удалось, за несколько дней до начала учебного года кафедра вновь осталась без персонала и помещения. Лекции и практические занятия первоначально проводились на кафедре оториноларингологии, а для клиники выделено помещение стоматологической клиники (ул. Боткинская, д. 2). На кафедре в 1938 г. фактически было только 4 сотрудника. Необходимо отдать должное коллективу, который при таких условиях уже в 1939/1940 и 1940/1941 учебных годах завоевывал первое место в кафедральном соревновании, что позволяет говорить о сформировании кафедры [15, 16, 20, 23, 27].

Придя на заведование госпитальной кафедрой, В.Н. Шамов создал нейрохирургическое отделение, которое возглавил приглашенный им из Харькова доцент С.Ю. Минкин. С одной стороны, это решение дало толчок развитию нейрохирургии как преподаваемой дисциплины, с другой стороны, В.Н. Шамов отсрочил появление самостоятельной кафедры на 14 лет. В соответствии с Постановлением Государственного комитета обороны СССР № 2539 «О реорганизации Военно-медицинской академии Красной армии

им. С.М. Кирова» от 25 ноября 1942 г. кафедра факультетской хирургии должна была получить наименование «кафедра нейрохирургии», однако, по настоянию В.Н. Шамова, была названа «кафедрой факультетской хирургии № 1», новая кафедра, изначально получившая название «кафедра факультетской хирургии», порученная П.А. Куприянову, получила индекс «№ 2»⁷. Только в 1956 г., после присоединения Военно-морской медицинской академии к Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, нейрохирургическое отделение кафедры факультетской хирургии № 1 стало основой формирования кафедры нейрохирургии [20, 24, 27].

В последующие годы взаимных переформирований хирургические кафедры уже не претерпевали и развивались в пределах формальных переименований и даже передислокаций, но с сохранением кафедральных традиций и научных школ (рис. 3).

На основании анализа документов органов государственной власти и сопоставления историй разных кафедр можно отпавными точками существования старейших хирургических кафедр академии (профессорских должностей, предметов) считать:

- 15 июля 1786 г. для современной кафедры госпитальной хирургии от учреждения должности ординарного профессора хирургии Главного врачебного училища;
- 29 января 1829 г. для академической хирургической клиники, переименованной в 1931 г. в кафедру военно-полевой хирургии от ее выделения из кафедр хирургии и клиники наружных болезней;
- 11 марта 1841 г. для современной кафедры факультетской хирургии от подписания высочайшего именного указа об учреждении по проекту Н.И. Пирогова кафедры госпитальной хирургии и хирургической и патологической анатомии;
- 10 июня 1937 г. для современной кафедры общей хирургии, когда Н.Н. Еланский был назначен начальником кафедры и начал ее формирование.

⁷ Современная 1-я кафедра (хирургии усовершенствования врачей).

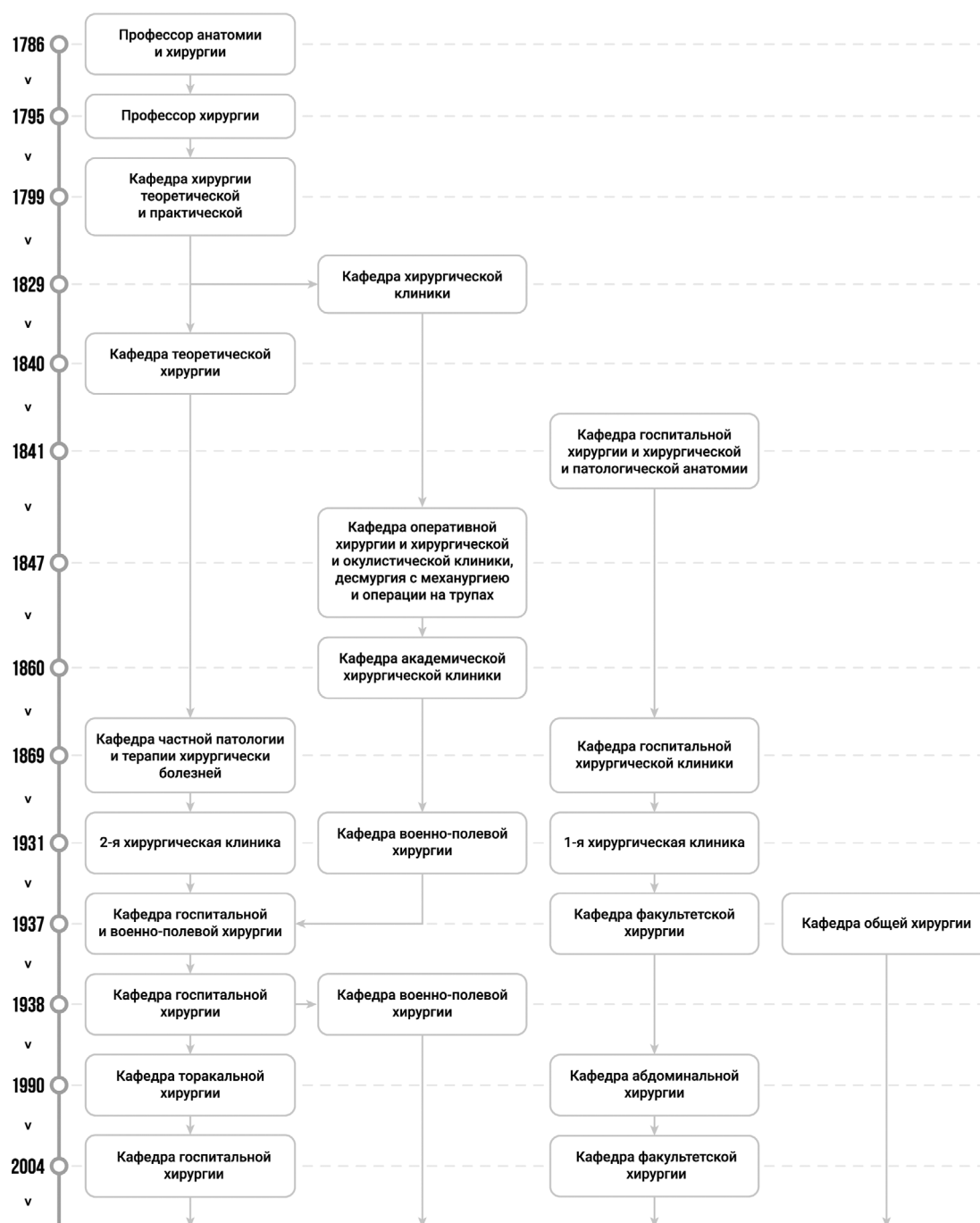


Рис. 3. Схема преобразования хирургических кафедр (переименования, не носившие принципиального характера, на схеме не указаны).

Fig. 3. The scheme of transformation of surgical departments (renamings, which were not fundamental, are not indicated on the scheme).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самохвалов И.М., Бадалов В.И., Тынянкин Н.А., и др. Кафедре военно-полевой хирургии – 90 лет // Военно-медицинский журнал. 2021. № 9. С. 89–94. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_89
2. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа – родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77.
3. Российский государственный архив древних актов. 1724. Ф. 9. Оп. 1. Кн. 9. Л. 4 об.
4. Карпенко И.В. Институционализация военно-медицинского образования в России в 1654–1936 гг.: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 304 с.
5. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий – учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге // Вест-

ник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 1. С. 259–267.

6. Deschisiaux P. Mémoire pour servir à l'instruction de l'histoire naturelle des plantes de Russie, et à l'établissement d'un jardin botanique à Saint-Petersbourg. Paris, 1725. P. 4.

7. Палкин Б.Н. Русские госпитальные школы XVIII века и их воспитанники. Москва: Медгиз, 1959. 271 с.

8. История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / под ред. Н.П. Ивановского. Санкт-Петербург, 1898. 15 с., 4 с., 828 с., 336 с.

9. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998). Санкт-Петербург: Наука, 1998. 316 с.

10. Змеев Л.Ф. Чтения по врачебной истории России. Санкт-Петербург: тип. В. Демакова, 1896. 252 с.

11. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Письмо барона А.И. Васильева и Высочайший Указ Екатерины II от 29 апреля 1796 г., коим «повелено для врачебных училищ выстроить при здешних госпиталях в удобном месте пристойное здание» // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 4. С. 195–200.

12. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г., Ермаков В.В. Алексей Иванович Васильев – архитектор современной системы военно-медицинского образования: к 275-летию со дня рождения // Известия Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 36, № 2. С. 71–76.

13. Будко А.А., Шабунин А.В., Селиванов Е.Ф., Журавлев Д.А. Государственное военно-медицинское образование в России XVII–XVIII вв. (к вопросу о дате создания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2001. № 2. С. 61–64.

14. Военная медицина России: к 210-летию Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации / под ред. А.Я. Фисуна. 2-е изд., исправ., доп. Санкт-Петербург: Реноме, 2015. 92 с.

15. Белогорский П.А. Госпитальная хирургическая клиника при Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии 1841–1898. Материалы для истории хирургии в России: дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 279 с.

16. Шапиро Л.И. История кафедры общей хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (1798–1947): дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1948. 538 с.

17. Российская военно-медицинская академия (1798–1998) / гл. ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург: ВМА, 1998. 728 с.

18. Военно-медицинская академия (1798–2008) / под ред. А.Б. Белевитина. Изд. 2-е, доп. Санкт-Петербург: ВМА, 2008. 896 с.

19. Котив Б.Н., Косачев И.Д. Кафедра общей хирургии с клиникой имени И.Ф. Буша Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (исторические заметки к 220-летию со дня основания) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 3. С. 3–9.

20. Гончаров П.П. Очерки истории Военно-медицинской академии в послеоктябрьский период. Ленинград, 1968. 358 с.

21. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / под ред. А.Б. Белевитина. 2-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург: ВМА, 2008. 616 с.

22. Лопатто К.-Э.-С.Э. Кафедра хирургической патологии и терапии при Императорской военно-медицинской (бывш. Медико-хирургической) академии. 1798–1898: дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 187 с.

23. Ландшевский А.А. Исторический очерк кафедры академической хирургической клиники Императорской военно-медицинской (бывшей Императорской медико-хирургической) академии (1798–1898 г.г.): дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 286 с.

24. Шатковский Е.К. История 1-й факультетской (бывш. госпитальной) хирургической клиники им. проф. С.П. Федорова: дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1955. 558 с.

25. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа профессора С.П. Федорова. Санкт-Петербург: Гуманистика, 2020. 264 с.

26. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н. 180 лет служения Отечеству (к юбилею кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 3. С. 223–228. DOI: 10.17816/brmma73224

27. История хирургической клиники имени С.П. Федорова (кафедры госпитальной, факультетской, абдоминальной хирургии) от Пирогова до наших дней / под ред. В.М. Трофимова. Санкт-Петербург, 1993. 231 с.

28. Российский государственный военный архив. Ф. 4. Оп. 18. Д. 20. Л. 214–220.

29. Зубарев П.Н., Кочетков А.В., Косачев И.Д. Кафедра общей хирургии (1800–2000). Санкт-Петербург: ВМА, 2000. 39 с.

30. Кузин М.И., Шкроб О.С. Герой Социалистического труда профессор Н.Н. Еланский (к 75-летию со дня рождения) // Хирургия. 1969. № 6. С. 153–155.

REFERENCES

1. Samokhvalov IM, Badalov VI, Tynyanin NA, et al. Department of the Military Field Surgery celebrates the 90th anniversary. *Military Medical Journal*. 2021;342(9):89–94. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_89

2. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school – a pioneer of military-medical education in Russia. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):71–77. (In Russ.).

3. Russian State Archive of Ancient Acts. 1724. F. 9. R. 1. B. 9. P. 4 back. (In Russ.).

4. Karpenko IV. Institucionalizaciya voenno-medicinskogo obrazovaniya v Rossii v 1654–1936 gg. In: Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2019. 304 p. (In Russ.).

5. Milasheva NV, Samoilov VO. Peter the great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(1):259–267. (In Russ.).

6. Deschisiaux P. Mémoire to be used for the instruction of the natural history of the plants of Russia, and for the establishment of a botanical garden in St. Petersburg. Paris; 1725. P. 4. (In French).

7. Palkin BN. Russkie gospositalnie shkoly XVIII veka i ih vospitanniki. Moscow: Medgiz; 1959. 271 p. (In Russ.).
8. Istoria Imperatorskoy Voenno-medicinskoy (byvshey Mediko-chirurgicheskoy) akademii za sto let 1798–1898. Ivanovskiy NP, editor. Saint Petersburg; 1898. 15, 4, 828, 336. (In Russ.).
9. Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy (1798–1998). Saint Petersburg : Nauka; 1998. 316 p. (In Russ.).
10. Zmeev LF. Chteniya po vrachebnoy istorii Rossii. Saint Petersburg; tip. V. Demakova; 1896. 252 p. (In Russ.).
11. Milasheva NV, Samoilov VO. Letter of baron Vasiliev AI. and pragmatic sanction of Catherine II dated april 29, 1796, by which «is ordered to build for medical schools at local hospitals in convenient place a decent building. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;(4):195–200. (In Russ.).
12. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushenko EG, Ermakov VV. Alexey Ivanovich Vasil'ev – the architect of the modern system of military medical education: the 275th anniversary of birth. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2017;36(2):71–76. (In Russ.).
13. Budko AA, Selivanov EF, Shabunin AV, Zhuravlev DA. Public military-medical education In Russia in XVIIth–XVIIIth centuries (regarding date of S.M. Kirov Military Medical Academy foundation). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2001;2:61–64. (In Russ.).
14. Voennaya medicina Rossii: k 210-letiyu Glavnogo voenno-medicinskogo upravleniya Ministerstva oborony Rossijskoj Federacii. Fisun Aja, editor. 2-e izd., isprav., dop. Saint Petersburg: Renome; 2015. 92 p.
15. Belogorskiy PA. Gospositalnaya chirurgicheskaya klinika pri Imperatorskoy Voenno-medicinskoy (byvshey Mediko-chirurgicheskoy) akademii 1841–1898. Materialy dlya istorii chirurgii v Rossii In: Dis. ... d-ra mediciny. Saint Petersburg; 1898. 279 p. (In Russ.).
16. Shapiro LI. Istoriya kafedry obshey chirurgii Voenno-medicinskoy akademii imeni S.M. Kirova (1798–1947) In: Dis. ... kand. med. nauk. Leningrad; 1948. 538 p. (In Russ.).
17. Russian Military Medical Academy (1798–1998) Shevchenko YuL, editor. Saint Petersburg: MMA; 1998. 728 p. (In Russ.).
18. Military Medical Academy (1798–2008). Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: MMA; 2008. 896 p. (In Russ.).
19. Kotiv BN, Kosachev ID. General Surgery department with the IF. Bush clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy (historical notes to the 220th anniversary of the foundation). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(3):3–9. (In Russ.).
20. Goncharov PP. Ocherki istorii Voenno-medicinskoy akademii v posleoktyabrskiy period. Leningrad; 1968. 358 p. (In Russ.).
21. Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: MMA; 2008. 616 p. (In Russ.).
22. Lopatto KESE Kafedra chirurgicheskoy patologii i terapii pri Imperatorskoy Voenno-medicinskoy (byvshey Mediko-chirurgicheskoy) akademii 1798–1898. In: Dis. ... d-ra mediciny. Saint Petersburg; 1898. 187 p. (In Russ.).
23. Landshevskiy AA. Istoricheskiy ocherk kafedry akademicheskoy chirurgicheskoy kliniki Imperatorskoy Voenno-medicinskoy (byvshey Imperatorskoy Mediko-chirurgicheskoy) akademii (1798–1898) In: Dis. ... d-ra mediciny. Saint Petersburg; 1898. 286 p. (In Russ.).
24. Shatkovskiy EK. Istoriya 1-y fakultetskoy (byvsh. gospositalnoy) chirurgicheskoy kliniki im. prof. S.P. Fedorova. In: Dis. ... d-ra med. nauk. Leningrad; 1955. 558 p. (In Russ.).
25. Maystrenko NA, Romashchenko PN, Aliev AK. Scientific school of Professor S.P. Fedorov. Saint Petersburg: Gumanistika; 2020. 264 p. (In Russ.).
26. Maystrenko NA, Romashchenko PN. 180 years of serving the Homeland (to the anniversary of the Department and Clinic of Faculty surgery of S.P. Fedorov). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;(23)3: 223–228. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma73224
27. Istoriya chirurgicheskoy kliniki imeni SP Fedorova (kafedry gospositalnoy, fakultetskoy, abdominalnoy chirurgii) ot Pirogova do nashih dney. Trofimov VM, editor. Saint Petersburg; 1993. 231 p.
28. Rossiiskii gosudarstvennii voennii arhiv. F. 4. R. 18. Vol. 20. P. 214–220. (In Russ.).
29. Zubarev PN, Kochetkov AV, Kosachev ID. Kafedra obshey chirurgii (1800–2000). Saint Petersburg: VMA; 2000. 39 p. (In Russ.).
30. Kuzin MI, Shkrob OS. Geroy Socialisticheskogo truda professor NN Elanskiy (k 75-letiyu so dnya rozhdeniya). *Chirurgiya*. 1969;6: 153–155. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, кандидат медицинских наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN-код: 5437-3457

AUTHORS INFO

***Dmitrii V. Ovchinnikov**, candidate of medical sciences, associate professor; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; SPIN code: 5437-3457

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author