

**Научно-практическое  
издание**

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

Издается ежеквартально.

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

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

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

Компьютерная верстка  
Н.А. Дергачёвой

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

E-mail: [vestnikvmeda@mail.ru](mailto:vestnikvmeda@mail.ru)

Тираж 300 экз.

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



9 771662 739207

© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK  
ROSSIJSKOI VOENNO-MEDICINSKOI  
ACADEMII

## УЧРЕДИТЕЛЬ

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



2019

1 (65)

Индекс для подписки  
в каталоге «Пресса России» – Т70943

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

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

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

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

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

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

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

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Никашин А.Н., Черкашин Д.В., Соболев А.Д., Макиев Р.Г.**  
Истинный возраст сердца и сосудов в оценке сердечно-сосудистого риска ..... 7

**Рубцов Ю.Е., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Гайворонский И.Н.**  
Новые возможности оценки тяжести внебольничных пневмоний у военнослужащих..... 13

**Рябова Т.С., Ракитянская И.А., Мануилов А.С., Захаров М.В.**  
Роль С1q-фракции компонента в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа..... 18

**Пашченко П.С., Рисман Б.В.**  
Оценка структурно-функциональных проявлений адаптации организма летчика по показателям цитологического и цитохимического статуса лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови ..... 23

**Сигуа Б.В., Земляной В.П., Латария Э.Л., Сингаевский А.Б., Качиури А.С., Гуржий Д.В., Мельников В.А., Волкова Е.С., Овчинников Д.В.**  
Диагностика и особенности эндовидеохирургического протезирования левосторонней послеоперационной диафрагмальной грыжи ..... 27

**Припорова Ю.Н., Куц Б.В., Ипатов В.В., Ушаков В.С., Серебряков А.Л., Бойков И.В.**  
Трудности дифференциальной диагностики опухолей гортани при применении высокотехнологичных лучевых методов ..... 31

**Аракельян Р.С., Окунская Е.И., Сергеева Н.А., Галимзянов Х.М., Коннова О.В., Пустохайлов И.В., Обухова А.А.**  
Поражения желудочно-кишечного тракта у детей, инвазированных лямблиями по данным результатов ультразвукового исследования ..... 38

**Шершнёв С.В., Ипатов В.В., Рамешвили Т.Е., Железняк С.Г., Халипова И.И., Куртаев Д.О., Романов Г.Г., Малаховский В.Н., Бабин В.С., Железняк И.С.**  
Значение результатов лучевого исследования у больных дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника при оформлении медицинской документации на санаторно-курортное лечение ..... 42

**Погосов А.В., Шибяев П.В.**  
Расстройства приспособительных реакций у сотрудников полиции в результате служебных командировок на Северный Кавказ: клинико-психопатологический и профилактический аспекты ..... 53

**Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Парамонова Н.М., Гайкова О.Н., Свистов Д.В.**  
Результаты морфологического исследования ткани головного мозга при идиопатической нормотензивной гидроцефалии ..... 57

**Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Петрова Н.В.**  
Взаимосвязь между гамма-фоном природной среды в период магнитных бурь и содержанием калия и натрия в эритроцитах у больных артериальной гипертензией с различным психосоматическим статусом ..... 62

**Семелёв В.Н., Тиренко В.В., Юркин А.К., Бондарчук С.В., Горностаев Д.А., Богданов А.Н., Волошин С.В., Успенская О.С., Карягина Е.В.**  
Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет..... 66

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

**Nikashin A.N., Cherkashin D.V., Sobolev A.D., Makiyev R.G.**  
The true age of the heart and blood vessels as a tool for increasing the effectiveness of cardiovascular risk assessment ..... 7

**Rubtsov Yu.E., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V., Gayvoronskiy I.N.**  
New possibilities for assessing the severity of community-acquired pneumonia among military personnel..... 13

**Ryabova T.S., Rakityanskaya I.A., Manuilov A.S., Zakharov M.V.**  
The role of C1q complement fraction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes ..... 18

**Pashchenko P.S., Risman B.V.**  
Evaluation of structural and functional manifestations of the pilot's organism adaptation in terms of the cytological and cytochemical status of lymphocytes and peripheral blood granulocytes..... 23

**Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Latariya E.L., Singaevsky A.B., Kachiuri A.S., Gurzhiy D.V., Melnikov V.A., Volkova E.S., Ovchinnikov D.V.**  
Diagnostics and features of endovideosurgical prosthetics of left-sided postoperative diaphragmatic hernia ..... 27

**Priporova Yu.N., Kuts B.V., Ipatov V.V., Ushakov V.S., Serebryakov A.L., Boykov I.V.**  
Difficulties of differential diagnostics of laryngeal tumors with using of high-technologic radiological imaging modalities..... 31

**Arakelyan R.S., Okunskaya E.I., Sergeeva N.A., Galimzyanov H.M., Konnova O.V., Pustokhaylov I.V., Obukhov A.A.**  
Affects of the gastrointestinal tract in children invaded by lamblies according to the results of ultrasound research..... 38

**Shershnev S.V., Ipatov V.V., Rameshvili T.E., Zheleznyak S.G., Khalipova I.I., Kurtaev D.O., Romanov G.G., Malakhovskiy V.N., Babirin V.S., Zheleznyak I.S.**  
Role of radiologic imaging results in sanatorium documentation preparation on the pre-sanatorium stage in patients with degenerative spine disease during referral for sanatorium treatment..... 42

**Pogosov A.V., Shibaev P.V.**  
Adjustment disorders among police officers in consequence of detached duties to the North Caucasus region: psychopathological characteristics and prevention ..... 53

**Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V., Gaydar B.V., Paramonova N.M., Gaykova O.N., Svistov D.V.**  
Results of the morphological research of brain tissue in idiopathic normal pressure hydrocephalus ..... 57

**Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G., Petrova N.V.**  
The relationship between the gamma background of the natural environment during magnetic storms and the content of potassium and sodium in red blood cells in patients with hypertension with different psychosomatic status ..... 62

**Semelev V.N., Tyrenko V.V., Yurkin A.K., Bondarchuk S.V., Gornostaev D.A., Bogdanov A.N., Voloshin S.V., Uspenskaya O.S., Karyagina E.V.**  
Features of comorbidities diseases and comorbidity younger than 60 years ..... 66

**Сигуа Б.В., Земляной В.П., Латария Э.Л., Никифорова А.В., Качиури А.С., Гуржий Д.В., Мельников В.А., Винничук С.А., Волкова Е.С., Овчинников Д.В.**

Диагностика и особенности эндовидеохирургического лечения гигантских непаразитарных кист печени ..... 75

**Свистов Д.В., Бадалов В.И., Шевелев П.Ю., Антонов Е.Г., Банников С.А., Ландик С.А., Алексеев Д.Е., Войцеховский Д.В., Круглов Д.В., Спицын М.И., Марцыншина К.Ю.**

Инфракрасное сканирование головы в диагностике внутричерепной патологии ..... 79

**Юркин А.К.**

Наиболее вероятные причины летального исхода при различных неотложных состояниях у иммунокомпрометированных больных гемобластозами, осложненными сепсисом после проведения полихимиотерапии ..... 84

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

Возможности экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении ревматоидного артрита ..... 91

**Сингаевский А.Б., Луговой А.Л., Ярцева Е.А., Гребцов Ю.В., Агишев И.А.**

Технические и тактические особенности применения санационных релапароскопий в лечении перитонита ..... 96

**Топузов Э.Э., Абдухалимов К.С., Абдулаев М.А., Авдеев А.М., Шекилиев В.А.**

Значение лапароскопии в диагностике и лечении кишечной непроходимости различной этиологии ..... 101

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Бромберг Б.Б., Денисов А.В., Онищенко Л.С., Зиновьев Е.В., Демченко К.Н., Овчинников Д.В.**

Особенности ультраструктуры поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите ..... 107

**Брук Т.М., Терехов П.А., Осипова Н.В., Зюкин А.В.**

Эффективность воздействия комплексного применения физических и эргогенных средств на показатели специальной физической подготовленности и анаэробной работоспособности высококвалифицированных спортсменов ..... 113

**Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю., Ку克林 В.Н.**

Исследование волос с целью диагностики употребления психоактивных веществ ..... 120

**Антушевич А.Е., Гребенюк А.Н., Климов А.Г., Ярцева А.А., Антонов В.Г., Болехан А.В., Богданова Е.Г.**

Противолучевая активность препаратов, содержащих дисульфиды глутатиона ..... 127

**Андриянов А.И., Сметанин А.Л., Субботина Т.И., Плахотская Ж.В., Коновалова И.А., Дарьина Н.И.**

Результаты предварительных испытаний бортового рациона питания экипажей дальней и военно-транспортной авиации ..... 131

**Зеленина Н.В., Назаров С.С., Марченко А.А., Ранцева С.А., Выприцкий П.А., Апчел В.Я., Юсупов В.В.**

Способ психофизиологической диагностики признаков парциального посттравматического стрессового расстройства у военнослужащих, выполнявших специальные задачи ..... 137

**Болехан В.Н., Кривцов А.В., Андриянов А.И., Сороколетова Е.Ф., Коновалова И.А., Сметанин А.Л., Плахотская Ж.В.**

Гигиенические аспекты питания и водообеспечения специалистов Военно-морского флота в условиях длительного морского похода: проблемы и пути решения ..... 142

**Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Latariya E.L., Nikiforenko A.V., Kachiuri A.S., Gurzhiy D.V., Melnikov V.A., Vinnichuk S.A., Volkova E.S., Ovchinnikov D.V.**

Diagnostics and features of endovideosurgical treatment of giant non-parasitic liver cysts ..... 75

**Svistov D.V., Badalov V.I., Shevelev P.Yu., Antonov E.G., Bannikov S.A., Landik S.A., Alekseev D.E., Voitsekhovskiy D.V., Kruglov D.V., Spicyn M.I., Marcynishina K.Yu.**

Infrared scan of the head in the diagnosis of intracranial pathology ..... 79

**Yurkin A.K.**

The most probable causes of a lethal outcome at various medical emergencies at immunokomprometirovanny patients of a gemoblastozama, complicated by sepsis after carrying out polychemotherapy ..... 84

**Manuilov A.S., Belskih A.N., Bardakov S.N., Apchel A.V., Tishko V.V., Zakharov M.V., Sokolov A.A., Ryabova T.S., Volkov K.Yu., Kudryavtsev I.V., Serebriakova M.K., Trulyev A.S.**

The possibilities of extracorporeal photopheresis in the complex treatment of rheumatoid arthritis ..... 91

**Singayevskiy A.B., Lugovoy A.L., Yartseva E.A., Grebtsov Yu.V., Agishev I.A.**

Technical and tactical features of the use of sanation relaparoscopy in the treatment of peritonitis ..... 96

**Topuzov E.E., Abduhalimov K.S., Abdulaev M.A., Avdeev A.M., Shekiliev V.A.**

The importance of laparoscopy in the diagnostics and treatment of the intestinal obstruction of various etiology ..... 101

**EXPERIMENTAL RESEARCH**

**Bromberg B.B., Denisov A.V., Onischenko L.S., Zinoviev E.V., Demchenko K.N., Ovchinnikov D.V.**

Features of the ultrastructure of the pancreas in experimental acute pancreatitis ..... 107

**Brooke T.M., Terekhov P.A., Osipova N.V., Zyukin A.V.**

The effectiveness of the impact of the integrated use of physical and ergogenic on indicators of special physical fitness, performance and recovery processes of highly skilled athletes ..... 113

**Slustovskaya Yu.V., Krysko M.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N.**

Hair research for the diagnosis of psychoactive substance use ..... 120

**Antushevich A.E., Grebenyuk A.N., Klimov A.G., Yartseva A.A., Antonov V.G., Bolechan A.V., Bogdanova E.G.**

Anti-radiation activity of preparations containing glutathione disulfides ..... 127

**Andriyanov A.I., Smetanin A.L., Subbotina T.I., Plahotskaya Z.V., Konovalova I.A., Darina N.I.**

Results of preliminary tests of an onboard food allowance of crews of distant and military-transport aircraft ..... 131

**Zelenina N.V., Nazarov S.S., Marchenko A.A., Rantseva S.A., Vyipritskiy P.A., Apchel V.Ya., Yusupov V.V.**

Method of psychophysiological diagnosis of signs of partial posttraumatic stress disorder in military personnel performed special tasks ..... 137

**Bolehan V.N., Krivtsov A.V., Andriyanov A.I., Sorokoletova E.F., Konovalova I.A., Smetanin A.L., Plahotskaya Z.V.**

Hygienic aspects of a food and water delivery of experts of navy fleet in the conditions of a long sea campaign: problems and decision ways ..... 142

**Зиновьев Е.В., Лукьянов С.А., Цыган В.Н., Кульминская А.А., Лапина И.М., Журишкина Е.В., Лопатин И.М., Асадулаев М.С., Арцимович И.В., Костяков Д.В., Панеях М.Б., Шабунин А.С., Zubov В.В., Жилин А.А., Давлетова Л.А., Стекольщикова Е.А.**

Оценка эффективности раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы с фукоиданом при ожогах кожи..... 148

**Улюкин И.М., Киселева Н.В., Костин Д.В., Березовский А.В., Орлова Е.С.**

Структура личности у лиц молодого возраста ..... 153

**Брук Т.М., Терехов П.А.**

Корреляционные взаимосвязи величины прироста результатов в спринтерском беге с показателями функционального состояния и физической подготовленности высококвалифицированных спортсменов ..... 157

**Карпович В.В., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф., Блинова М.И., Нащечкина Ю.А., Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Машель Т.В., Писугина Г.А., Переpletчикова Д.А., Никонов П.О., Цобкалло Е.С., Москалюк О.А., Мельников А.С., Сердобинцев П.Ю., Хороших Д.А., Ридель С.А.**

Исследование свойств синтетических полимерных матриц, изготовленных для трансплантации культивированных лимбальных стволовых клеток с целью устранения лимбальной недостаточности ..... 165

**Гайворонский И.В., Мадай О.Д., Гайворонская М.Г., Кириллова М.П.**

Возможности оценки морфометрических параметров средней зоны лица по данным рентгенологического исследования..... 171

**Лобачев И.В., Коршевер Н.Г., Дорфман Ю.Р., Фурманов Е.Е.**

Адаптация военнослужащих к боевым условиям..... 175

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**Легеца В.И., Загородников Г.Г., Санжаревский В.А., Резник В.М., Аксёнова Н.В.**

Злокачественные новообразования у военнослужащих – участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: итоги тридцатилетнего мониторинга ..... 180

**Петрова О.Н., Карасаева Л.А., Нурова А.А., Бычкова О.И.**

Нормативное правовое обеспечение организации и деятельности военно-врачебной экспертизы ..... 185

**Чуприна А.П., Хоминец В.В., Савченко И.Ф., Брижань Л.К., Кудяшев А.Л., Федотов А.О.**

Совершенствование организации оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» в военных округах и на Северном флоте ..... 190

**ОБЗОРЫ**

**Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н.**

Ассоциативные связи нейроиммунологии с воспалением и опухолевыми процессами..... 199

**Салухов В.В., Харитонов М.А., Николаев А.В., Зайцев А.А., Казанцев В.А., Иванов В.В., Богомолов А.Б., Асымов К.В.**

Острый бронхит: от понимания этиологии к адекватной терапии ..... 206

**Матвеев А.В., Чмырёв И.В., Скворцов Ю.Р., Тарасенко М.Ю.**

Методологический тупик текущей парадигмы ожоговой травмы ..... 214

**Степанов А.В., Ивченко Е.В., Дергачев В.Б.**

Состояние и перспективы разработки средств профилактики и лечения отравления биологическими токсинами – потенциальными агентами биотерроризма..... 220

**Zinovyev E.V., Lukyanov S.A., Tsygan V.N., Kulminskaya A.A., Lapina I.M., Zhurishkina E.V., Lopatin I.M., Asadulaev M.S., Artsimovich I.V., Kostyakov D.V., Paneyakh M.B., Shabunin A.S., Zubov V.V., Zhilin A.A., Davletova L.A., Stekolshchikova E.A.**

Evaluation of the effectiveness of wound dressings based on bacterial cellulose with fucoidan for skin burns ..... 148

**Uliukin I.M., Kiseliova N.V., Kostin D.V., Berezovskii A.V., Orlova E.S.**

Personality structure in young people..... 153

**Brooke T.M., Terekhov P.A.**

Correlation matrix for revealing informative indicators of functional state estimation, anaerobic working capacity and physical readiness of highly qualified athletes..... 157

**Karpovich V.V., Kulikov A.N., Churashov S.V., Chernysh V.F., Blinova M.I., Nashchekina Yu.A., Alexandrova O.I., Khorolskaya Yu.I., Machel T.V., Pisugina G.A., Perepletchikova D.A., Nikonov P.O., Tsobkallo E.S., Moskalyuk O.A., Melnikov A.S., Serdobintsev P. Yu., Khoroshih D.A., Riedel S.A.**

Research of the properties of synthetic polymer matrices made for transplantation of cultured limbal stem cells to eliminate a limbal deficiency..... 165

**Gaivoronsky I.V., Madaj O.D., Gaivoronskaya M.G., Kirillova M.P.**

The possibility of assessing the midface morphometric parameters according to x-ray methods ..... 171

**Lobachev I.V., Korshever N.G., Yu.R. Dorfman, E.E. Furmanov**

Adaptation of servicemen to battle conditions..... 175

**ORGANIZATION OF HEALTHCARE**

**Legeza V.I., Zagorodnikov G.G., Sanzharevsky V.A., Reznik V.M., Aksenova N.V.**

Malignant neoplasm’s among military servicemen participated in cleaning up the Chernobyl nuclear power plant: results of a 30-year monitoring..... 180

**Petrova O.N., Karasaeva L.A., Nurova A.A., Bychkova O.I.**

Normative legal support of the organization and activity of military medical examination..... 185

**Chuprina A.P., Khominets V.V., Savchenko I.F., Brizhan L.K., Kudyashev A.L., Fedotov A.O.**

Improving the organization of medical care in the «traumatology and orthopedics» profile in military districts and the Northern fleet ..... 190

**REVIEWS**

**Moskalev A.V., Gumilevskiy B. Yu., Apchel A.V., Tsygan V.N.**

Associative communications neuroimmunology with an inflammation and tumoral processes..... 199

**Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Nikolaev A.V., Zaitsev A.A., Kazantsev V.A., Ivanov V.V., Bogomolov A.B., Asyamov K.V.**

Acute bronchitis: from understanding etiology to adequate therapy ..... 206

**Matveenko A.V., Chmyrev I.V., Skvortsov Yu.R., Tarasenko M. Yu.**

Methodological impasse of the current paradigm of burn injury ..... 214

**Stepanov A.V., Ivchenko E.V., Dergachev V.B.**

State and prospects of development of means of prevention and treatment of poisoning by biological toxins – potential agents of bioterrorism ..... 220

**Башарин В.А., Карамуллин М.А., Зацепин В.В.,  
Завирский А.В., Чеховских Ю.С.**

Комбинированное действие ионизирующих  
излучений и токсикантов ..... 225

**Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.,  
Емелин А.Ю., Лапина А.В.**

Глимфатическая система мозга  
и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера ..... 230

**Попков В.Л., Карасулова Е.Л., Лапина Н.В.,  
Задорожний А.В., Макслюкова Е.С., Зуйкова М.А.**

Особенности ортодонтического лечения  
пациентов с патологией пародонта,  
осложненного нарушением окклюзии ..... 237

**НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ**

**Лобачев И.В., Соловьев А.И.,  
Корнилов В.А., Резванцев М.В.**

Система непрерывного медицинского образования  
и принципы аккредитации медицинских специалистов ..... 242

**Фурманов Е.Е., Лобачев И.В.,  
Федорчук И.С., Круглова М.В.**

Организация разработки и использования  
электронных учебных изданий в образовательном  
процессе при подготовке медицинских специалистов ..... 247

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

**Жолус Б.И., Петреев И.В.**

Изучение военной гигиены  
в Рабоче-крестьянской Красной армии ..... 253

**Земляной В.П., Сигуа Б.В., Филенко Б.П.,  
Мельников В.А., Захаров Е.А., Кулагин Д.В.**

Йоханн Микулич-Радецкий – один из основоположников  
современной европейской хирургии ..... 260

**Иорданишвили А.К., Воскресенский В.В.**

Военный врач, хирург, организатор  
стоматологической помощи  
(к 100-летию со дня рождения В.П. Забелина) ..... 265

**ХРОНИКА**

**Моргошия Т.Ш., Апчел В.Я.**

Академик Ипполит Васильевич Давыдовский  
(к 50-летию со дня смерти) ..... 268

**Литвиненко И.В., Михайленко А.А.,  
Попов А.Е., Дынин П.С.**

Михаил Николаевич Жуковский –  
выдающийся отечественный невролог  
(к 150-летию со дня рождения) ..... 274

**ЮБИЛЕИ**

**Арсентьев В.Г., Платонова Т.Н.**

Вклад профессора Николая Павловича Шабалова  
в развитие отечественной педиатрии  
(к 80-летию) ..... 278

Правила для авторов ..... 280

**Basharin V.A., Karamullin M.A., Zatsepin V.V.,  
Zavirskiy A.V., Chekhovskikh Yu.S.**

The combined effect of ionizing  
radiation and toxicants ..... 225

**Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.,  
Emelin A.Yu., Lapina A.V.**

Glymphatic brain system and its role  
in pathogenesis of Alzheimer’s disease ..... 230

**Popkov V.L., Karasulova E.L., Lapina N.V.,  
Zadorozhny A.V., Maksyukova E.S., Zuykova M.A.**

Peculiarities of orthodontic treatment  
of patients with pathology of periodont complicated  
by disorder of occlusion ..... 237

**THE NEW IN EDUCATION**

**Lobachev I.V., Solovev A.I.,  
Kornilov V.A., Rezvantsev M.V.**

New accreditation systems of medical specialist  
and continuing medical education ..... 242

**Furmanov E.E., Lobachev I.V.,  
Fedorchuk I.S., Kruglova**

Organization of development and use of electronic educational  
publications in the educational process in the training  
of medical specialists ..... 247

**HISTORY OF MILITARY MEDICINE**

**Zholus B.I., Petreev I.V.**

Studying of military hygiene in the Workers’  
and Peasants’ Red army ..... 253

**Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Filenko B.P.,  
Melnikov V.A., Zakharov E.A., Kulagin D.V.**

Johann Mikulicz-Radecki – one of the founders  
of modern european surgery ..... 260

**Iordanishvili A.K., Voskresenskiy V.V.**

Military doctor, surgeon, organizer  
of dental care (on the 100<sup>th</sup> anniversary  
of the birth of V.P. Zabelin) ..... 265

**CHRONICLE**

**Morgoshiia T.Sh., Apchel V.Ya.**

Academician Ippolit Vasilyevich Davydovsky  
(on the 50<sup>th</sup> anniversary of his death) ..... 268

**Litvinenko I.V., Mikhailenko A.A.,  
Popov A.E., Dynin P.S.**

Mikhail Nikolayevich Zhukovsky –  
the famous Russian neurologist  
(the 150<sup>th</sup> anniversary of the birth) ..... 274

**JUBILEES**

**Arsentiev V.G., Platonov T.N.**

Contribution of Professor Nikolai Pavlovich Shabalov  
to the development of Russian paediatrics  
(on the occasion of the 80<sup>th</sup> anniversary) ..... 278

Instruction to author ..... 280

А.Н. Никашин, Д.В. Черкашин,  
А.Д. Соболев, Р.Г. Макиев

## Истинный возраст сердца и сосудов в оценке сердечно-сосудистого риска

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

**Резюме.** *Анализируются проблемы раннего сосудистого старения как одного из возможных основных параметров развития кардиоваскулярной патологии. Интегральный показатель, которым является «сосудистый возраст», может быть выше хронологического при наличии модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Сосудистое старение представляет собой генерализованный процесс, затрагивающий все слои артериальной стенки, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения крупных артерий. Раннее сосудистое старение – это ускоренное развитие соответствующих изменений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. При этом параллельно происходят процессы атеросклероза, выражающегося в дегенерации эластических волокон и накоплении коллагена в меди, и атеросклероза. Расчетный показатель истинного возраста сердца и сосудов (сосудистого возраста) отражает степень индивидуального сердечно-сосудистого риска в понятной для пациента форме. Доступность в восприятии данного параметра для пациентов может значительно повысить приверженность к медикаментозной терапии и изменению образа жизни. Показатель раннего сосудистого старения может служить инструментом для переоценки категории сердечно-сосудистого риска. Обосновываются поиски новых моделей для теоретического понимания и влияния на повышенный риск кардиоваскулярных осложнений, а также предупреждения манифестации кардиоваскулярных заболеваний. В связи с данной перспективой обсуждается самый важный кардиоваскулярный фактор риска – возраст, который определяет процесс старения, особенно сосудистого старения. Скорость и выраженность возрастных изменений зависит от множества взаимодействий между возрастом, образом жизни, сопутствующими заболеваниями и генетикой. Рассмотрены основные данные современного представления о раннем сосудистом старении: определение, основные механизмы сосудистого старения, методики оценки раннего сосудистого старения, клиническое значение и возможности его снижения.*

**Ключевые слова:** *сосудистый возраст, сердечно-сосудистый риск, артериальная ригидность, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, концепция раннего сосудистого старения, истинный возраст сердца, оценка жесткости артерий.*

Проблема предупреждения заболеваний и prolongation активной жизни человека привлекает врачей, ученых уже многие столетия. Проведены различные исследования по изучению факторов риска (ФР) развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), отражением которых являются многочисленные программы, рекомендации Европейского общества кардиологов и других медицинских ассоциаций.

ССЗ относятся к числу основных причин заболеваемости и преждевременной смертности во всем мире. Несмотря на то, что во многих регионах мира наблюдается уменьшение стандартизованной по возрасту заболеваемости ССЗ, рост абсолютного числа смертей продолжается.

Поскольку риск ССЗ по-прежнему представляет собой проблему, несмотря на профилактику и все усилия по лечению, необходимы новые патофизиологические модели для лучшего понимания сердечно-сосудистого риска (ССР) и возможности его снижения на основе новых концепций [20].

В 2015 г. P. Libby и G. Pasterkamp [15] опубликовали в Европейском кардиологическом журнале статью «Реквием ранимой бляшке». Авторы обращают внимание на то, что богатые липидами атеромы со стойкой по-

крышкой не одиночны, довольно часто множественны и поражают несколько сосудистых бассейнов того же индивидуума. Богатые липидами атеромы со стойкой крышкой наиболее часто существуют годами, не вызывая клинического события. Профиль риска и демография пациентов, страдающих острой коронарной недостаточностью (ОКН), во всем мире изменяются (глобальное распространение, более молодой возраст, больше женщин, больше резистентности к инсулину/диабета, больше гипертриглицеридемии и меньше избытка липопротеидов низкой плотности). Лечение статинами и другие превентивные меры начали модифицировать атеросклеротическое заболевание. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента S–T убывает, тогда как инфаркт миокарда без подъема сегмента S–T растёт. Разрыв бляшки как причина острого коронарного синдрома снижается, тогда как поверхностная эрозия нарастает. Бляшки, лежащие в основе цереброваскулярных осложнений, имеют более «стабильные» фиброзные характеристики по сравнению с их характеристиками 10 лет назад, что является вызовом по отношению к концепции «ранимой бляшки». При этом происходит переключение внимания с индивидуальных (отдельных) повреждений на общую тяжесть атеросклеротического заболевания в оценке риска.

Несмотря на нашу способность выявить атеросклеротические повреждения с характеристиками ранимости с применением различных способов получения изображений, в клинических исследованиях не удалось продемонстрировать имеющую значение пользу от визуализации бляшек. Многочисленные патологические и клинические исследования показывают, что многие (если не большинство) бляшек разрывается без возникновения клинических синдромов. Несколько продольных исследований с визуализацией продемонстрировали, что морфология бляшек изменяется за несколько месяцев, приобретая и утрачивая характеристики ранимости [7].

В 2016 г. в Европейском кардиологическом журнале была опубликована статья, посвященная итогам профилактики в кардиологии в 2015 г. В статье, в частности, отмечено уменьшение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов высокого риска. Это объясняется внедрением комплексной стратегии, направленной на модифицируемые ФР, в том числе в образе жизни и питании, кроме того, изучением методов и результатов оценки гибридной визуализации для выявления субклинического атеросклероза с потенциальными возможностями улучшения прогнозирования риска и их управлением. Вместе с тем имеется клиническая демонстрация факта того, что только у 50–77% больных, страдающих ОКН, причиной был разрыв атеросклеротической бляшки, а не ее эрозия [10].

В связи с этим возникает закономерный вопрос – в каком возрасте целесообразно начинать оценивать риск ССЗ? Известно, что у взрослых (в возрасте ≤50 лет) с низким 10-летним риском и высоким риском ≥39% в течение последующей жизни (с 1 повышенным ФР, который поддается коррекции) чаще имеются субклинические ССЗ. У них прогрессирует атеросклероз по сравнению с пациентами с низкими оценками 10-летнего и пожизненного риска. Следовательно, существует потенциальная польза начала агрессивных мер профилактики в более раннем возрасте у больных с низким краткосрочным, но высоким пожизненным прогнозируемым риском [9].

Стратегии профилактики ССЗ могут различаться по эффективности в зависимости от исходного уровня ССР. Для правильной оценки соотношения риска и пользы какой-либо стратегии профилактики важно оценить абсолютное снижение риска. Если снижение относительного риска одинаково во всех группах риска, абсолютное снижение риска будет значительнее у лиц с высокой степенью риска, чем в когорте с низким уровнем риска. По этой причине очень важно точно оценивать ССР. В зависимости от используемой шкалы оценки риска один и тот же пациент может быть отнесен к различным уровням риска [9].

Оценка ССР имеет ряд ограничений и часто приводит к недооценке риска сердечно-сосудистых осложнений, в особенности среди молодых лиц. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале оценки ССР (Systematic Coronary

Risk Evaluation – SCORE) и другим подобным шкалам не обеспечивает индивидуального подхода, так как реализация ФР в значительной степени зависит от их интенсивности, длительности воздействия и генетических особенностей человека [11].

В связи с этим в развитии медицины, и в частности кардиологии, большое значение имеет создание новых концепций или моделей, которые отражают самые последние достижения науки и клинической практики в определенных сегментах патологии и направлены на решение вопросов не только механизма возникновения заболевания, но и ранней его диагностики, лечения и снижения заболеваемости и смертности [3].

Создавались новые модели возникновения и формирования сердечно-сосудистой патологии, связанные с артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом. За последние полвека была разработана и успешно реализуется концепция факторов ССР. Среди них наиболее важным является возраст и процесс старения в целом, особенно процесс старения сердца и сосудов, являющийся частью естественного биологического континуума [20].

В результате сформулированных к настоящему времени представлений о старении сосудов (arterial aging) [18, 21], основу которого составляет ряд известных и достаточно хорошо описанных в литературе патологических изменений, таких как артериосклероз, дисфункция эндотелия, атеросклероз, нарушение метаболизма углеводов и воспаление [20].

Таким образом, в настоящее время для адекватной и объективной оценки индивидуального ССР наибольшее значение имеет определение интегральных показателей, которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека в течение жизни и могут быть представлены в количественном выражении. К числу таких показателей может быть отнесен биологический возраст системы кровообращения.

На современном этапе развития профилактической кардиологии все больше исследований посвящено ранней стадии сосудистой патологии, результатом которых стала концепция раннего сосудистого старения (РСС), разработанная группой европейских исследователей. Появились новые аспекты, связанные с генетикой, биологией теломер и ролью кишечной микробиоты. Тем не менее все еще нет унифицирующего определения для РСС и возможности воздействия на данное состояние, имеются лишь рекомендации для обычного контроля факторов ССР. Концепция РСС диктует новые способы профилактики ССЗ путем агрессивного снижения модификаторов атеросклероза – aggressive decrease of atherosclerosis modifiers (ADAM) [20].

Термин «сосудистое старение» впервые был введен в практику во второй половине XX в. в публикации S. Taddei et al. [23] E.G. в рамках Балтиморского продольного исследования старения исследования – Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) [20].



М.Ф. O'Rourke и М.Е. Safar [21] предложили ввести в практику понятие «континуум сердечно-сосудистого старения», описывающее длинный путь пациента от появления ФР до развития ССЗ и их осложнений.

В ускоренном старении сосудов играют роль как традиционные ФР ССЗ (АГ, сахарный диабет, дислипидемия, употребление табака, семейный анамнез ССЗ, метаболический синдром), так и нетрадиционные (хроническое заболевание почек, воспаление, генетическое и эмбриональное программирование, биология теломер, окислительный стресс).

По мнению большинства исследователей этой проблемы, самым главным признаком старения сосудов считается повышение их жесткости [5]. Увеличение жесткости артерий вследствие сложных взаимодействий сопровождается значительными гемодинамическими нарушениями. В этой связи появился даже новый термин – «сосудистое и гемодинамическое старение» [20].

Уплотнение артерий эластического типа с увеличением скорости пульсовой волны (СПВ) и, соответственно, более раннее возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте приводят к повышению систолического и снижению диастолического артериального давления (АД), повышению постнагрузки на сердце с развитием гипертрофии левого желудочка, нарушению коронарной, мозговой и почечной перфузии. Главным фактором, определяющим утрату эластических свойств сосудистой стенкой, является возраст. Однако этот процесс может быть ускорен воздействием других ФР, например повышенным АД, нарушениями углеводного и липидного обмена, что и стало основанием для разработки концепции преждевременного (ускоренного) старения сосудистого русла [4].

Естественное старение – наиболее частый ФР развития многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, сахарного диабета (СД) 2 типа, рака и т. д., а также естественной утраты эластических свойств артериальной стенкой. С ранним старением сосудов ассоциированы АГ, дислипидемия, СД, хроническое воспаление [4, 20].

Возможно, преждевременное старение сосудов запрограммировано уже внутриутробно или под воздействием ряда факторов в раннем постнатальном периоде [14]. Структура и функция сосудов определенным образом программируются во время ранних периодов жизни. Так, замедленное развитие плода приводит к нарушению синтеза эластина, участвующего в прочности и эластичности тканей, уменьшению плотности капиллярной сети, диаметра артерий, эндотелиальной дисфункции по сравнению с детьми с нормальным фетальным развитием [6], что приводит к повышенному риску развития (ССЗ) [12].

Представления о роли внутриутробного развития и раннего постнатального периода нашли отражение в гипотезе «несоответствия». Согласно ей, существуют несоответствия условий, для которых плод был «запрограммирован» *in utero*, и реальных усло-

вий окружающей среды [14]. Последнее объясняют многочисленные эпидемиологические наблюдения об обратной зависимости между массой тела при рождении (корректированной по сроку внутриутробного развития) и систолическим АД в детском, подростковом и взрослом возрасте, а также ассоциацию низкой массы тела при рождении с повышенным ССР.

Артериальная ригидность в целом и особенно ригидность аорты могут рассматриваться как следствие кумулятивного воздействия сердечно-сосудистых ФР на артериальную стенку в течение жизни. В отличие от уровня АД, гликемии или липидов, колеблющихся в течение длительного наблюдения за пациентом, артериальная ригидность отражает истинное повреждение артериальной стенки. По сути, она интегрирует длительный эффект всех идентифицированных и неидентифицированных ФР. Выявление повышенной артериальной ригидности позволяет избежать ошибочного отнесения пациента к группе низкого или среднего риска. Достигнув определенного критического уровня, изменения сосудистой стенки на всем протяжении сосудистого русла (ремоделирование микроциркуляторного русла, гипертрофия мышечного слоя артерий мелкого и среднего калибра, утолщение интимо-медиального слоя крупных артерий, снижение эластичности аорты) реализуются в стабильное повышение АД (периферического и центрального) и формирование АГ, которая становится мощным катализатором ускорения сосудистого старения, приводящего к появлению и прогрессированию других поражений органов-мишеней [4].

Существуют отдельные споры об определении синдрома РСС. Часть исследователей придерживается мнения, что нет необходимости в выделении этого синдрома, так как эта концепция больше похожа на биологическую модель для понимания, а не на фиксированную клиническую модель [20]. Кроме того, она дает возможность проанализировать распределение СПВ как маркера жесткости сосудов и РСС в различных возрастных группах, стратифицированно для мужчин и женщин. Еще одним способом определения РСС может служить контурный анализ пульсовой волны, изменения которой нельзя объяснить обычными сердечно-сосудистыми ФР при проведении множественного регрессионного анализа при корректировке с учетом возраста, пола, АД, гиперлипидемии, курения, гипергликемии и медикаментозного лечения.

Таким образом, синдром РСС является полезной концепцией для повышения информированности врачей о патофизиологических последствиях определения важных ФР ССЗ [24, 17]. Выраженность влияния этих факторов поддается количественной оценке с изменениями в течение времени, например путем определения СПВ. Для полноценного определения долгосрочного эффекта необходима широкая оценка и модификация ФР.

Поиски оптимальной методики определения сосудистого возраста в перспективе его сопоставления с паспортным возрастом представляются чрезвычайно важными [5].

К неинвазивным методикам оценки жесткости артерий относят определение СПВ на каротидно-феморальном сегменте; измерение центрального аортального давления (ЦАД); показатель прироста давления – индекс аугментации (усиления).

Поскольку главный признак старения сосудов – повышение их жесткости, морфологические изменения, связанные с жесткостью артерий и атеросклерозом, можно измерить количественно путем определения СПВ на каротидно-феморальном сегменте. Это показатель, который используется в клинической практике как маркер ССР [20, 22]. Порог СПВ выше 10 м/с был предложен в качестве уровня, при превышении которого значительно увеличивается ССР, что должно мотивировать проведение различных вмешательств [20]. Это нашло отражение в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии/Европейского общества кардиологов [16]. В метаанализе 16 когортных исследований, продемонстрировавшем предсказательную ценность показателя СПВ в определении общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений, на основании индивидуальных данных было установлено, что СПВ является независимым маркером риска даже после нормализации ряда других факторов ССР [8].

Методика объемной сфигмографии с определением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и расчетного сосудистого возраста является легко воспроизводимой и доступной методикой скринингового обследования пациентов для раннего выявления изменений сосудистой стенки [2, 19].

Еще одной неинвазивной методикой оценки жесткости артерий является измерение ЦАД. ЦАД – интегральный гемодинамический показатель, величина которого зависит от сердечного выброса, периферического сопротивления, жесткости артерий крупного и среднего калибра, величины отраженной волны. Помимо величины ЦАД, существует показатель прироста давления – индекс аугментации (усиления), который определяется как разница давлений между первым, ранним пиком (вызванным систолой левого желудочка) и вторым, поздним (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на центральное пульсовое давление. Ю.А. Карпов [3] указывает, что ЦАД и индекс аугментации служат независимыми предикторами риска развития ССО.

Для облегчения оценки индивидуального ССР применяются следующие алгоритмы: Фремингемская шкала оценки риска развития ишемической болезни сердца и ССЗ (Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events); шкала SCORE; шкалы риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score); шкала оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний по стандартам Шотландского межвузовского сообщества (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment – ASSIGN); алгоритм риска сердечно-сосудистых заболеваний согласно

базе данных университета Ноттингема (Cardiovascular Risk Algorithm QRESEARCH) [9].

Описание любой шкалы включает характеристику популяции, ФР, прогнозируемые исходы, результаты анализа и ограничения применения. К нерешенным проблемам при оценке ССР относятся преимущество оценки 10-летнего риска по сравнению с риском в течение всей последующей жизни; целесообразность прогнозирования конечных точек, связанных с ССЗ или только с коронарной болезнью сердца; эффективность применения шкал риска, из которых исключены лабораторные показатели; возраст, в котором надо начинать оценивать риск; влияние расовых и половых различий на оценку риска и вопрос о том, должна ли оценка риска определять терапию [11].

При этом молодые люди, женщины, лица пожилого возраста и национальные меньшинства продолжают быть нерепрезентативными в клинических исследованиях. Между тем молодые люди могут иметь в течение всей последующей жизни очень высокий ССР, который может поддаваться снижению при воздействии на ФР. Причем 10-летний ССР у них может оцениваться как низкий. Именно для этой категории пациентов важно определять сосудистый возраст, который служит отражением биологического возраста человека. С возрастом в сосудах происходят изменения, и эти изменения являются важными ФР развития ССЗ.

Несомненно, очень важным шагом в популяризации алгоритма шкалы SCORE для определения ССР стал расчет сосудистого возраста [11]. Определить сосудистый возраст можно, зная пол, паспортный возраст, систолическое АД, отношение пациента к курению, уровень холестерина и глюкозы крови. Добавление каждого неконтролируемого фактора ССР повышает расчетный сосудистый возраст на несколько лет.

Расчет ФР с помощью шкалы SCORE был включен в европейские рекомендации по профилактике ССЗ как инструмент, позволяющий пациентам, особенно молодым лицам, лучше понимать их риск, даже если их абсолютный риск невелик [11].

Концепция сосудистого возраста, выражающегося в годах для лица, которому проводится оценка индивидуального ССР, может быть более доступной в понимании, чем степень будущего риска в процентах. При помощи математического уравнения рассчитывается суммарный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет в процентах. Например, у 40-летнего курильщика с высоким АД и высоким уровнем холестерина величина абсолютного риска шкалы SCORE составляет 3%, при этом сосудистый возраст составляет 63 года. Таким образом, пациент может понять, что его возраст с сосудистой точки зрения старше на 23 года. Расчет сосудистого возраста представляет собой ценный инструмент, который помогает пациенту соблюдать терапевтические мероприятия, а здоровому субъекту – профилактические. В этом плане сосудистый возраст является эквивалентом степени риска. Предполагается, что пациенту легче соотнести вероятность

будущих заболеваний и осложнений с понятием возраста (который выражается в годах), чем со степенью будущего риска в процентах.

Дальнейшие исследования, ведущиеся в этом направлении, позволят более точно определить понятие «истинный возраст сердца и сосудов» или «сосудистый возраст», разработать новые оптимальные способы его оценки, а также выявить его эффективность в повышении приверженности больных к предписанному лечению, а здоровых лиц к профилактическим мероприятиям.

Важно, чтобы в клинической практике имелся инструмент, позволяющий не только быстро оценить индивидуальные риски развития ССЗ и ССО на основании простых клинико-анамнестических и лабораторных данных, но и доходчиво и эффективно донести эти показатели риска каждому конкретному лицу в доступных терминах [3, 16].

Результаты стратификации с осознанием пациентами и здоровыми лицами собственных рисков будут полезными, так как прогнозирование частоты возникновения ССЗ и их осложнений и повышение мотивированности пациента к соблюдению лечебных рекомендаций до сих пор являются одними из важнейших не используемых в полной мере «резервов» повышения эффективности профилактических мероприятий и медикаментозного лечения в современной кардиологии.

Расчетный показатель истинного возраста сердца и сосудов (сосудистого возраста) отражает степень индивидуального ССР в понятной для пациента форме.

Таким образом, главной целью профилактической кардиологии является поиск наиболее эффективных путей профилактики ССЗ и смертности. Изменение образа жизни и назначение медикаментозной терапии могут приводить к уменьшению артериальной ригидности, а следовательно, и уменьшению «сердечно-сосудистого возраста» путем коррекции основных ФР ССЗ.

В настоящее время в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [1] понятие «сердечно-сосудистого возраста» рекомендуется широко использовать при проведении профилактического консультирования, особенно молодых людей, имеющих низкий абсолютный и при этом высокий относительный риск [3].

Имеется достаточное количество подтверждений тому, что связанные со старением дисфункция эндотелия, утолщение и повышение ригидности сосудистой стенки создают активную в метаболическом отношении среду, которая способствует возникновению или прогрессированию ССЗ. Следовательно, чем более выражены возрастные изменения в стенке сосуда, тем легче и быстрее развивается атеросклероз, АГ и другие патологические процессы, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию возрастных изменений.

И.Д. Стражеско и др. [5] свидетельствуют о том, что старение – движущая сила в процессе развития изменений в сердце и сосудах (артериях). Возрастные

изменения сосудов образуют альянс с кардиоваскулярными ФР, тем самым существенно повышая риск развития ССЗ. О.В. Гайсенко [2], Ю.А. Карпов [3], И.Д. Стражеско и др. [5], P.M. Nilsson [20], M.F. O'Rourke, M.E. Safar [21] рассматривают неблагоприятное сердечно-сосудистое старение как синоним субклинического течения заболевания. Однако это не совсем так. Сосудистое старение и сосудистая болезнь – партнеры, каждый из которых вносит свой вклад в развитие патологического процесса. Поскольку изменения сосудов, ассоциированные с возрастом, – ФР развития заболевания, именно они представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств. Однако при бессимптомном течении эти изменения находятся, как правило, вне зоны пристального внимания врачей. Тем не менее проблема предупреждения сердечно-сосудистого старения все активнее привлекает внимание ученых, что приводит к созданию новых патофизиологических моделей, основанных на новых научных концепциях, и неизбежно будет способствовать совершенствованию мер своевременной и эффективной профилактики ССЗ.

#### Литература

1. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика-2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
2. Гайсенко, О.В. Применение индекса САVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.В. Гайсенко // Кардиология. – 2015. – № 7. – С. 51–56.
3. Карпов, Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2016. – № 3. – С. 3–10.
4. Котовская, Ю.В. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с использованием периндоприла А / Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 101–107.
5. Стражеско, И.Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско [и др.] // Кардиовас. терап. и проф. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 93–100.
6. Adams, J.M. Biological ageing. A fundamental, biological link between socio-economic status and health? / J.M. Adams, M. White // Eur. J. Pub. Health. – 2004. – Vol. 14. – P. 331–334.
7. Arbab-Zadeh, A.V. The myth of the «vulnerable plaque»: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment / A.V. Arbab-Zadeh, V. Fuster // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, № 8. – P. 846–855.
8. Ben-Shlomo, Y. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 636–646.
9. Berger, J.S. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients / J.S. Berger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1169–1177.
10. Chapman, M.J. The year in cardiology 2015: prevention / M.J. Chapman [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 510–519.
11. Cuende, J.I. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation / J.I. Cuende [et al.] // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2351–2358.

12. Ferreira, I. Carotid stiffness in young adults: a life-course analysis of its early determinants: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / I. Ferreira [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59, № 1. – P. 5461.
13. Henskens, L.H. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients / L.H. Henskens [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 1120–1126.
14. Laurent, S. The European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S Laurent [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
15. Libby, P. Requiem for the «vulnerable plaque» / P. Libby, G. Pasterkamp // Eur. Heart J. – 2015. – № 36. – P. 2984–2987.
16. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G. [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.
17. Minamino, T. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes / T. Minamino, I. Komuro // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2008. – Vol. 5. – P. 637–648.
18. Najjar, S.S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? / S.S. Najjar [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 454–462.
19. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 populationbased measurement studies with 19.1 million participants // Lancet. – 2017. – Vol. 389 (10064). – P. 37–55.
20. Nilsson P.M. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P.M. Nilsson [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 8. – P. 1517–1526.;
21. O'Rourke, M.F. Safar M.E, Mechanical principles in arterial disease / M.F. O'Rourke, M.E Safar // Hypertension. – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 2–9.
22. Van Bortel, L.M. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 445–448.
23. Wang, M. Central arterial aging: humans to molecules. In: Safar M, editor / M. Wang, E.G. Lakatta // Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension. Amsterdam: Elsevier. – 2006. – P. 137–60.
24. Williams, B. CAFE Investigators Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results – of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.

A.N. Nikashin, D.V. Cherkashin, A.D. Sobolev, R.G. Makiyev

### The true age of the heart and blood vessels as a tool for increasing the effectiveness of cardiovascular risk assessment

**Abstract.** *The problems of early vascular aging are analyzed as one of the possible key parameters for the development of cardiovascular pathology. The integral indicator, which is «vascular age» can be higher than chronological in the presence of modifiable and non-modifiable risk factors. Vascular aging is a generalized process involving all layers of the arterial wall, which is based on structural and functional changes in large arteries. Early vascular aging is the accelerated development of relevant changes in patients with high cardiovascular risk. At the same time, the processes of arteriosclerosis, manifested in the degeneration of elastic fibers and the accumulation of collagen in the media, and atherosclerosis occur in parallel. Estimated true age of the heart and blood vessels (vascular age) reflects the degree of individual cardiovascular risk in a form understandable to the patient. Accessibility in the perception of this parameter for patients can significantly increase adherence to drug therapy and lifestyle changes. An indicator of early vascular aging can serve as a tool to reassess the cardiovascular risk category. It justifies the search for new models for theoretical understanding and influence on the increased risk of cardiovascular complications, as well as preventing the manifestation of cardiovascular diseases. In connection with this perspective, the most important cardiovascular risk factor is discussed – the age that determines the aging process, and especially vascular aging. The speed and severity of age-related changes depends on the many interactions between age, lifestyle, comorbidities, and genetics. The main data of the modern concept of early vascular aging are considered: the definition, the main mechanisms of vascular aging, methods for assessing early vascular aging, the clinical significance and the possibilities for its reduction.*

**Key words:** *vascular age, cardiovascular risk, arterial stiffness, cardiovascular vascular index, concept of early vascular aging, true heart age, assessment of arterial stiffness.*

Контактный телефон: 8-921-889-08-99; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Ю.Е. Рубцов, Ю.Ш. Халимов,  
С.В. Гайдук, И.Н. Гайворонский

## Новые возможности оценки тяжести внебольничных пневмоний у военнослужащих

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

**Резюме.** Представлены результаты ретроспективного и проспективного исследования 673 историй болезни военнослужащих молодого возраста, лечившихся в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации по поводу внебольничной пневмонии. Установлено, что у военнослужащих молодого возраста внебольничная пневмония тяжелого течения характеризуется транзиторным снижением уровня свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл – маркер тяжелого течения и неблагоприятного прогноза течения заболевания, он коррелирует с артериальной гипотензией, нарушением сознания, ростом количества баллов по шкалам оценки тяжести пневмонии и сроками госпитализации. Функциональные расстройства щитовидной железы являются отражением неблагоприятной эндокринно-метаболической ситуации в организме, сочетаются с более тяжелым течением пневмонии, при этом данные изменения у военнослужащих молодого возраста, страдающих внебольничной пневмонией тяжелого течения, носят более выраженный характер. Выявлено, что шкала «Систолическое артериальное давление, многодолевое поражение по данным рентгенографического исследования, частота дыхания, тахикардия, нарушение сознания, оксигенация крови» обладает максимальными показателями чувствительности, специфичности и точности при оценке тяжести внебольничной пневмонии у военнослужащих молодого возраста, а использование такого дополнительного критерия, как уровень свободного трийодтиронина менее 2,62 пг/мл, позволяет улучшить информативность данной шкалы для выявления больных, страдающих внебольничной пневмонией тяжелого течения, нуждающихся в респираторной и инотропной поддержке в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, шкалы оценки тяжести, дополнительный критерий тяжести, военнослужащие молодого возраста, маркер тяжелого течения, функциональные расстройства щитовидной железы, уровень свободного трийодтиронина.

**Введение.** Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Ежегодно в России около 1,5 миллиона человек заболевают пневмонией (3,9 на 1000 населения), которая в 5% случаев имеет тяжёлое, а у 1–2% пациентов – крайне тяжелое течение [3, 6, 8].

Одним из контингентов, наиболее подверженных ВП, являются военнослужащие. В частности, среди военнослужащих, проходящих службу по призыву, заболеваемость ВП составила в 2010 г. 55,42 ‰, в 2011 г. – 55,53‰ и зачастую носила вспышечный характер. Наибольшие показатели заболеваемости ВП регистрируются в учебных центрах среди военнослужащих-новобранцев в период формирования воинских коллективов [3, 7].

С целью оценки тяжести течения ВП, выбора места лечения пациента (амбулаторно, госпитализация в общетерапевтическое или пульмонологическое отделения, отделение реанимации и интенсивной терапии), прогноза развития тяжелого течения ВП в различных странах профильными медицинскими сообществами разработано множество шкал. Наиболее популярными из них являются шкала «Индекс тяжести пневмонии» (Pneumonia Severity Index – PSI) [15], шка-

ла «Нарушение сознания, уровень мочевины крови, частота дыхания, артериальное давление» (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age – CURB-65) [20], шкала «Систолическое артериальное давление, многодолевое поражение, частота дыхания, частота сердечных сокращений, нарушение сознания, оксигенация крови» (Systolic blood pressure, Multilobar chest radiography involvement, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation – SMRT-CO) [13], шкала «Тяжелая внебольничная пневмония» (Severe Community-Acquired Pneumonia – SCAPE score) [14] и критерии Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society – IDSA/ATS) [12]. Многими исследователями неоднократно проводились сравнения их прогностической ценности, поскольку использованные в них подходы противоречивы и требуют уточнения [21, 23].

Также в последние годы все более активно ведется поиск дополнительных маркеров тяжелого течения пневмонии, которые могли бы использоваться в качестве критериев эффективности лечения и прогноза. По данным литературы, одним из таких маркеров может являться концентрация свободного трийодтиронина [1, 2, 11].

**Цель исследования.** Оценить динамику, диагностическую значимость (информативность) уровня гормонов щитовидной железы у военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП тяжелого течения.

**Материалы и методы.** Объектом ретроспективного анализа стали 673 истории болезни военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП, находившихся на лечении в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ). Проводилось сравнение информативности шкал, применяемых для оценки тяжести ВП в первые сутки госпитализации.

Также использованы данные проспективного анализа 75 историй болезни больных, лечившихся в военных госпиталях МО РФ и клиниках терапевтического профиля Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) по поводу ВП. Больные были разбиты на 3 группы по 25 человек в каждой: 1-я группа – лица, страдающие ВП тяжелого течения, в возрасте старше 28 лет, 2-я группа – военнослужащие по призыву, страдающие ВП нетяжелого течения, в возрасте до 28 лет включительно, 3-я группа – военнослужащие по призыву, страдающие ВП тяжелого течения, в возрасте до 28 лет включительно.

Оценка тиреоидного статуса включала в себя активный опрос, ориентированный на выявление жалоб, указывающих на возможные нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, определение в крови концентрации общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ ТПО) с добровольного согласия пациента. Пробы крови на гормональное исследование забирали из локтевой вены в первые сутки госпитализации и в динамике – на 10–14 сутки пребывания в стационаре. Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с оценкой эхоструктуры и вычислением ее объема в мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  (standard deviation) – стандартное отклонение.

Для анализа нормально распределенных признаков использовали параметрические методы статистического анализа, а при несоответствии данных закону нормального распределения и для сравнения каче-

ственных признаков – непараметрические. Сравнение количественных показателей проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента или рангового метода Вилкоксона (для зависимых переменных) и  $U$ -теста Манна – Уитни (для независимых групп). Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана ( $R$ ). Корреляционная связь между величинами оценивалась как слабая при значениях коэффициента корреляции менее 0,25; от 0,25 до 0,75 – как связь средней силы; при коэффициенте корреляции более 0,75 – как сильная. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что средние уровни тиреотропного гормона у военнослужащих 3-й группы были достоверно выше, чем у военнослужащих 1-й группы, на 31% и на 37% выше, чем у военнослужащих 2-й группы. Средние уровни свободной фракции трийодтиронина у военнослужащих 3-й группы были на 29% ниже, чем у военнослужащих 1-й группы, и на 34%, чем у военнослужащих 2-й группы. Достоверных различий при сравнении аналогичных показателей у 1-й и 2-й групп выявлено не было. Уровень свободного тироксина у военнослужащих изучаемых групп достоверно не отличался (табл. 1).

При выполнении УЗИ ЩЖ у данных военнослужащих изменений эхоструктуры паренхимы не выявлено.

Детальная оценка уровней тиреоидных гормонов у каждого отдельного пациента, страдающего ВП, выявила достаточно высокую частоту функциональных сдвигов тиреоидного статуса. У 6 пациентов 3-й группы наблюдались функциональные отклонения в тиреоидном статусе, проявляющиеся снижением ниже нормативного уровня свободного трийодтиронина. У 1 больного 1-й группы также наблюдалось снижение ниже нормативного уровня свободного трийодтиронина.

Проведенный корреляционный анализ исследуемых показателей у пациентов, страдающих ВП тяжелого течения, выявил наличие тесных взаимосвязей тиреоидных гормонов с клинико-лабораторными данными, отражающими тяжесть патологического процесса. В частности, выявлена отрицательная связь уровня свободного трийодтиронина с баллами тяжести по шкалам SMRT-CO ( $R = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ) и SCAP ( $R = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), с продолжительностью лечения в стационаре ( $R = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), положительная корреляция уровня свободного трийодтиронина с нали-

Таблица 1

**Результаты исследования функционального состояния щитовидной железы у больных ВП**

Показатель		Группа		
		1-я	2-я	3-я
ТТГ, МкМЕ/мл	при поступлении	1,45±0,34 <sup>1</sup>	1,32±0,32	2,11±0,23 <sup>2</sup>
	10–14 сут	1,15±0,21	1,2±0,21	1,05±0,25
Свободный T <sub>3</sub> , пг/мл	при поступлении	3,12±0,54 <sup>1</sup>	3,34±0,1	2,21±0,69 <sup>2</sup>
	10–14 сут	3,76±0,45	3,73±0,55	3,71±0,21
Свободный T <sub>4</sub> , нг/дл	при поступлении	1,87±0,19	2,04±0,20	1,69±0,26
	10–14 сут	2,15±0,19	2,25±0,17	2,10±0,31

**Примечание:** <sup>1</sup> – различия между 1-й и 3-й группами; <sup>2</sup> – между 2-й и 3-й группами,  $p < 0,05$ .

чием артериальной гипотензии ( $R=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Эти данные подтверждают влияние тяжести пневмонии на показатели тиреоидного статуса.

В динамике (см. табл. 1) произошел достоверный рост исходно низких уровней свободной фракции трийодтиронина, которые на 10–14 сутки пребывания в стационаре приблизились к среднему уровню 1-й группы и средним популяционным значениям. Также на 10–14 сутки снизился исходно повышенный уровень тиреотропного гормона, и к моменту окончания стационарного этапа лечения уровень его стал сопоставим с популяционным, что сопровождалось улучшением клинической картины, стабилизацией состояния больного, купированием дыхательной недостаточности, лейкоцитоза, нормализацией биохимических показателей, маркеров цитолиза.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о позитивном влиянии адекватной терапии основного заболевания на функциональные отклонения тиреоидного статуса при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сепсисе, тяжелой сердечной недостаточности [1, 4, 11, 19, 22].

С целью определения порогового значения уровня свободного трийодтиронина у военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП тяжелого течения, с лучшими показателями прогностической значимости проведен Receiver Operator Characteristic (ROC) – анализ (рис. 1).

Из представленных на рисунке 1 данных видно, что наилучшее сочетание чувствительности и специфичности определяется при уровне свободного трийодтиронина 2,62 пг/мл. Характеристики прогностической значимости при пороговом значении свободного трийодтиронина, равного 2,62 пг/мл, представлены в таблице 2.

Таким образом, исследование уровня свободного трийодтиронина может рассматриваться как дополнительный критерий степени тяжести ВП у военнослу-

жащих молодого возраста для оптимизации лечебных мероприятий.

Для определения прогностической ценности шкал с целью прогнозирования развития ВП тяжелого течения проведен анализ 673 историй болезни военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП, находившихся на стационарном лечении в клинике военно-полевой терапии ВМА и военных госпиталях МО РФ (табл. 3).

Установлено, что при использовании шкалы SMRT-CO у лиц с тяжелым течением ВП чувствительность и специфичность данной шкалы составила 80,65 и 92,03% соответственно. AUC составила 0,86 у. е.

При использовании шкалы ATS/IDSA 2007 у лиц с тяжелым течением ВП чувствительность и специфичность данной шкалы составила 77,42 и 91,84% соответственно. При этом AUC составила 0,75 у. е.

При использовании шкалы SCAP у лиц с тяжелым течением ВП чувствительность и специфичность составила 63,87 и 91,65% соответственно. При этом AUC составила 0,70 у. е. Как видно из представленных на рисунке 2 данных, ROC-кривая шкалы SMRT-CO обладает наибольшей площадью под кривой из представленных шкал для прогнозирования тяжелого течения ВП у пациентов молодого возраста. ROC-кривые других изученных шкал имели меньшую площадь. Установлено, что наименьшей площадью под кривой обладает шкала CURB.

Установлено, что шкала SMRT-CO обладает максимальными показателями чувствительности, специфичности и точности при оценке тяжести ВП, шкала ATS/IDSA 2007 несколько уступает по чувствительности, демонстрируя в целом сопоставимые показатели. Шкала SCAP существенно уступает шкале SMRT-CO по показателям чувствительности, а шкала CURB-65 – малоинформативна.

С целью повышения эффективности методики оценки тяжести ВП совместно со шкалой SMRT-CO в качестве дополнительного критерия был использован «порого-

Таблица 2

**Прогностическая значимость порогового уровня свободного трийодтиронина для оценки тяжести ВП**

Показатель	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	PPN, % (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)
Уровень свободного трийодтиронина: менее 2,62 пг/мл	80,0 (59,3–93,1)	76,0 (54,9–90,6)	76,9	79,2	0,766 (0,62–0,87)

**Примечание:** ДИ – доверительный интервал; PPV – прогностическая ценность положительного результата; PPN – прогностическая ценность отрицательного результата; AUC – площадь под кривой

Таблица 3

**Сравнение предсказательной значимости шкал, применяемых для оценки тяжести ВП**

Шкала	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	PPN, % (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)
SMRT-CO $\geq$ 2 баллов	80,65 (73,54–86,54)	92,03 (87,76–96,68)	96,15 (91,25–98,73)	94,48 (92,21–96,24)	0,86 (0,74–0,92)
ATS/IDSA 2007 (3 и более малых критериев)	77,42 (70,02–83,74)	91,84 (86,49–95,57)	95,24 (89,92–98,22)	93,60 (91,21–95,50)	0,75 (0,64–0,86)
SCAP, $\geq$ 11 баллов	63,87 (55,78–71,42)	91,65 (86,23–95,45)	93,40 (86,86–97,29)	90,12 (87,37–92,45)	0,70 (0,58–0,82)
CURB-65 класс 3	0 (0–10,68)	100,0 (97,17–100)	–	79,75 (72,76–85,63)	0,54 (0,35–0,72)

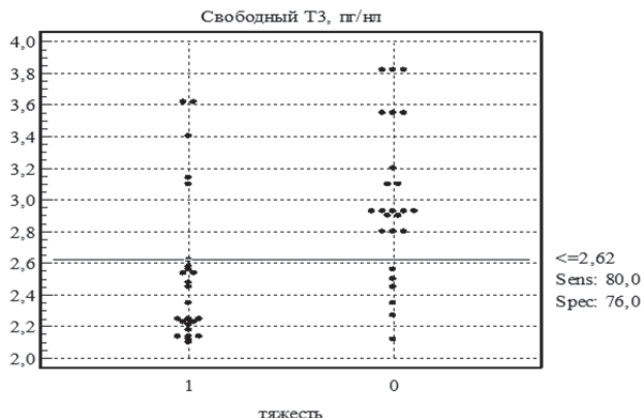


Рис. 1. Результаты ROC-анализа уровня свободного Т3 у военнослужащих молодого возраста с ВП тяжелого течения

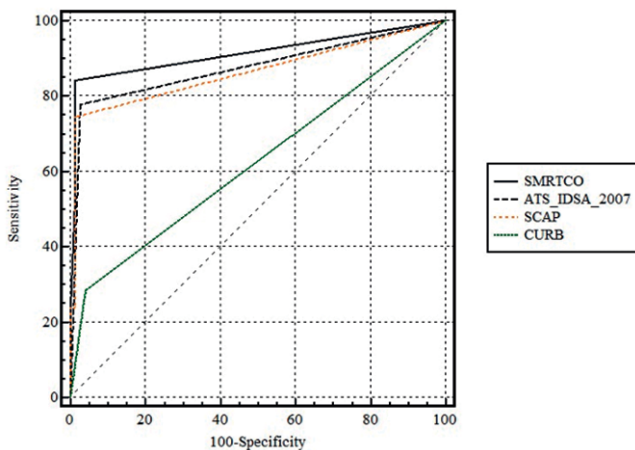


Рис. 2. Сравнение ROC кривых использованных шкал у военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП при поступлении в стационар

вый» уровень свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл. Данная пороговая величина свободного трийодтиронина улучшает информативность шкалы для выявления больных, страдающих ВП тяжелого течения (табл. 4). Установлено, что совместное использование вышеуказанных методик повышает чувствительность до 97%, специфичность – до 93%.

При расчете площади под кривой (рис. 3) установлено, что ROC-кривая с использованием шкалы SMRT-CO и порогового уровня трийодтиронина обладает большей величиной данного показателя по сравнению с анализируемыми ранее шкалами.

Таким образом, использование шкалы SMRT-CO для оценки тяжести ВП у военнослужащих молодого

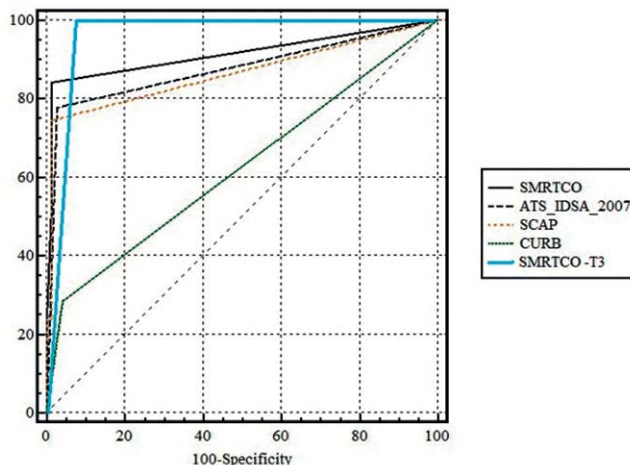


Рис. 3. ROC-кривая шкалы SMRTCO+уровень свободного трийодтиронина менее 2,62 пг/мл у военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП при поступлении в стационар

возраста с добавлением «порогового» уровня свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл увеличивает ее чувствительность на 17%, точность на 10%.

**Выводы**

1. Внебольничная пневмония тяжелого течения у военнослужащих молодого возраста характеризуется транзиторным снижением уровня свободного трийодтиронина при отсутствии структурных изменений ЦЖ, что коррелирует с артериальной гипотензией, нарушением сознания, ростом количества баллов по шкалам SMART-COP, SCAP и сроками госпитализации.

2. Функциональные расстройства ЦЖ являются отражением неблагоприятной эндокринно-метаболической ситуации в организме, сочетаются с более тяжелым течением пневмонии, при этом данные изменения у военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП тяжелого течения, носят более выраженный характер.

3. Снижение уровня свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл у военнослужащих молодого возраста, страдающих ВП, является маркером тяжелого и неблагоприятного течения заболевания.

4. Шкала SMRT-CO обладает максимальными показателями чувствительности, специфичности и точности при оценке тяжести ВП, шкала ATS/IDSA 2007 несколько уступает по чувствительности, демонстрируя в целом сопоставимые показатели. Шкала SCAP существенно уступает шкале SMRT-CO

Таблица 4

**Прогностическая информативность шкалы SMRT-CO для оценки тяжести внебольничных пневмоний**

Шкала	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)
SMRT-CO $\geq 2$ баллов + уровень свободного трийодтиронина менее 2,62 пг/мл	97,1 (86,2–100)	92,9 (76,5–98,9)	0,96 (0,87–0,99)



по показателям чувствительности, а шкала CURB-65 не информативна.

5. Использование шкалы SMRT-CO для оценки тяжести внебольничной пневмонии у военнослужащих молодого возраста с добавлением «порогового» уровня свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл увеличивает чувствительность на 17%, точность на 10%.

### Литература

1. Балтиныш, М.Г. Сочетание и взаимосвязь нарушений функции щитовидной железы с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями: дисс. канд. мед. наук / М.Г. Балтиныш. – Рига, 1988. – 163 с.
2. Васильев, И.Т. Механизм развития эндотоксикоза при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости / И.Т. Васильев // Хирургия. – 1995. – № 2. – С. 54.
3. Кучмин, А.Н. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ: метод. указания / А.Н. Кучмин, В.Г. Акимкин, А.И. Синопальников – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. – 66 с.
4. Максимова, М.Е. Внебольничная пневмония: особенности тиреоидного статуса: дисс. канд. мед. наук / М.Е. Максимова. – М., 2008. – 115 с.
5. Овчинников, Ю.В. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия / Ю.В. Овчинников [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 4–14.
6. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 957 с.
7. Состояние терапевтической помощи в Вооруженных силах Российской Федерации в 2011 году: проблемы и пути решения. Отчет главного терапевта МО РФ. – СПб., 2012. – С. 12–15.
8. Суринов, А.Е. Российский статистический ежегодник – 2010 / А.Е. Суринов [и др.]. // Стат. сб. Росстат. – М., 2011. – 786 с.
9. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2010. – 106 с.
10. Чучалин, А.Г. Диагностика и лечение пневмонии с позиций медицины доказательств / А.Г. Чучалин, А.Н. Цой, В.В. Архипов // Consilium medicum. – 2002. – № 12. – С. 3–67.
11. Boelen, A. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection / A. Boelen, J. Kwakkel, E. Fliers // Endocrine Reviews. – 2011. – P. 32–35.
12. Brown, S.M. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia / S.M. Brown [et al.] // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 3010–3016.
13. Charles, P.G. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia / P.G. Charles [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47. – P. 375–384.
14. Espana, P.P. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia / P.P. Espana [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 1249–1256.
15. Fine, M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / M.J. Fine [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 243–250.
16. Goichot, B. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings / B. Goichot // Revue de medicine interne. – 1998. – Vol. 19, № 9. – P. 640–648.
17. Huchon, G. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections / G. Huchon [et al.] // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 11. – P. 986–991.
18. Kaptein, E.M. Thyroid hormone metabolism in illness / E.M. Kaptein. In: Hennemann G. [ed.] // Thyroid Hormone Metabolism, Basic and Clinical Endocrinology Series. – Marcel-Dekker, New York. 2010. – Vol. 8. – P. 297–333.
19. Langton, J.E. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients / J.E. Langton, G.A. Brent // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 31, № 1. – P. 159–172.
20. Lim, W.S. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 / W.S. Lim [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 1–55.
21. Marti, C. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / C. Marti [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 27, № 16. – P. 141.
22. Martin, C. Prognostic values of serum cytokines in septic shock / C. Martin [et al.] // Intensive Care Med. – 1994. – Vol. 4. – P. 272–277.
23. Renaud, B. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule / B. Renaud [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13. – P. 54.

Yu.E. Rubtsov, Yu.Sh. Khalimov, S.V. Gayduk, I.N. Gayvoronskiy

### New possibilities for assessing the severity of community-acquired pneumonia among military personnel

**Abstract.** The results of a retrospective and prospective study of 673 case histories of young servicemen who were treated in military medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation regarding community-acquired pneumonia are presented. It has been established that in young soldiers, severe community-acquired pneumonia is characterized by a transient decrease in the level of free triiodothyronine in the absence of structural changes in the thyroid gland. Reduction of free triiodothyronine in the serum of less than 2,62 pg/ml is a marker of severe course and poor prognosis of the course of the disease and correlates with hypotension, impaired consciousness, increase in the number of points on the scales assessing the severity of pneumonia and hospital stay. Functional disorders of the thyroid gland are a reflection of the unfavourable endocrine-metabolic situation in the body, combined with a more severe course of pneumonia, and these changes in young soldiers suffering from community-acquired pneumonia are more pronounced. It was revealed that the scale «Systolic blood pressure, multilobar chest radiography involvement, respiratory rate, tachycardia, confusion, blood oxygenation» has the highest sensitivity, specificity and accuracy in assessing the severity of community-acquired pneumonia in young soldiers, and the use of such additional criteria as the level of free triiodothyronine less than 2,62 pg/ml allows you to improve the information content of this scale to identify patients suffering from severe community-acquired pneumonia, in need of respiratory and inotropic support in the intensive care unit.

**Key word:** community-acquired pneumonia, scales of severity assessment, an additional criterion of severity, young soldiers, a marker of severe course, functional disorders of the thyroid gland, the level of free triiodothyronine.

Контактный телефон: 8-911-745-55-10; e-mail: vmed-nio@mil.ru

Т.С. Рябова<sup>1</sup>, И.А. Ракитянская<sup>2</sup>,  
А.С. Мануилов<sup>1</sup>, М.В. Захаров<sup>1</sup>

## Роль С1q-фракции комплемента в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург

**Резюме.** Исследовано влияние интраклубочковой экспрессии С1q на клинико-лабораторные показатели и развитие морфологических изменений почечной ткани у больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией. Присутствие депозитов С1q было выявлено во всех зонах клубочка и интерстиция почечной ткани. Частота выявления экспрессии С1q зависела от морфологического класса диабетической нефропатии. При развитии нодулярных образований Киммелстил – Уилсона частота выявляемости экспрессии С1q в области мезангиального матрикса и вдоль капсулы клубочка снижается до 0%. В эпителии мочевых канальцев экспрессия С1q сохраняется независимо от класса, а в области интерстиция экспрессия фракции, наоборот, имеют тенденцию к увеличению с 8,3% в группе IIа класса до 20% у больных IV класса диабетической нефропатии. Вдоль тубулярной базальной мембраны фракция комплемента отсутствовала независимо от морфологического класса диабетической нефропатии. Установлено, что гломерулярная экспрессия депозитов С1q-компонента способствует прогрессированию хронической болезни почек, так как влияет на снижение скорости клубочковой фильтрации ( $F=4,533$ ;  $p=0,039$ ;  $\beta=-0,303$ ; CI: 0,37; 13,343;  $p=0,039$ ). Экспрессия депозитов С1q в интерстиции играет роль в развитии и прогрессировании очагового интерстициального склероза ( $F=4,462$ ;  $p=0,045$ ;  $\beta=0,295$ ; CI: 0,005; 0,375;  $p=0,045$ ), определяя тяжесть тубулоинтерстициальных изменений ткани при диабетической нефропатии, и является одним из факторов, способствующих прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани ( $F=4,349$ ;  $p=0,05$ ;  $\beta=-0,535$  CI: -1,095; 0,001;  $p=0,05$ ).

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, сахарный диабет 2-го типа, нефробиопсия, С1q-компонент, фиброз и гиалиноз артериол, скорость клубочковой фильтрации, протеинурия, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия.

**Введение.** Система комплемента активно участвует в патогенезе диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД) и прогрессировании хронической болезни почек. В 1985 г. впервые было показано, что клетки, инфильтрирующие почечную ткань, продуцируют различные компоненты системы комплемента [3]. А в 1989 г. Н.Е. Feucht et al. [4] продемонстрировали локальный синтез компонентов комплемента в почке человека. Позднее были опубликованы данные о синтезе компонентов комплемента эпителиальными клетками проксимальных канальцев нормальной почки человека [2]. В 2002 г. S. Tang et al. [16] показали, что комплементарные белки, проходя через гломерулярный фильтр, вместе с белками сыворотки могут активировать тубулярный эпителий щеточной каемки и запускать кульминационную каскадную реакцию повреждения клеток. В экспериментальных работах Z. Wuding et al. [18] было продемонстрировано, что гломерулярные мезангиальные и эпителиальные клетки способны секретировать различные компоненты классического и альтернативного пути комплемента, а максимальная экспрессия фракции С1q обнаружена в клубочках. Основная физиологическая функция С1q заключается в удалении иммунных комплексов и апоптотических телец из организма. С1q связывает апоптотические клетки и клеточные обломки посредством шаровых головок, идентифицируя апоптотические

клеточно-ассоциированные молекулярные фрагменты [13]. Взаимодействие С1q с моноцитами принимает участие в регуляции продукции цитокинов посредством стимуляции Толл-подобных рецепторов клеток (TLR). Наконец, в зависимости от состояния дифференцировки фагоцитов С1q изменяет иммунный ответ в сторону расширения Th2-профиля или способствует развитию состояния «противовоспаления» [6].

Разнообразие иммунологических функций С1q объясняется уникальностью структуры этого белка: сочетание шести шаровых «головок» гетеродимерного глобулярного домена gC1q, связанных посредством шести коллаген-подобных «трубочек» сC1q с фибрилл-подобным центральным регионом фибриллы. За счет содержания в молекуле С1q домена шаровых «головок» gC1q и коллаген-подобного домена сC1q осуществляется связывание с молекулами клеточной поверхности. Область gC1q домена способна идентифицировать ауто- и чужеродные антигены, в совокупности все перечисленное и объясняет универсальность функции С1q [14].

Связывание С1q с клеточной мембраной посредством рецепторов индуцирует множество биологических функций, в частности стимуляцию окислительной реакции лейкоцитов, фагоцитоз, подавление Т-клеточной пролиферации, адгезию фибробластов и эндотелиальных клеток, миграцию клеток трофобласта, регуляцию дендритных клеток, ангиогенез, хемотаксис

эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов и дендритных клеток [1]. Локальная секреция С1q модулирует клеточные функции посредством аутокринного и/или паракринного сигнальных механизмов, С1q идентифицирует протеины классического пути комплемента и является основным связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, активирует классический путь через домен gC1q. Тримерная сигнатура домена gC1q идентифицирует некомплементарные протеины, которые могут быть сгруппированы в С1q семейство [7] посредством X-кристаллической структуры gC1q домена, образуя мультифункциональный лиганд семейства фактора некроза опухоли (ФНО). Члены этого «С1q и ФНО суперсемейства» участвуют в процессах иммунной защиты, воспаления, апоптоза, аутоиммунитета, клеточной дифференцировки, органогенеза, резистентности к инсулину и ожирению [8].

**Цель исследования.** Изучение влияния интра-ренальной экспрессии С1q на развитие морфологических изменений почечной ткани и клинико-лабораторные показатели у больных СД 2-го типа, осложненным ДН.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных СД 2-го типа (средний возраст  $66,58 \pm 3,27$  лет), осложненным развитием ДН. В исследование включали пациентов при уровне креатинина сыворотки крови не более  $0,13-0,14$  ммоль/л. Больные, страдающие кетоацидозом, патологией почек недиабетического генеза, инфекцией мочевыводящих путей, а также с обострением сопутствующих заболеваний в исследование не включались. Длительность СД составила  $17,69 \pm 0,35$  года, а длительность ДН от первого известного момента выявления микроальбуминурии до проведения морфологического исследования почечной ткани и постановки диагноза составила  $1,63 \pm 0,34$  лет.

С целью выявления характера и выраженности морфологических изменений почечной ткани всем пациентам проводилась световая и иммунофлюоресцентная микроскопия биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. Морфологические изменения ткани оценивались в соответствии с последней Международной классификацией ДН, разработанной в 2010 г. Научным комитетом общества патологии почек в Соединенных Штатах Америки [17]. Световая микроскопия биоптата почки оценивалась по следующим показателям: число клубочков, наличие глобального и сегментарного склероза клубочков, клеточность клубочка, выраженность экспансии мезангиального матрикса (менее и более 25%), утолщение гломерулярной базальной мембраны, выраженность межкапиллярных сращений, нодулярные образования Киммелстил – Уилсона, наличие гиалиновых шапочек, перигломерулярный склероз, склеротические изменения интерстиция, наличие и выраженность мононуклеарных воспалительных инфильтратов в интерстиции, присутствие белковых масс в просветах канальцев, атрофия и дистрофия эпителия мочевых канальцев (толщина

апикального края и высота эпителия канальцев), гиалиноз афферентных и эфферентных артериол. Оценка выраженности морфологических изменений проводилась полуколичественным способом в баллах (0–3). Глобальный и сегментарный склероз клубочков оценивался как процент глобально и сегментарно склерозированных клубочков от общего количества клубочков в срезе нефробиоптата. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев оценивались в баллах (0–3) как процент от общей области интерстиция и канальцев в биоптате, оценка мононуклеарной инфильтрации и афферентного и эфферентного галиноза также выражалась в баллах (0–2 и 0–2 соответственно), согласно критериям Международной классификации ДН [17].

По данным световой микроскопии, у 12 больных был выявлен IIa класс (мягкая мезангиальная экспансия), у 14 больных – IIb класс (тяжелая мезангиальная экспансия), у 19 больных – III класс (нодулярные поражения Киммелстил-Уилсона) и у 5 больных – IV класс (расширенный диабетический гломерулосклероз). Используя моноклональные антитела, меченные FITC фирмы «Dako» (Германия), с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии у всех больных определяли экспрессию депозитов С1q в клубочке и в интерстиции. Оценивались интенсивность экспрессии в баллах от 0 до 3, характер и расположение экспрессии С1q в клубочках (капиллярные петли, мезангиальный матрикс, капсула клубочка) и в интерстиции (эпителий извитых мочевых канальцев, базальная мембрана мочевых канальцев, интерстициальные клетки).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней (M)  $\pm$  стандартная ошибка от средней (m). Обработка результатов проводилась с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (метод Спирмена, тау ( $\tau$ ) Кендалла) критериев.

Для определения прогностической значимости интра-ренальных депозитов провоспалительных цитокинов использовали регрессионный линейный анализ с расчетом коэффициента детерминации (R Square) и критерия Дарбин – Уотсона. Для проверки соблюдения условия независимости наблюдений применяли дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера (F) для проверки значимости модели. Также рассчитывался стандартизованный коэффициент бета ( $\beta$ ) с 95% доверительным интервалом. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Присутствие депозитов С1q в почечной ткани больных ДН было выявлено во всех зонах клубочка и интерстиция (табл. 1).

Однако частота выявления экспрессии С1q зависела от морфологического класса ДН (табл. 2).

При прогрессировании морфологических изменений ткани у больных ДН частота выявления экспрессии С1q в области капиллярных петель клубочков сохраняется высокой во всех группах. Вдоль капсулы

Таблица 1

## Экспрессия депозитов C1q в клубочках и интерстиции больных ДН

Показатель	Локализация в клубочке			Локализация в интерстиции		
	капиллярные петли клубочка (1)	мезангиальный матрикс (2)	капсула клубочка (3)	эпителий канальцев (4)	базальная мембрана канальцев (5)	интерстициальные клетки (6)
C1q	1,83±0,17	0,404±0,14 P1,2<0,0001	0,426±0,13 P1,3<0,0001	1,57±0,15	0,00±0,00 P4,5<0,00	0,553±0,14 P4,6<0,0001

и в области мезангиального матрикса при развитии нодулярных образований Киммелстил – Уилсона частота выявления экспрессии C1q снижается до 0%. В области эпителия мочевых канальцев экспрессия C1q сохраняется независимо от класса ДН, а в области интерстициальных клеток, наоборот, имеет тенденцию к увеличению экспрессии фракции с 8,3% в группе IIa класса и до 20,0% у больных с IV классом ДН. На базальной мембране канальцев отсутствовала фракция комплемента независимо от морфологического класса ДН.

Корреляционный анализ выявил, что интрааренальная экспрессия C1q как в гломерулярной зоне, так и в интерстициальном пространстве у больных ДН оказывает разнообразное влияние на выраженность морфологических изменений в клубочках, интерстиции, и артериолах (табл. 3).

Результаты корреляционного анализа влияния интрааренальной экспрессии C1q у больных СД 2 типа, страдающих ДН, на возраст, длительность СД, длительность ДН, длительность инсулинотерапии, цифры систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, калий,

натрий), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), С-реактивный белок (СРБ), разовую и суточную протеинурию, цилиндрурию, эритроцитурию представлены в таблице 4.

Как видно из представленных в таблице 4 данных, фракция C1q оказывает влияние на развитие артериальной гипертензии и хронической болезни почек (ХБП).

С целью выяснения прогностической значимости интрааренально синтезируемого C1q компонента комплемента и его роли в прогрессировании ДН был проведен анализ линейной регрессии с расчетом коэффициентов детерминации R<sup>2</sup> и использованием критерия Дурбин – Уотсон. Допустимые значения критерия были от 1,361 до 2,116. Все полученные значения R<sup>2</sup> оказались меньше 50%, что свидетельствует об отсутствии статистической связи между C1q и клинико-лабораторными показателями, а также гистологическими изменениями почечной ткани при ДН. Результаты критерия F и коэффициента β, свидетельствующие о значимости полученной регрессионной модели, были следующими:

Гломерулярная экспрессия депозитов C1q-компонента комплемента способствует прогрессированию ХБП, так как влияет на снижение СКФ (F=4,533; p=0,039; β= -0,303 CI: 0,370; 13,343; p=0,039).

Таблица 2

## Частота выявления (%) экспрессии C1q в разных зонах клубочка и интерстиция у больных в зависимости от морфологического класса ДН

Локализация экспрессии C1q	IIa класс, n=12	IIb класс, n=14	III класс, n=19	IV класс, n=5
Капиллярные петли клубочка	63,3 (10)	78,5 (11)	73,6 (14)	60,0 (3)
Мезангиальный матрикс	6,3 (1)	35 (5)	0,0 (0)	0,0 (0)
Капсула клубочка	25 (3)	21,5 (3)	5,3 (1)	0,0 (0)
Эпителий мочевых канальцев	75,0 (9)	65,2 (9)	63,1 (12)	60 (3)
Базальная мембрана мочевых канальцев	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Интерстициальные клетки	8,3 (1)	14,4 (2)	21,1 (4)	20 (1)

Таблица 3

## Влияние интрааренальной экспрессии C1q на развитие морфологических изменений у больных СД 2 типа, осложненным ДН

Морфологические изменения ткани	СД 2 тип, ДН	
	клубочек	интерстиций
Атрофия эпителия мочевых канальцев	–	r=0,549; p=0,008 τ=0,502; p=0,001
Очаговый склероз интерстиция	–	r=0,458; p=0,031 τ=0,414; p=0,006
Гиалиноз артериол	r=0,541; p=0,009 τ=0,383; p=0,012	r=0,788; p=0,00006 τ=0,673; p=0,0005
Толщина гломерулярной базальной мембраны	r= -0,726; p=0,0001 τ= -0,717; p=0,002	–

## Влияние экспрессии С1q в почечной ткани на клинико-лабораторную картину ДН у больных СД 2-го типа

Показатель	СД 2-го типа ДН	
	клубочек	интерстиций
Уровень САД, макс.	r=0,487; p=0,021 τ=0,310; p=0,043	r=0,349 p=0,005 τ=0,309 p=0,043
СКФ	r= -0,439; p=0,040 τ= -0,372; p=0,015	-
Уровень креатинина сыворотки крови	r=0,470; p=0,027 τ=0,341; p=0,025	-
Разовая протеинурия	r=0,493; p=0,019 τ=0,438; p=0,004	-
Суточная потеря белка	r=0,502; p=0,017 τ=0,442; p=0,003	-

Экспрессия депозитов С1q в интерстиции играет роль в развитии и прогрессировании очагового интерстициального склероза ( $F=4,462$ ;  $p=0,045$ ;  $\beta=0,295$  CI: 0,005; 0,375;  $p=0,045$ ), определяя тяжесть тубулоинтерстициальных изменений ткани при ДН.

Интерстициальная экспрессия С1q является одним из факторов, способствующих прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани ( $F=4,349$ ;  $p=0,05$ ;  $\beta= -0,535$  CI:  $-1,095$ ; 0,001;  $p=0,05$ ).

Таким образом, результаты линейной регрессии показали, что у больных ДН интерстициальный С1q-компонент способствует прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани, формированию и дальнейшему прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений.

Система комплемента участвует в развитии и прогрессировании тубулоинтерстициальных повреждений у больных ДН за счет стойкой протеинурии, которая является наиболее общим механизмом тубулоинтерстициального повреждения. Выраженность протеинурии влияет на скорость прогрессирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Увеличение экскреции альбумина с мочой и развитие артериальной гипертензии у больных ДН связано с дисфункцией эндотелия, а увеличение экспрессии С1q гломерулярным эндотелием может участвовать в повреждении капиллярной стенки [9], при этом клетки эндотелия выполняют функцию первой линии гломерулярного фильтрационного барьера. Поверхность эндотелия гломерулярных капилляров покрыта гликокаликсом, который состоит из протеогликанов, гликозаминов и белков плазмы, богатых отрицательными зарядами. Повреждение системы эндотелиального гликокаликса нарушает проницаемость капиллярной стенки, что клинически проявляется альбуминурией [15]. Изменения эндотелиального гликокаликса, альбуминурия, повышение системной проницаемости капилляров развиваются при СД 1-го и 2-го типов. Результаты, полученные нами, продемонстрировали и подтвердили влияние интратубулярной экспрессии С1q на уровень разовой и суточной протеинурии у больных ДН. Однако при проведении анализа с помощью линейной регрессии выявить прогностическую значимость С1q-компонента комплемента в развитии протеинурии не удалось ( $R^2=0,001$ ;  $F=0,033$ ;  $p=0,856$ ;  $\beta= -0,027$  CI:  $-0,216$ ; 0,160;  $p=0,856$ ) и ( $R^2=0,036$ ;  $F=1,775$ ;  $p=0,186$ ;  $\beta= -0,195$  CI: 0,603; 2,030;  $p=0,186$ ).

Критический уровень фильтрующихся макромолекул тубулярными клетками, включая лизосомальный разрыв, энергетический расход, повреждение канальцев, индуцирует продукцию компонентов комплемента [12]. Показано, что клетки мочевых канальцев могут продуцировать компоненты комплемента и реагировать в ответ на активацию комплемента. Комплементарные белки, проходя через гломерулярный барьер вместе с сывороточными белками в стадии протеинурии, могут активировать щеточную каемку эпителия и приводить к кульминационному каскаду повреждения клеток. Также нефротические компоненты мочевое пространство способны активировать тубулярные клетки, способствуя гиперэкспрессии комплемента и локальному повреждению ткани [16]. Активация комплемента при развитии протеинурии играет роль основного медиатора тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующей почечной недостаточности в различных экспериментальных моделях животных. Показано, что интратубулярный синтез комплемента может играть важную роль в патогенезе заболеваний почек [11]. Локальная экспрессия С1q имеет кинетические преимущества по сравнению с другими депозитами циркулирующих компонентов комплемента. Экспрессия гена С1q выявлена в клубочках, канальцах, корковом и мозговом слое почки. Интратубулярная активация комплемента приводит к активации тубулярных клеток или повреждению и выходу провоспалительных цитокинов, являясь основным медиатором прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными литературы и документально доказывают роль интратубулярной (гломерулярной и интерстициальной) экспрессии С1q в развитии очагового склероза интерстиция и ухудшения функции почек (увеличение уровня креатинина сыворотки, снижение СКФ) у больных СД 2-го типа, осложненного ДН. Результаты линейного регрессионного анализа показали, что экспрессия депозитов С1q влияет не только на развитие, но и на прогрессирование тубулоинтерстициальных повреждений ткани, то есть на развитие и прогрессирование ХБП у больных ДН.

Результаты исследований A. Flyvbjerg et al. [5] подтверждают гипотезу о нарушении регуляции системы комплемента и семейства ФНО, которые участвуют в развитии сосудистых осложнений у больных СД. Основным механизмом формирования эндотелиальной

дисфункции является воспаление, а провоспалительные цитокины интерлейкин-6 и ФНО- $\alpha$  обладают выраженным воздействием на эндотелий, которое обусловлено лейкоцитами, экспрессией молекул адгезии, синтезом хемоаттрактантов и повышенной проницаемостью капилляров [10]. Это подтверждается полученными данными о роли экспрессии C1q на развитие гиалиноза артериол в почечной ткани, а также влиянием локальной экспрессии C1q на уровень максимального САД у больных ДН.

**Заключение.** Показано, что гломерулярная экспрессия депозитов C1q-компонента влияет на снижение СКФ, способствуя прогрессированию ХБП. Интерстициальная экспрессия C1q играет роль в развитии и прогрессировании очагового интерстициального склероза, определяет тяжесть тубулоинтерстициальных изменений и способствует прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани у больных СД 2-го типа, страдающих ДН.

### Литература

1. Bossi, F. C1q induces in vivo angiogenesis, and wound healing / F. Bossi [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 48. – P. 1676.
2. Brooimans, R. Interleukin 2 mediates stimulation of complement C3 biosynthesis in human proximal tubular epithelial cells / R. Brooimans [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88, № 2. – P. 379–384.
3. Cole, F. Tissue-specific pretranslational regulation of complement production in human mononuclear phagocytes / F. Cole [et al.] // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134, № 4. – P. 2610–2616.
4. Feucht, H. Biosynthesis of complement C4 messenger RNA in normal human kidney / H. Feucht [et al.] // *Nephron.* – 1989. – Vol. 53. – P. 338–342.
5. Flyvbjerg, A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily / A. Flyvbjerg [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 94–101.
6. Fraser, D. C1q Differentially Modulates Phagocytosis and Cytokine Responses during Ingestion of Apoptotic Cells by Human Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells / D. Fraser [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, № 10. – P. 6175–6185.
7. Ghai, R. C1q and its growing family / R. Ghai [et al.] // *Immunobiology.* – 2007. – Vol. 212, № 5. – P. 253–266.
8. Hosszu Kinga, K. Evidence that a C1q/C1qR system regulates monocyte-derived dendritic cell differentiation at the interface of innate and acquired immunity / K. Hosszu Kinga [et al.] // *Innate Immun.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 115–127.
9. Kreutz, R. Induction of C1q expression in glomerular endothelium in a rat model with arterial hypertension and albuminuria / R. Kreutz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 11. – P. 2308–2316.
10. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 9. – P. 1135–1143.
11. Montinaro, V. Renal C3 synthesis in idiopathic membranous nephropathy: Correlation to urinary C5b-9 excretion / V. Montinaro [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 137–146.
12. Nangaku, M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure / M. Nangaku [et al.] // *Intern. Med.* 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 9–17.
13. Paidassi, H. C1q binds phosphatidylserine and likely acts as a multiligand-bridging molecule in apoptotic cell recognition / H. Paidassi [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 2329–2338.
14. Paidassi, H. Investigations on the C1q-calreticulin-phosphatidylserine interactions yield new insights into apoptotic cell recognition / H. Paidassi [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 480. – P. 277–290.
15. Salmon, A. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability / A. Salmon, S. Satchell // *Journal of Pathology.* – 2012. – Vol. 226, № 4. – P. 562–574.
16. Tang, S. Role of complement in tubulointerstitial injury from proteinuria / S. Tang [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 120–126.
17. Tervaert, T. Pathologic classification of diabetic nephropathy / T. Tervaert [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 556–563.
18. Wuding, Z. Intrarenal synthesis of complement / Z. Wuding [et al.] // *Kidney International.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1227–1235.

T.S. Ryabova, I.A. Rakityanskaya, A.S. Manuilov, M.V. Zakharov

### The role of C1q complement fraction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes

**Abstract.** The role of intrarenal expression of C1q on clinical and laboratory parameters and the development of morphological changes in the renal tissue in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy was studied. It was noted that the presence of C1q deposits was detected in all zones of the glomerulus and interstitium of the renal tissue. The frequency of detection of C1q expression depended on the morphological class of diabetic nephropathy. With the development of nodular formations of Kimmelstil-Wilson, the frequency of detecting the expression of C1q in the area of the mesangial matrix and along the glomerulus capsule decreases to 0%. In the epithelium of the urinary tubules, C1q expression remains, regardless of class, and in the interstitial region of expression, the fraction, on the contrary, tends to increase from 8,3% in class IIa to 20% in patients with class IV diabetic nephropathy. Along the tubular basement membrane, the complement fraction was absent, regardless of the morphological class of diabetic nephropathy. Glomerular expression of the C1q-component deposits was found to contribute to the progression of chronic kidney disease, as it affects the decrease in glomerular filtration rate ( $F=4,533$ ;  $p=0,039$ ;  $\beta=-0,303$ ;  $CI: 0,37; 13,343$ ;  $p=0,039$ ). The expression of C1q deposits in the interstitium plays a role in the development and progression of focal interstitial sclerosis ( $F=4,462$ ;  $p=0,045$ ;  $\beta=0,295$ ;  $CI: 0,005; 0,375$ ;  $p=0,045$ ), determining the severity of tissue interstitial tubulointerstitial changes in diabetic nephropathy and is one of factors contributing to the progression of renal tissue arteriolar hyalinosis ( $F=4,349$ ;  $p=0,05$ ;  $\beta=-0,535$ ;  $CI: -1,095; 0,001$ ;  $p=0,05$ ).

**Key words:** diabetic nephropathy, type 2 diabetes, nephrobiopsy, C1q component, fibrosis and hyalinosis of arterioles, glomerular filtration rate, proteinuria, chronic kidney disease, arterial hypertension.

Контактный телефон: 8-921-405-98-85; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

## Оценка структурно-функциональных проявлений адаптации организма летчика по показателям цитологического и цитохимического статуса лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови

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

**Резюме.** Оценивали значение возраста, времени налета и стажа летной работы в формировании цитохимического статуса гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови у летчиков. Установлено, что время налета на современных самолетах среди прочих факторов определяет цитохимический статус клеток периферической крови, а следовательно, и их функциональное состояние. Именно время налета достоверно коррелирует с активностью цитохромоксидазы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы и содержанием гликогена. Установлены различные уровни активности исследуемых ферментов клеток белой крови у летчиков, имеющих различное время налета, а также тенденция к уменьшению активности митохондриальных ферментов по мере увеличения этого времени. Сниженной оказалась активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы при налете более 1500 ч, однако активность других ферментов, наоборот, оказалась увеличенной ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа и лактатдегидрогеназа при налете более 2000 ч, а лактатдегидрогеназа, кроме того, и при налете 1501–2000 ч). Средний возраст летчиков, имеющих время налета 1501–2000 ч, составил 37,6 лет, а при налете более 2000 ч – 47,3 лет. Активность ферментов лимфоцитов у летчиков этих групп существенно отличалась от аналогичных показателей у лиц нелетной профессии, что также подчеркивает роль времени налета как фактора, влияющего на состояние активности ключевых ферментов клеток крови. Динамика содержания гликогена и липидов в гранулоцитах в общих чертах напоминает возрастные изменения этих показателей, но у летного состава они происходят в ускоренном темпе. В результате у части летчиков более молодого возраста, чем у лиц нелетной профессии, формируются клеточные признаки старения организма и связанное с ними раннее развитие атеросклероза. Это нужно учитывать при разработке мероприятий, направленных на профилактику заболеваний у лиц летной профессии. Результаты исследований, на наш взгляд, будут способствовать дифференцированному подходу при регламентации режима труда и отдыха летного состава, имеющего различный налет, а также при разработке мероприятий по усиленному контролю за состоянием здоровья летчиков, время налета у которых более 1500 ч.

**Ключевые слова:** перегрузки, цитохимия лимфоцитов, летный состав, авиация, регуляторные системы, гравитационный стресс, нейрогуморальная регуляция, метаболизм.

**Введение.** Возможности оценки функционального состояния организма летчика на современном этапе развития научно-технического прогресса существенно обогатились за счет использования донологических диагностических методов [5, 11, 6]. В то же время структурно-функциональные проявления адаптации организма летчика с помощью цитологических и цитохимических методик, являясь достаточно важной проблемой (как и сам структурно-функциональный подход в оценке состояния организма человека), нельзя считать достаточно разработанными [7].

Это связано с тем обстоятельством, что непосредственное исследование клеточных структур внутренних органов у человека связано с взятием биологического материала, а это возможно лишь по медицинским показаниям в условиях клиники и является совершенно неприемлемым для динамического наблюдения за состоянием здоровья работающего человека, в том числе и летчика. Данное обстоятельство

диктует необходимость разработки косвенных подходов к оценке адаптационных резервов организма на структурно-функциональном уровне, а также изыскания надежных критериев для ранней диагностики клеточной дезадаптации у летного состава [8].

Для этой цели в качестве объекта исследования используют клетки периферической крови (лимфоциты). Химизм этих клеток чутко реагирует на изменения в нейроэндокринной сфере человека, которая оказывает интегрирующее влияние на клетки органов различных систем организма. В многолетних многоуровневых экспериментальных исследованиях на крысах, посвященных изучению воздействия гравитационных перегрузок на органы симпатoadреномедулярной и гипофиз-адренкортикальной систем, а также клетки крови, нами [10] был получен материал, позволивший выявить определенный параллелизм между активностью окислительных ферментов аденоцитов коркового и мозгового вещества надпочечника, нейроцитов

узлов чревного ствола с одноименными ферментами лимфоцитов крови.

Установленные корреляционные связи между активностью ферментов лимфоцитов и клеток перечисленных органов позволили предположить, что по изменениям активности ферментов лимфоцитов можно косвенно судить о процессах, происходящих в органах симпатoadреномедуллярной и гипофиз-адренортикальной систем в условиях острого и хронического гравитационного стресса [9].

Несмотря на то, что эти данные получены на крысах, их результаты, как и другие экспериментальные исследования, должны пройти проверку на практике, а именно при обследовании летчиков в реальных условиях жизни и профессиональной деятельности.

Поскольку по условиям моделирования острого и хронического воздействия гравитационных перегрузок возраст животных (крыс) при вращении достигал 34 недель [9], при обследовании летного состава мы сочли целесообразным выяснить степень влияния возраста и времени налета на цитохимический статус клеток периферической крови летчиков, пилотирующих высокоманевренные самолеты.

**Цель исследования.** Оценить значение возраста, времени налета и стажа летной работы в формировании цитохимического статуса гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови у летчиков.

**Материалы и методы.** В испытании приняли участие 48 человек из числа летного состава в возрасте от 25 до 52 лет, имеющие высокий уровень профессиональной подготовки и большой временной налет. В зависимости от времени налета все летчики были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли летчики, имеющие время налета 500–1000 ч, во 2-ю – 1001–1500 ч, в 3-ю – 1501–2000 ч, в 4-ю – более 2000 ч. Контрольную группу составили 15 лиц нелетной специальности. Кровь брали из пальца утром в дни, свободные от полетов, в летнее время года. Исследовали сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (Гл-6-ФДГ) и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназу ( $\alpha$ -ГлФДГ) в лимфоцитах тетразолиевым способом по Кванглино и Хейхо [11]. В гранулоцитах крови выявляли цитохромоксидазу с помощью НАДИ-реакции, гликоген по Мак-Манусу, а липиды после окраски суданом черным [6] как показатели естественной резистентности этих клеток.

Одни из перечисленных ферментов (СДГ, цитохромоксидаза – ЦХО) входят в состав митохондрий, другие (Г-6-ФДГ, цитоплазматическая  $\alpha$ -ГлФДГ, ЛДГ) – во внемитохондриальные структуры, определяя в известной мере их структурно-химическую организацию и функциональное состояние клетки. Об активности дегидрогеназ лимфоцитов судили по количеству гранул продукта цитохимической реакции, отражающих число очагов ферментативной активности в клетке. Остальные цитохимические реакции оценивали полу-

количественно, вычисляя средний цитохимический коэффициент по методике Astaldi и Verga [6].

Результаты исследований обрабатывали с использованием программы корреляционного однофакторного дисперсионного анализа. Средние значения сравнивали по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Выявлена существенная корреляционная связь между возрастом, временем налета и активностью  $\alpha$ -Гл-ФДГ (табл. 1).

Таблица 1

**Коэффициент корреляции цитохимических показателей клеток крови летчиков с общим временем налета, возрастом, стажем летной работы**

Показатель	Фермент					Гликоген
	ЦХО	ЛДГ	Г-6-ФДГ	$\alpha$ -Гл-ФДГ	СДГ	
Время налета, ч	0,47*	0,59*	0,28	0,49*	0,39	0,56*
Возраст, лет	0,39	0,37	0,34	0,49*	0,25	0,32
Стаж, лет	0,35	0,65	0,65	-0,42*	-0,38	0,25

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Общее время налета достоверно коррелировало с активностью ЦХО, ЛДГ,  $\alpha$ -ГлФДГ и содержанием гликогена. Установив, что ведущей переменной при данном анализе является время налета, в дальнейшем исследовали состояние цитохимических показателей лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови обследуемых летчиков в зависимости от этого параметра.

Выявлены различные уровни активности исследуемых ферментов клеток белой крови у летчиков, имеющих различное время налета, а также тенденция к уменьшению активности митохондриальных ферментов по мере увеличения этого времени (табл. 2).

В.В. Соколов, Р.П. Нарциссов, А.А. Иванова [12] указывают на то, что повышение активности СДГ – благоприятный признак, свидетельствующий о высоком репаративном потенциале организма, а

Таблица 2

**Активность ферментов клеток периферической крови летчиков в зависимости от времени налета (количество очагов ферментативной активности),  $X \pm m$**

Фермент	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Митохондриальные:				
ЦХО	1,72±0,01	1,67±0,11	1,32±0,3*	1,43±0,9
СДГ	14,7±0,01	11,8±1,3	9,9±1,3*	10,6±1,9
Внемитохондриальные:				
$\alpha$ -ГлФДГ	7,3±0,1	8,7±1,1	8,6±1,1	12,0±0,9*
ЛДГ	6,3±0,02	6,9±1,0	9,9±2,2*	11,0±1,8*
Г-6-ФДГ	14,0±0,2	13,8±1,6	8,8±1,3*	9,8±0,5*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .



снижение – о депрессии метаболизма в митохондриях.

Наиболее низким данный показатель был в 3-й группе, активность других внемитохондриальных ферментов, наоборот, оказалось повышенной ( $\alpha$ -ГлФДГ и ЛДГ при налете более 2000 ч, а ЛДГ, кроме того, и при налете 1501–2000 ч).

Активность ферментов лимфоцитов у летчиков 3-й и 4-й групп существенно отличалась от этих же показателей у лиц нелетной профессии, что еще раз подчеркивает роль времени налета как фактора, влияющего на состояние активности ключевых ферментов клеток крови. Кроме абсолютных значений активности ферментов, состояние клетки характеризует также соотношение активности ключевых энзимов, входящих в состав митохондрий и внемитохондриальных структур. В связи с этим была определена величина отношения активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, пентозного цикла и гликолиза: СДГ/ЛДГ; СДГ/ $\alpha$ -ГлФДГ; Г-6-ФДГ/ЛДГ; Г-6-ФДГ/ $\alpha$ -ГлФДГ.

Для летчиков 1-й группы характерным было преобладание активности сукцинатдегидрогеназы над активностью ферментов гликолиза ЛДГ и  $\alpha$ -ГлФДГ в 2–2,3 раза, что отражает, по-видимому, более высокий уровень окисления в митохондриях по сравнению с гликолизом.

Во 2-й группе соотношение между активностью митохондриальных и внемитохондриальных ферментов снижалось вследствие уменьшения активности СДГ. Уменьшение же соотношения Г-6-ФДГ/ $\alpha$ -ГлФДГ происходило в результате увеличения активности  $\alpha$ -ГлФДГ.

У лиц 3-й группы исследуемые соотношения составляли около 1, что указывает на примерно равное участие метаболических циклов в окислительных процессах в клетке [1, 4]. Подобная сбалансированность расценивается нами как развившееся на определенном этапе «летной жизни» явление компенсации, оптимизирующее соотношение уровней ферментной активности для более экономного обеспечения обменных процессов в клетке. На таком или более низком уровне находились показатели активности ферментов и у обследуемых 4-й группы, у которых, помимо указанных изменений, в цитохимическом статусе были выявлены дегенеративные изменения в лейкоцитах периферической крови.

В нейтрофильных лейкоцитах по мере увеличения времени налета содержание гликогена снижалось. Так, средний цитохимический коэффициент гликогена в 1-й группе равен  $2,44 \pm 0,14$  у. е., во 2-й –  $2,25 \pm 0,25$  у. е., в 3-й –  $1,98 \pm 0,08$  у. е., в 4-й –  $1,90 \pm 0,1$  у. е. Различия становилось достоверным у летчиков третьей группы с налетом от 1501 до 2000 ч ( $p < 0,05$ ).

Исследованиями В.А. Германова и Т.М. Сергеевой [2] выявлено уменьшение содержания гликогена в лейкоцитах у лиц нелетной профессии старших возрастных групп, что не дает оснований исключить влияние возраста на изменение уровня гликогена и у летчиков.

Однако содержание гликогена у летчиков в возрасте от 36 до 40 лет, имеющих налет 1501–2000 ч, ниже, чем у лиц нелетной профессии того же возраста, но соответствует уровню данного вещества у людей в возрасте 45–59 лет. Эти данные указывают на то, что время налета является фактором, способствующим более раннему снижению в нейтрофильных лейкоцитах содержания гликогена, играющего исключительно важную роль в выполнении этими клетками их функций (фагоцитоз и др.).

В отличие от гликогена интенсивность окраски цитоплазмы гранулоцитов на липиды возрастала от  $2,56 \pm 0,12$  у. е. в 1-й группе до  $2,82 \pm 0,14$  у. е. в 4-й ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что СЦК липидов во всех группах летчиков был несколько выше, чем у лиц соответствующего возраста нелетной профессии. Поскольку одной из функций гранулоцитов является липофагоцитоз, а у летного состава уровень липидов крови повышен [6], есть основание предположить, что возрастание интенсивности окрашивания цитоплазмы лейкоцитов отражает компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на связывание избытка липидов из плазмы крови, и, как следствие, способствует уменьшению их поступления в сосудистую стенку. Высказанное предположение согласуется с мнением В.М. Дильмана [12], D. Quaglino, F.G.J. Nahoue [13], считающих, что липофагоцитоз играет роль защитного барьера от атеросклероза.

У некоторых летчиков, имеющих время налета более 1500 ч, в период интенсивного выполнения полетов капельки жира обнаружены на поверхности наружной клеточной оболочки эритроцитов, а также в межклеточном пространстве. Подобных данных в литературе мы не встретили, однако несомненно, что интенсивное отложение капелек жира на поверхности эритроцитов может затруднять их нормальное функционирование, на что следует обратить внимание авиационных врачей.

**Заключение.** Установлено, что время налета на современных самолетах среди прочих факторов определяет цитохимический статус клеток периферической крови, а следовательно, и их функциональное состояние. Динамика содержания гликогена и липидов в гранулоцитах в общих чертах напоминает возрастные изменения этих показателей, но у летного состава они происходят в ускоренном темпе. В результате у части летчиков более молодого возраста, чем у лиц нелетной профессии, формируются клеточные признаки старения организма и связанное с ними раннее развитие атеросклероза. Это нужно учитывать при разработке мероприятий, направленных на профилактику заболеваний у лиц летной профессии. Результаты исследований, на наш взгляд, будут способствовать дифференцированному подходу при регламентации режима труда и отдыха летного состава, имеющего различный налет, а также при разработке мероприятий по усиленному контролю за состоянием здоровья летчиков, время налета у которых более 1500 ч.

Литература

1. Буров, С.А. Проблема профессионального здоровья в авиационной медицине / С.А. Буров [и др.]. – Воен.-мед. журн. – 1993. – № 1. – С. 61–64.
2. Германов, В.А. Возрастные изменения цитохимических показателей лейкоцитов крови / В.А. Германов, Т.М. Сергеева // Лаб. дело. – 1972. – № 4. – С. 214–215.
3. Дильман, В.М. Большие биологические часы. – 2-е изд.; перераб. и дополн. / В.М. Дильман. – М.: Знание, 1986. – 256 с.
4. Динамический врачебный контроль, подготовка к выполнению полетов, особенности врачебно-лётной экспертизы и реабилитации лётчиков высокоманевренных самолётов. – М.: Воениздат, 1991. – 77 с.
5. Зипа, О.М. Использование донозологического подхода при решении задач врачебно-лётной экспертизы / О.М. Зипа, И.Б. Ушаков, Т.Г. Симакова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48, № 6. – С. – 16–22.
6. Некоторые подходы к разработке биохимических критериев переносимости неблагоприятных факторов космического подхода / С.А. Бугров, Р.К. Киселев, И.П. Бобровицкий // Космич. биол. и авиакосмич. мед. – М., 1986. – С. 334–336.
7. Пашенко, П.С. Диагностическая значимость цитохимических исследований лейкоцитов периферической крови у лётчиков / П.С. Пашенко, Н.Н. Плахов, А.Ф. Сухотерин // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 1. – С. 43–48.
8. Пашенко, П.С. Особенности способов и методов выявления клеточной дезадаптации тканей органов регуляторных систем организма в экстремальных условиях / П.С. Пашенко // Регуляторные системы организма в условиях гравитационного стресса. – Салехард: Красный Север, 2007. – С. 22–32.
9. Пашенко, П.С. Развитие морфологических исследований по проблеме воздействия на организм гравитационных перегрузок в Военно-медицинской академии С.М. Кирова / П.С. Пашенко [и др.]. – 2015. – Т. 49, вып. 7. – С. 89–96.
10. Пашенко, П.С. Экспериментальное обоснование возможности использования цитохимических показателей периферической крови для оценки функционального состояния организма лётчика / П.С. Пашенко, Б.В. Рисман // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – № 2 (62). – С. 160–165.
11. Положение о медицинском освидетельствовании лётного состава авиации Вооружённых сил Российской Федерации. – М.: 12 Центральная типография МО РФ, 2000. – 126 с.
12. Соколов, В.В. Цитохимия ферментов в профпатологии / В.В. Соколов, Р.П. Нарциссов, А.А. Иванова. – М.: Медицина, 1975. – 120 с.
13. Quaglino, D. Acetonfixation for the cytochemical demonstration of dehydrogenases in blood and bone marrow cells / D. Quaglino, F.G.J. Hayhoe // Natur. – 1960. – Vol. 187, № 4731. – P. 85–88.

P.S. Pashchenko, B.V. Risman

**Evaluation of structural and functional manifestations of the pilot’s organism adaptation in terms of the cytological and cytochemical status of lymphocytes and peripheral blood granulocytes**

**Abstract.** *An estimated value of age, time of flight and experience of flight work in the formation of the cytochemical status of granulocytes and peripheral blood lymphocytes in pilots. It is established that the time of flight on modern aircraft, among other factors, determines the cytochemical status of peripheral blood cells, and, consequently, their functional state. It is precisely the time of the plaque that is significantly correlated with the activity of CXO, LDH, α-Gl-FDG and glycogen content. Different levels of activity of the studied enzymes of white blood cells were found in pilots with different flight times, as well as a tendency to a decrease in the activity of mitochondrial enzymes with an increase in this time. The activity of G-6-FDG and LDH during a raid of more than 1500 h was reduced, but the activity of other enzymes, on the contrary, was increased (α-Gl-FDG and LDH with a raid of more than 2000 h, and LDH, in addition, during the raid 1501–2000h). The average age of pilots with a flying time of 1501–2000 hours was 37.6 years, and with a raid of more than 2000 hours, 47,3 years. The activity of lymphocyte enzymes in the pilots of these groups was significantly different from similar indicators in individuals of the non-flying profession, which also underlines the role of the time of the raid as a factor affecting the activity status of the key enzymes of the blood cells. The dynamics of glycogen and lipids in granulocytes in general resembles the age-related changes of these indicators, but they take place at an accelerated rate in flight personnel. As a result, some pilots of a younger age than those in the non-flying profession form the cellular signs of aging of the body and the associated early development of atherosclerosis. This should be taken into account when developing measures aimed at preventing diseases in persons in the flight profession. The results of the research, in our opinion, will contribute to a differentiated approach in regulating the labor regime and the rest of the aircrew, which have a different patina, as well as in the development of measures for enhanced monitoring of the health of pilots who have more than 1,500 hours of flight time.*

**Key words:** *overloads, lymphocyte cytochemistry, flight composition, aviation, regulatory systems, gravitational stress, neurohumoral regulation, metabolism.*

Контактный телефон: 8-921-748-23-29; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.В. Сигуа<sup>1</sup>, В.П. Земляной<sup>1</sup>, Э.Л. Латария<sup>1</sup>,  
А.Б. Сингаевский<sup>1</sup>, А.С. Качиури<sup>1</sup>, Д.В. Гуржий<sup>1</sup>,  
В.А. Мельников<sup>1</sup>, Е.С. Волкова<sup>1</sup>, Д.В. Овчинников<sup>2</sup>

## Диагностика и особенности эндовидеохирургического протезирования левосторонней послеоперационной диафрагмальной грыжи

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассматривается случай успешного эндовидеохирургического лечения пациентки с послеоперационной диафрагмальной грыжей, поступившей в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Пациентка госпитализирована с диагнозом «острый панкреатит», однако в результате дообследования, с учетом данных анамнеза и клинической картины, поставлен диагноз «левосторонняя послеоперационная диафрагмальная грыжа». Диагностика осуществлялась с помощью спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, а также с помощью лучевых методик исследования. По данным вышеуказанных исследований, содержимым грыжи были селезенка и дно желудка. Было принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме лапароскопического устранения диафрагмальной грыжи слева с пластикой сетчатым эндопротезом. Интраоперационных, ранних, а также поздних послеоперационных осложнений не отмечено. Благодаря выбору в пользу минимально инвазивной методики хирургического лечения была минимизирована вероятность развития осложнений. Благоприятное течение послеоперационного периода подтверждалось данными рентгенографии грудной и брюшной полостей, выполненной на 5-е сутки послеоперационного периода. Отсутствие клинически значимых изменений в клиническом и биохимическом анализе крови также указывает на гладкое течение послеоперационного периода. Пациентка выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии спустя 12 дней после проведенного оперативного вмешательства. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии грудной и брюшной полостей, выполненной амбулаторно через месяц после операции, подтверждают благополучный исход хирургического лечения.

**Ключевые слова:** диафрагмальная грыжа, диагностика, эндопротезирование, лапароскопия, пищевод, лечение, хирургия, пластика.

**Введение.** Диафрагмальные грыжи, по данным А.Е. Борисова [1], Л.Г. Завгороднего и др. [2] и М.И. Кузина [5], составляют 1,5–2% от всех видов грыж. Редкость данной патологии обуславливает известные трудности при диагностике.

Основными инструментальными методиками диагностики диафрагмальных грыж являются лучевые исследования. В качестве наиболее доступной методики выступает рентгенография органов грудной и брюшной полостей. Значительно увеличивает точность диагностики применение контрастирующих веществ. В более сложных случаях возможно выполнение более высокотехнологичных методик, например мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Эндоскопические методики исследования позволяют уточнить диагноз [4].

Лечение диафрагмальных грыж – только хирургическое и заключается в восстановлении целостности диафрагмы [2]. Хирургическая тактика при диафрагмальных грыжах зависит от специфики клиники, в которой находится на лечении пациент. Так, общие хирурги используют лапаротомию в 92% [7], торакальные хирурги выполняют торакотомия в 78% случаев [8].

Известно, что при описании диафрагмальных грыж, как правило, речь идет о посттравматических грыжах [3-5]. Однако в нашем случае имеет место послеоперационная диафрагмальная грыжа. К сожалению, нам не удалось обнаружить публикации на тему послеоперационных диафрагмальных грыж.

**Цель исследования.** Представить опыт успешного лапароскопического устранения послеоперационной диафрагмальной грыжи с пластикой сетчатым эндопротезом.

**Материалы и методы.** Обследована пациентка А. 29 лет, госпитализированная в экстренном порядке 15.03.2018 г. в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова с диагнозом направления «острый панкреатит». При поступлении предъявляла жалобы на боли в верхних отделах живота опоясывающего характера, тошноту, однократную рвоту. Состояние расценено как обострение хронического панкреатита. На фоне проводимой инфузионно-спазмолитической терапии болевой синдром купирован.

**Результаты и их обсуждение.** Из анамнеза стало известно, что в апреле 2017 г. пациентка была прооперирована по поводу абсцесса левой почки.

В предоставленной медицинской документации обследования на догоспитальном этапе по результатам МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости имеет место лоскутный дефект центральных и задних отделов левого купола диафрагмы размерами 40×80 мм, через который в грудную полость пролабирует дно и часть тела желудка, также смещена селезенка, последние четко ограничены от ткани легкого плевральными листками.

При поступлении было выполнено рентгенологическое исследование с контрастированием. На обзорной рентгенограмме органов грудной полости купол диафрагмы слева расположен высоко на уровне 4 ребра по передней подмышечной линии, гиповентиляция легочной ткани в нижних отделах; в левом поддиафрагмальном пространстве определяется широкий горизонтальный уровень жидкости. При рентгеноскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью определяется пролабирание складок слизистой свода и части тела желудка в плевральную полость – рентгенологические признаки диафрагмальной грыжи (рис. 1).

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) позволила выявить эндоскопические признаки фиксированной кардиофундальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и очаговый антральный гастрит.

С учётом данных лабораторно-инструментальных исследований и клинической картины, болевой синдром был обусловлен наличием послеоперационной диафрагмальной грыжи слева. Учитывая склонность к ущемлению, пациентке обосновали показания к оперативному лечению основного заболевания [6, 9].

Под комбинированной анестезией доступом по Хассену установлен оптический троакар. Создан карбоксиперитонеум величиной в 12 мм рт. ст. Выпота в брюшной полости нет. В брюшной стенке установлено 4 рабочих лапаропорта. При ревизии брюшной полости выявлен умеренно выраженный спаечный процесс в верхних отделах. Выполнен адгезиолизис. Визуализирован грыжевой дефект левого купола диафрагмы, в котором расположены дно желудка и

селезенка. Низвести селезенку не представилось возможным. Для решения данной проблемы было принято решение воспользоваться имеющимся рубцом после люмботомии по поводу вскрытия и дренирования абсцесса левой почки. Была использована методика «hand-assistant», при которой в брюшную полость вводится рука хирурга с целью выполнения определенных манипуляций, которые невозможно осуществить только лишь с помощью лапароскопических инструментов, после чего селезенка свободно низведена в брюшную полость. Произведены мобилизация грыжевого мешка и дренирование плевральной полости слева в VII межреберье по среднеподмышечной линии, после чего края грыжевого дефекта свободно сведены и ушиты одиночными узловыми швами. С учетом истонченных стенок грыжевых ворот со склонностью к прорезанию, установлен сетчатый эндопротез с покрытием (Symbotex), который фиксирован эндогерниостеплером ProTask (рис. 2). Для более надежной фиксации сетчатый эндопротез дополнительно закреплен узловыми швами. В брюшной полости установлено два дренажа, один из которых – в левый боковой канал, а второй – в малый таз.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была активизирована спустя сутки после операции. Дренажи из левой плевральной полости, из малого таза и бокового канала удалены на 1-е, 3-и и 6-е сутки послеоперационного периода соответственно. Швы сняты на 10-е сутки послеоперационного периода.

На 5-е сутки после операции выполнена контрольная рентгенография грудной и брюшной полостей, на которой слева визуализируется диафрагма с четким контуром, диафрагма типично расположена, её подвижность ограничена. Под диафрагмой несколько латерально и кзади видна тень сетчатого эндопротеза.

Послеоперационный период в общем составил 12 дней, что обусловлено наличием болевого синдрома в области установленного сетчатого эндопротеза. В последующем болевой синдром был купирован введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение через 12 дней после операции.

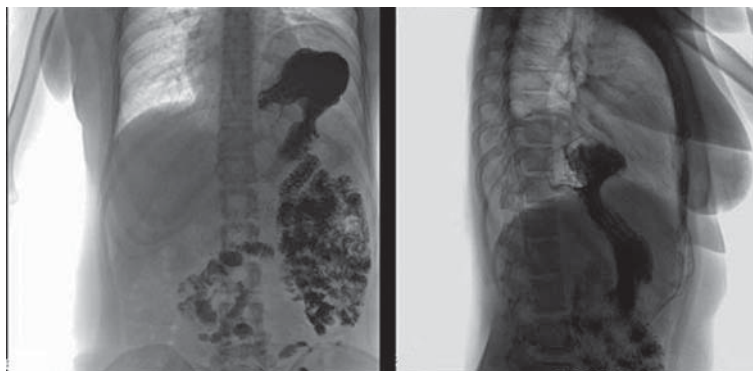


Рис. 1. Рентгенологическая картина диафрагмальной грыжи у пациентки А.

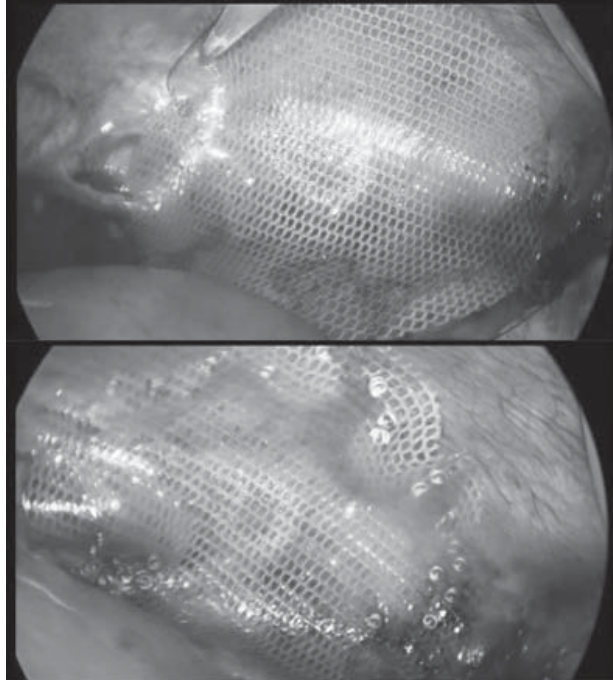


Рис. 2. Интраоперационная картина сетчатого эндопротеза, фиксированного с помощью эндогерниостеплера



Рис. 3. МСКТ-снимок области диафрагмы спустя 1 месяц после операции

Амбулаторно через 1 месяц после операции выполнена контрольная МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости. На ней в проекции левого купола диафрагмы визуализируются скрепки, фиксирующие сетчатый эндопротез. Дефектов купола диафрагмы как слева, так и справа нет (рис. 3).

**Заключение.** Как известно, технический прогресс вносит свои коррективы в развитие современных методик диагностики и лечения. В настоящее время минимально инвазивные методики в хирургии активно вытесняют традиционные подходы в хирургическом лечении. Результат приведенного клинического случая доказывает, что в случае диафрагмальных грыж эндовидеохирургическое оперативное вмешательство является надежной методикой лечения.

#### Литература

1. Борисов, А.Е. Диафрагмальные грыжи. Диагностика и хирургическое лечение / А.Е. Борисов // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 6. – С. 38–42.
2. Завгородний, Л.Г. Атлас операций на диафрагме / Л.Г. Завгородний [и др.]. – Кишинев, 1991. – 153 с.
3. Земляной, В.П. Особенности диагностики и протезирования крупной левосторонней посттравматической диафрагмальной грыжи (клинический случай) / В.П. Земляной [и др.] // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 93–96.
4. Котив, Б.Н. Госпитальная хирургия / Б.Н. Котив, Л.Н. Бисенков. – СПб.: СпецЛит, 2016. – Т. 1. – 751 с.
5. Кузин, М.И. Хирургические болезни / М.И. Кузин. – М.: Гэотар-Медиа, 2014. – 992 с.
6. Пучков, К.В. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / К.В. Пучков, В.Б. Филимонов. – М., 2003. – 172 с.

7. Matevych, O.Y. Blunt diaphragmatic rupture: four years experience / O.Y. Matevych // Hernia. – 2008. – Vol. 12. – P. 73–78.
8. Hanna, W.C. The current status of traumatic diaphragmatic injury / W.C. Hanna, L.E. Ferri, P. Fata // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – № 85. – P. 1044–1048.
9. Fibla, J.J. Corrección de una hernia diafragmática por vía torácica / J.J. Fibla, G. Gómez, C. Farina // Cir. Esp. – 2009. – Vol. 74. – P. 242–244.

---

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanov, E.L. Latariya, A.B. Singaevsky, A.S. Kachiuri,  
D.V. Gurzhiy, V.A. Melnikov, E.S. Volkova, D.V. Ovchinnikov

### **Diagnosics and features of endovideosurgical prosthetics of left-sided postoperative diaphragmatic hernia**

**Abstract.** Considers a case of successful endovideosurgical treatment of a patient with postoperative diaphragmatic hernia, admitted to the clinic of faculty surgery named after I.I. Grekov North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. The patient was hospitalized with a diagnosis of acute pancreatitis, however, as a result of the follow-up examination, taking into account the history and clinical picture, a diagnosis of left-sided postoperative diaphragmatic hernia was made. Diagnosis was carried out using spiral computed tomography of the chest and abdominal organs, as well as using radiation research techniques. According to the above studies, the contents of the hernia were the spleen and the bottom of the stomach. It was decided to perform surgery in the volume of laparoscopic removal of a diaphragmatic hernia on the left with a plastic reticular endoprosthesis. Intraoperative, early and late postoperative complications are not observed. Due to the choice in favor of a minimally invasive surgical treatment technique, the likelihood of complications was minimized. The favorable postoperative course was confirmed by x-ray data of the thoracic and abdominal cavities, performed on the 5th day of the postoperative period. The absence of clinically significant changes in clinical and biochemical blood tests also indicates a smooth postoperative course. The patient was discharged for outpatient treatment in a satisfactory condition after 12 days after surgery. The results of multispiral computed tomography of the thoracic and abdominal cavities, performed on an outpatient basis one month after the operation, confirm the successful outcome of surgical treatment.

**Key words:** Diaphragmatic hernia, diagnosis, endoprosthesis, laparoscopy, esophagus, treatment, surgery, plastics.

Контактный телефон: 8-911-197-93-43; e-mail: dr.sigua@gmail.com

Ю.Н. Припорова, Б.В. Куц, В.В. Ипатов,  
В.С. Ушаков, А.Л. Серебряков, И.В. Бойков

## Трудности дифференциальной диагностики опухолей гортани при применении высокотехнологичных лучевых методов

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

**Резюме.** Ретро- и проспективно обследованы 54 пациента. Все пациенты после видеоларингоскопии были направлены на лучевые исследования. Последние проводили на магнитно-резонансном и компьютерном томографах, совмещенном позитронно-эмиссионном и компьютерном томографе. При лучевых исследованиях злокачественные образования гортани выглядели как опухоли с неоднородным накоплением рентген-контрастного и гадолиний-содержащего полумолярного контрастного вещества и повышением метаболизма 18-фтордезоксиглюкозы, а также характеризовались гиперинтенсивным сигналом при проведении диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Для метастатических лимфатических узлов было типичным увеличение их размеров с повышением метаболизма радиофармпрепарата и интенсивности сигнала при проведении диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Метастазы опухоли в легких характеризовались как солитарные или множественные очаговые образования с повышенным накоплением контрастного вещества и повышенным захватом 18-фтордезоксиглюкозы. Применение сочетания магнитно-резонансной и компьютерной томографии, а в спорных случаях (отсутствие изменения при различных видах томографий и наличие образования при видеоларингоскопии) комплекса лучевых исследований (магнитно-резонансной, компьютерной томографий и совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии) значительно повышает возможность выявления злокачественного образования гортани, регионарных и отдаленных метастазов, а также позволяет провести дифференциальную диагностику между неопластическим и воспалительным генезом изменений.

**Ключевые слова:** опухоль гортани, видеоларингоскопия, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная диффузия, компьютерная томография, совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография, 18-фтордезоксиглюкоза, метастазы, лимфатические узлы.

**Введение.** Показатель заболеваемости раком гортани на 2016 г. составлял 2,97 на 100 тыс. человек. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак гортани занимает 11 место и составляет 2,4%. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом рака гортани составляет 62,4 года [1–3]. В период с 2006 по 2016 г. показатели заболеваемости раком гортани женского населения России выросли на 18%. Показатель смертности от рака гортани на 2016 г. составлял 1,66 на 100 тыс. человек [1].

Использование в клинической практике таких высокотехнологических методов, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), значительно повысило эффективность выявления рака гортани, регионарных метастазов, стадирования онкопроцесса [4–9]. Однако в ряде случаев оба лучевых метода не позволяют ответить на вопрос о злокачественности выявленного образования, а трудность в дифференцировке воспалительного и неопластического процесса приводит к ложноположительным результатам в выявлении метастазов в лимфатические узлы при выполнении МРТ-исследования. Также для проведения МРТ существует множество ограничений – наличие кардио-

стимулятора, металлических инородных тел, крупные размеры пациента, клаустрофобия, длительность протоколов, а следовательно, наличие двигательных артефактов, гиперсаливация [4].

Использование в клинической практике совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) позволяет выявить морфологические и функциональные изменения не только области шеи, но и области груди (как орган-мишень при отдаленном метастазировании), живота, таза. В настоящее время роль данного подхода в мировой практике при обследовании онкологических больных общепризнана [6–9].

**Материалы и методы.** Обследованы 54 пациента с патологическими изменениями в области гортани, направленных на лучевые исследования после выполнения ларингоскопии с последующей гистологической верификацией. Всем пациентам с наличием образования гортани, выявленного посредством эндоскопической визуализации, проводили КТ и МРТ, совмещенную ПЭТ/КТ.

КТ проводили на томографах 4-го поколения фирмы «Toshiba» (модель «Aquilion 16 и 64» (Япония)). Протокол включал нативное сканирование в условиях

небольшого вдоха, исследование с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного вещества в позднюю артериальную фазу на 10 секунде (для лучшей визуализации артериального и венозного бассейнов) и одномоментным выполнением фонационной звуковой пробы – фонация звука «и». Толщина томографического среза составляла 0,5 мм, продолжительность исследования – 2–5 мин.

МРТ выполняли на высокопольных томографах фирмы «Siemens» (модель «Magnetom Symphony 1,5T» (Германия)) и фирмы «Philips» (модель «Ingenia 1,5» (Нидерланды)) с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя нативное исследование по T1- и T2-взвешенным изображениям (T1-ВИ, T2-ВИ) с использованием жироподавления в корональной, аксиальной и сагиттальной плоскостях, МР-диффузию с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с коэффициентами  $b=0-800$ , постконтрастные T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной плоскости после введения гадолиний-содержащего полумолярного контрастного препарата в дозировке 20 мл. Толщина томографического среза – 3 мм. Продолжительность исследования составляла до 45 мин.

При проведении КТ и МРТ анализировались такие признаки, как наличие опухоли, четкость ее контуров, инвазия в окружающие мягкие ткани, накопление, сроки накопления и вымывания контрастного вещества, деструкция щитовидного, черпаловидных, перстневидного хрящей, наличие вторично пораженных лимфатических узлов, при МРТ – характер изменения сигнала на ДВИ и картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Совмещённую ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой (ФДГ) выполняли на сканере «Biograph Siemens», состоящем из компьютерного томографа «Somatom Emotion Duo» и позитронно-эмиссионного томографа «Ecat Exact HR<sup>+</sup>», совмещённых в единый диагностический комплекс на одном столе-транспортере.

Подготовка больного к исследованию включала голодание в течение шести часов перед исследованием. За 70 мин до внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) пациенты принимали чёрный кофе без сахара для уменьшения накопления РФП в миокарде. РФП вводился внутривенно в дозе 200 МБк/м<sup>2</sup> поверхности тела пациента (370–420 МБк) в объеме 3–5 мл физиологического раствора.

В течение 60 мин пациенты находились в условиях, обеспечивающих максимально сниженную мышечную двигательную активность. Это необходимо для включения введенного препарата в метаболические процессы с участием глюкозы. В этот же период времени пациенты выпивали 600–800 мл воды с целью ускорения выведения РФП и для уменьшения фоновой радиоактивности. Исследование проводилось с опорожнённым мочевым пузырём. Всем больным при ПЭТ/КТ выполнялось болюсное введение 200 мл неионного рентген-контрастного вещества с помощью автоматического инъектора в 2 фазы: первая половина объема контрастного вещества первоначально

вводится со скоростью 3 мл/с, оставшиеся 100 мл – со скоростью 1,5 мл/с с задержкой сканирования 30 с. Введение контрастного вещества было необходимо для дифференцировки сосудов шеи, грудной клетки от прилежащих структур и исключения прорастания их опухолью, а также повышения точности выявления отдалённых метастазов при их наличии. Толщина томографического среза составляла 3 мм, время КТ-сканирования – около 2 мин.

После проведения КТ-исследования автоматически загружался протокол ПЭТ-сканирования той же области. Общее время ПЭТ/КТ сканирования всего тела составляло в зависимости от количества зон (кроватей) сканирования до 25 мин.

Анализ КТ проводился при помощи визуальной оценки аксиальных изображений с измерением денситометрических показателей по шкале Хаунсфилда (HU) и построением различных проекций (MPR, MIP, SSD, VRT). Оценивались локализация, количество опухолевых узлов, размеры, взаимосвязь с прилежащими структурами и сосудами, состояние окружающих мягких тканей, размеры лимфатических узлов (регионарных и отдалённых), изменения в других органах (отдалённое метастазирование).

Оценка ПЭТ осуществлялась визуально и полуколичественно. Визуальная оценка данных ПЭТ выполнялась с использованием различных цветовых шкал, позволяющих определить интенсивность накопления РФП в очаге, его локализацию и размеры. Полуколичественный анализ проводился с вычислением стандартизованного уровня накопления РФП (standard uptake value, SUV).

**Результаты и их обсуждение.** При выполнении КТ у 50 (92,5%) человек было выявлено первичное образование, в половине случаев без визуализации четкого внутреннего его контура (46,2%). У 49 (90,7%) пациентов визуализировалось накопление контрастного вещества образованием, у 10 (18,5%) человек отмечалась инвазия в прилежащие мягкие ткани, у 4 (7,4%) пациентов – деструкция хрящей гортани (рис. 1), регионарные метастазы в шейные лимфатические узлы прослеживались у 29 (53,7%) человек.

При выполнении МРТ у 52 (96,2%) человек были выявлены образования гортани, во всех случаях граница между образованием и прилежащими мягкими тканями четко визуализировалась (96,2%), у 51 (94,4%) человека отмечалось накопление контрастного вещества опухолью, у 10 (18,5%) пациентов была выявлена инвазия в прилежащие мягкие ткани, у 4 (7,4%) – определялась деструкция хрящей гортани (рис. 2); метастазы в шейные лимфатические узлы отмечались в 32 (59,2%) случаях.

При проведении ДВИ ( $b=800$ ) лишь у 43 (79,6%) пациентов в области образования прослеживался гиперинтенсивный сигнал, а на ИКД повышения сигнала не отмечалось, что характеризовало ограничение диффузии в области образования, а следовательно, его злокачественную или воспалительную природу.



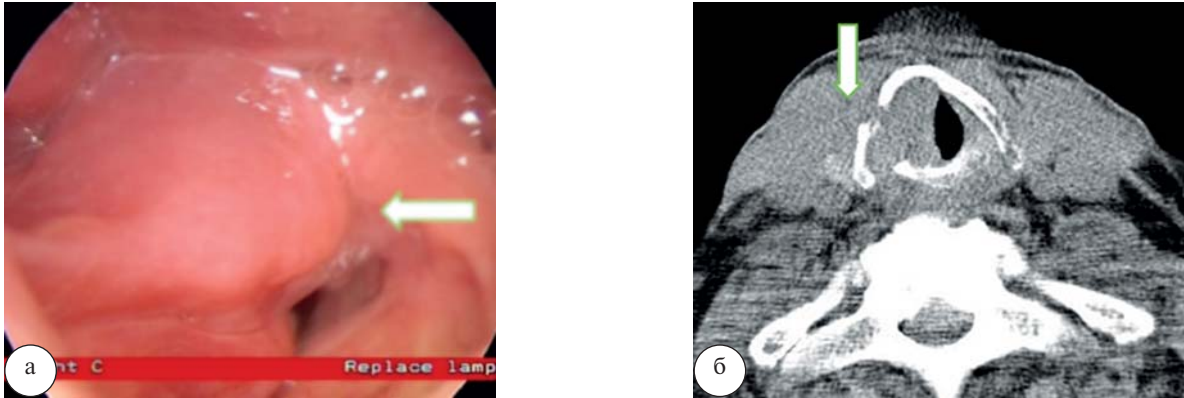


Рис. 1. Рак гортани. При ларингоскопии (а) отмечается крупное образование правой половины гортани (стрелка). При компьютерной томографии (б) определяется крупное мягкотканное образование правой половины гортани без четких контуров, инфильтрирующее правую голосовую складку с распространением на переднюю и заднюю комиссуру, инфильтрирующее прилежащие мягкие ткани справа, вызывающее деструкцию щитовидного, перстневидного и правого черпаловидного хрящей

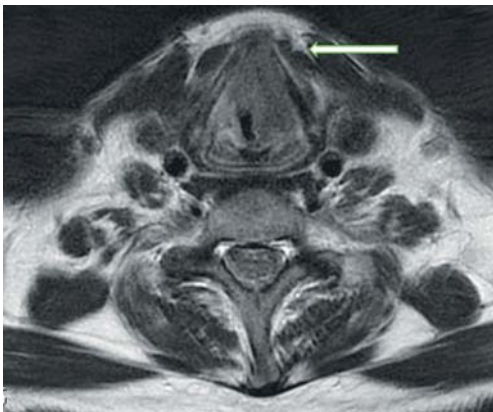


Рис. 2. Рак гортани. При МРТ на T2-ВИ определяется новообразование левой половины гортани с распространением на передние отделы щитовидного хряща

ду. Помимо измененной структуры и накопления контрастного вещества в шейных лимфатических узлах, наличие гиперинтенсивного сигнала на ДВИ и отсутствие повышенного сигнала на ИКД говорило

либо о вторичном генезе их изменений, либо о воспалительном во всех 32 (59,2%) случаях. Однако у 5 (9,2%) пациентов при МР-диффузии гиперинтенсивного сигнала и на ИКД повышения сигнала в области выявленного образования гортани не определялось, но он прослеживался в увеличенных множественных шейных лимфатических узлах.

После проведения МРТ все 54 человека с эндоскопически выявленными образованиями гортани были разделены на три группы. В первую группу вошли 4 пациента с образованиями, характеризующимися отсутствием гиперинтенсивного сигнала на ДВИ. Вторую группу составили 43 пациента с образованиями, характеризующимися гиперинтенсивным сигналом на ДВИ ( $b=800$ ) и отсутствием повышения сигнала на ИКД без сопутствующей шейной лимфоаденопатии. Третью группу составили 5 пациентов с образованиями с отсутствием гиперинтенсивного сигнала на ДВИ, но с его наличием в увеличенных шейных лимфатических узлах. У 2 (3,7%) человек изменений при МРТ по T1-ВИ, T2-ВИ, а также при МР-диффузии выявлено не было, несмотря на выявленное при ларингоскопии образование правой голосовой складки (рис. 3).

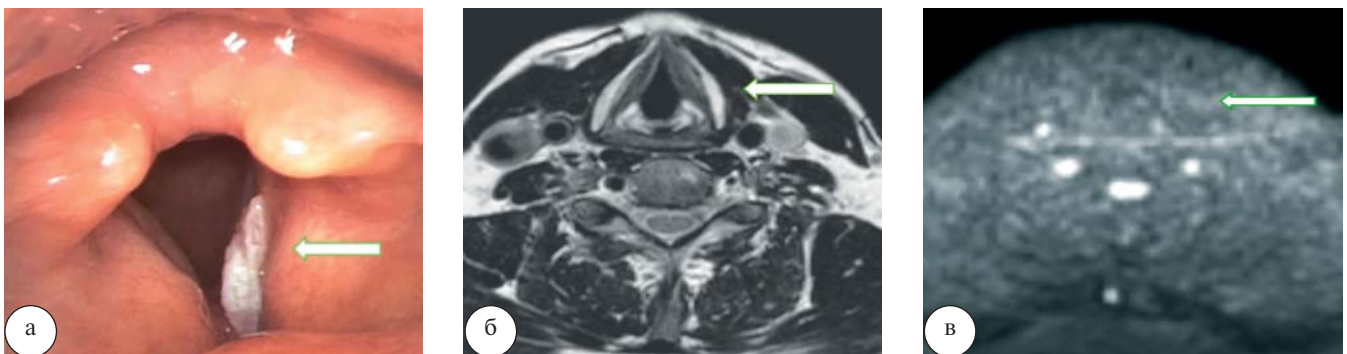


Рис. 3. Высокодифференцированный рак гортани. При эндовидеоларингоскопии (а) в области правой голосовой складки определяется образование, покрытое фибрином. При МРТ на T2-ВИ (б) и на ДВИ (в) данных за образование голосовых складок не получено

При использовании совмещенной ПЭТ/КТ у всех пациентов, помимо критериев, которые оценивали при КТ (местное распространение), оценивали уровень метаболизма ФДГ в опухоли, наличие гиперфиксации РФП в увеличенных шейных лимфатических узлах, отдаленное метастазирование.

В первой группе у 1 (1,8%) человека в области образования левой голосовой складки, характеризующегося отсутствием гиперинтенсивного сигнала на ДВИ, отмечался гиперметаболизм 18-ФДГ ( $SUV_{max}$  12,3), а также единичные вторично измененные шейные лимфатические узлы слева с гиперфиксацией РФП в них ( $SUV_{max}$  8,9), рисунок 4.

У 3 человек (5,5%) гиперметаболизма ФДГ в области образований не выявлено, в области лимфатических узлов прослеживался небольшой уровень захвата РФП ( $SUV_{max}$  2,6), что трактовалось как реактивные воспалительные изменения лимфатических узлов (рис. 5). Воспалительную природу увеличенных шейных лимфатических узлов подтверждало увеличение небных и глоточной миндалин с повышенным уровнем метаболизма глюкозы ( $SUV_{max}$  5,1).

В третьей группе у 2 (3,7%) человек также в области выявленной опухоли, изоинтенсивной на ДВИ, прослеживался гиперметаболизм глюкозы ( $SUV_{max}$  15,7) без сопутствующей лимфоаденопатии (рис. 6). Еще у 2 (3,7%) пациентов в этой группе гиперфиксации РФП в области образования повышения сигнала на ДВИ не отмечалось, что было расценено как доброкачественные образования с последующей гистологической верификацией опухолей – фиброма и гемангиома (рис. 7).

В первой и третьей группах отдаленных метастазов у пациентов выявлено не было.

Такие разночтения в интерпретации полученных результатов лучевых методов (изоинтенсивная на ДВИ опухоль, характеризующаяся гиперметаболиз-

мом глюкозы) соответствуют высокодифференцированному гистологическому типу опухоли – при патоморфологическом исследовании был верифицирован высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. Высокодифференцированные опухоли могут быть изоинтенсивными на ДВИ и характеризоваться ИКД, близким к показателям, характерным для доброкачественных гиперпластических процессов.

В первой группе у 39 (72,2%) человек выявленные образования, гиперинтенсивные на ДВИ, но с отсутствием повышенного сигнала на ИКД, были расположены с одной стороны гортани и характеризовались гиперметаболизмом глюкозы ( $SUV_{max}$  ФДГ составлял 6,8–20,1). У 3 (5,5%) человек при двустороннем поражении гортани (складочный уровень) отмечался также повышенный уровень захвата РФП ( $SUV_{max}$  4,5–17,2). Самые низкие значения SUV соответствовали воспалительной природе процесса, что подкреплялось данными КТ (неравномерное утолщение передней и средней трети голосовых складок). Самые высокие значения SUV соответствовали верифицированной высокодифференцированной плоскоклеточной ороговевающей карциноме обеих голосовых складок. Помимо выявленного неопластического процесса в гортани, у 2 (3,7%) пациентов отмечались отдаленные метастазы, представленные солитарными образованиями в легочной ткани округлой и неправильной формы с повышенным уровнем захвата РФП в них ( $SUV_{max}$  6,4). Отдаленного метастазирования в головной мозг, органы брюшной полости, забрюшинное пространство и полость таза выявлено не было. У 1 пациента (1,8%) в этой группе выявленное крупное гиперинтенсивное на ДВИ и ИКД образование левого грушевидного синуса было аметаболично, что подкреплялось данными КТ и МРТ и трактовалось как ларингоцеле.

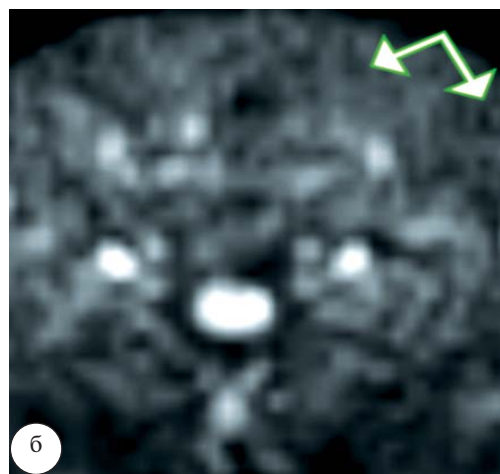
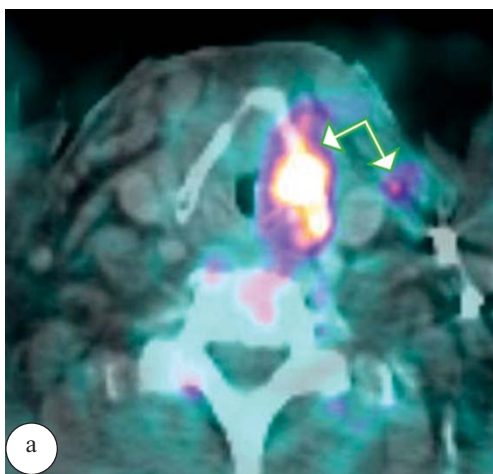


Рис. 4. Высокодифференцированный рак гортани с метастазированием в регионарные лимфатические узлы. При ПЭТ/КТ (а) определяется образование в области левой голосовой складки и лимфатический узел III группы слева с повышенным уровнем метаболизма 18-ФДГ, однако при МРТ на ДВИ (б) повышения сигнала в области образования и в области лимфатического узла не отмечается

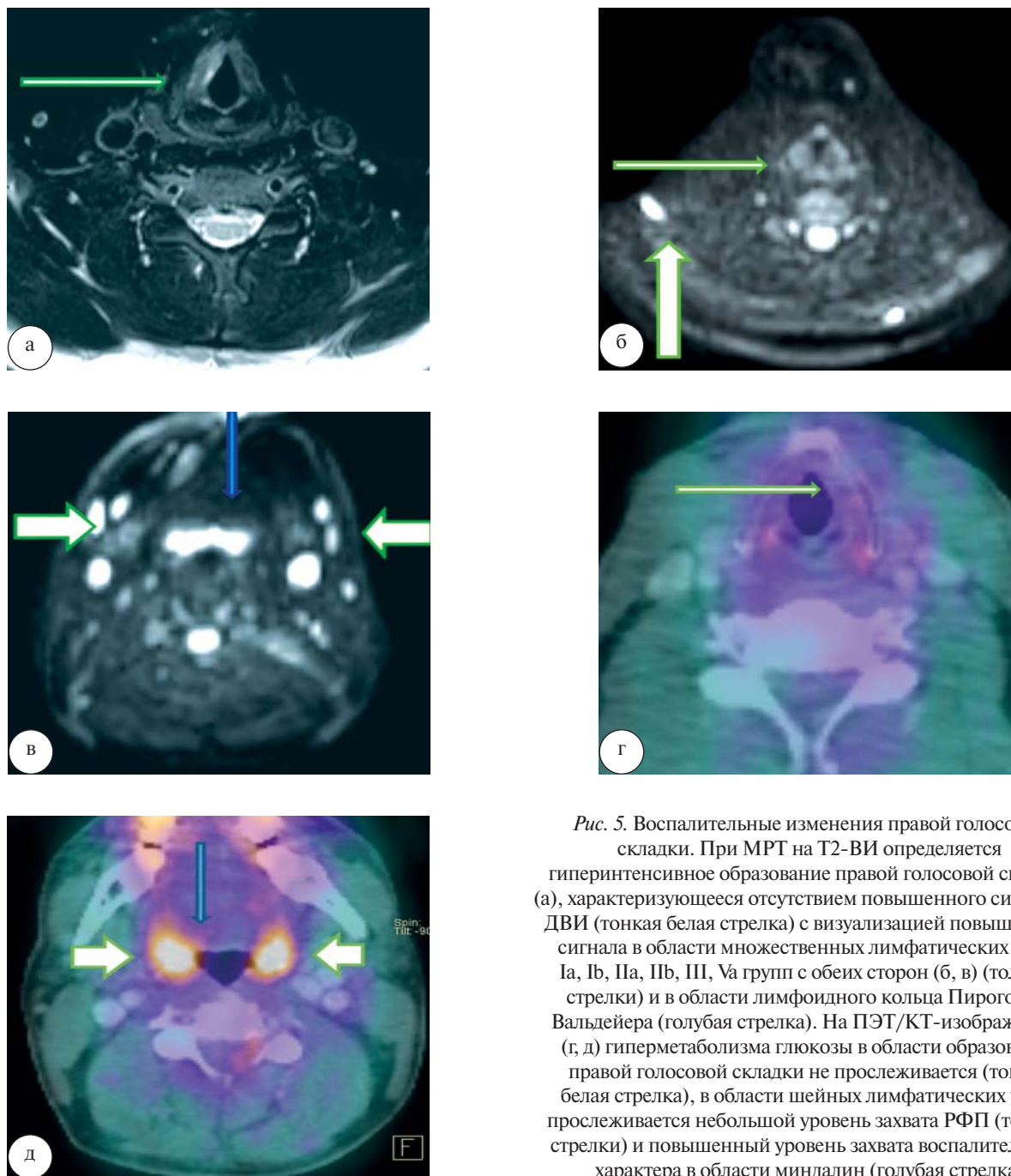


Рис. 5. Воспалительные изменения правой голосовой складки. При МРТ на T2-ВИ определяется гиперинтенсивное образование правой голосовой складки (а), характеризующееся отсутствием повышенного сигнала на ДВИ (тонкая белая стрелка) с визуализацией повышенного сигнала в области множественных лимфатических узлов Ia, Ib, IIa, IIb, III, Va групп с обеих сторон (б, в) (толстые стрелки) и в области лимфоидного кольца Пирогова – Вальдейера (голубая стрелка). На ПЭТ/КТ-изображениях (г, д) гиперметаболизма глюкозы в области образования правой голосовой складки не прослеживается (тонкая белая стрелка), в области шейных лимфатических узлов прослеживается небольшой уровень захвата РФП (толстые стрелки) и повышенный уровень захвата воспалительного характера в области миндалин (голубая стрелка)

В выявлении природы образований и характера лимфоаденопатии (реактивный воспалительный/вторично пораженный характер) чувствительность, специфичность и точность КТ составили 63, 50 и 61,1%; МРТ – 82,6, ~100 и 85,2%; ПЭТ/КТ – ~100, 100 и 100% соответственно. При сравнении эффективности КТ, МРТ и ПЭТ/КТ в выявлении образований гортани МРТ превосходит КТ, однако ПЭТ/КТ превосходит МРТ (а именно МР-диффузию), что связано с отсутствием патологической картины изменения сигнала на ДВИ-изображениях и ИКД при высокодифференцированных опухолях гортани, которые

тем не менее активно накапливают 18-ФДГ. Низкие показатели эффективности КТ обусловлены тем, что при отсутствии вовлечения в неопластический процесс хрящей и окружающих мягких тканей гортани КТ-картина опухоли небольших размеров практически идентична неизменённой гортани. Кроме того, метаболический процесс в лимфатических узлах при КТ выявляется лишь при их значительном увеличении, формировании пакетов и конгломератов.

**Заключение.** Проведение лучевого исследования посредством КТ и МРТ после ларингоскопии

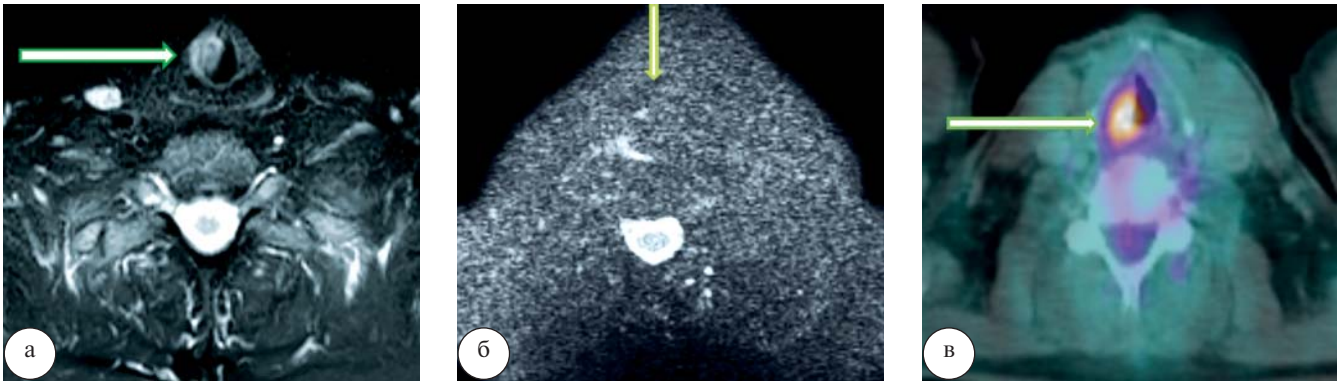


Рис. 6. Рак голосовой связки. При МРТ на T2-ВИ (а) отмечается образование правой голосовой складки, характеризующееся неоднородным гиперинтенсивным сигналом, изоинтенсивное при МР-диффузии, без повышения сигнала на  $b=800$  (б). Однако при выполнении ПЭТ/КТ (в) в области образования правой голосовой складки определяется гиперметаболизм 18-ФДГ

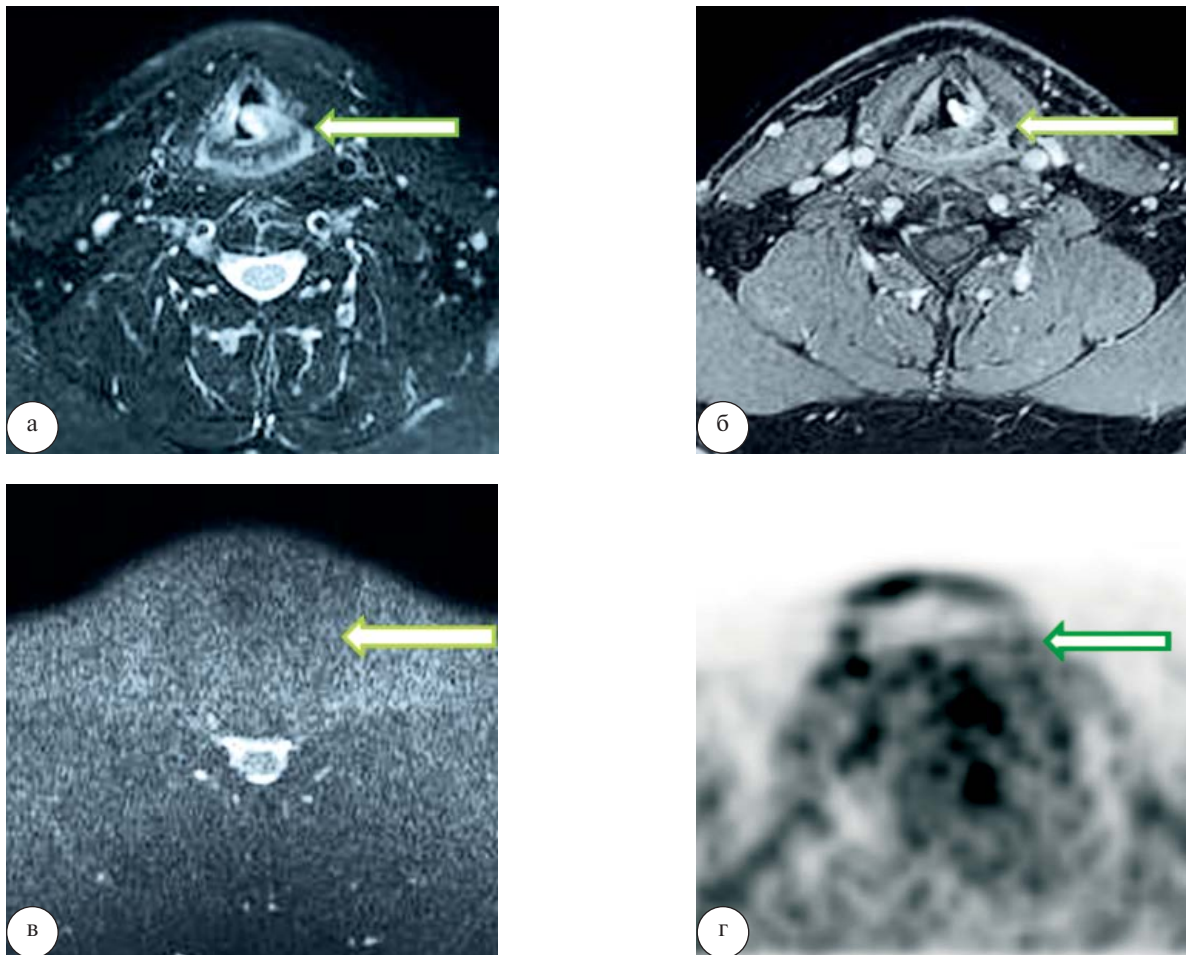


Рис. 7. Фиброма гортани. При МРТ на T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) определяется образование, расположенное над левой голосовой складкой, с распространением на левую черпалонадгортанную складку, прилежащее к черпаловидному хрящу (стрелка). Образование накапливает контрастное вещество преимущественно в периферических отделах и не имеет гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (в) (стрелка). На ПЭТ-изображении гиперметаболизма глюкозы в области образования не выявлено (г) (стрелка)

в большинстве случаев дает достаточно полную информацию о наличии опухолевого процесса, его местном распространении и регионарном метастазировании. Однако некоторые гистологические типы опухолей (высокодифференцированные раки) «маскируются» под доброкачественный процесс и при отсутствии вторично пораженных шейных лимфатических узлов могут повести лучевого диагноста и оториноларинголога по ложному пути. Совмещённое ПЭТ/КТ-исследование с 18-ФДГ позволяет выявить злокачественную природу высокодифференцированных опухолей гортани, метастазы в регионарные лимфатические узлы, одновременно позволяет диагностировать отдаленные метастазы и разграничить воспалительный и неопластический генез изменений мягких тканей шеи. Таким образом, ПЭТ/КТ-исследование с 18-ФДГ должно проводиться большим после проведения МРТ, которая в свою очередь позволяет анатомически детализировать изменения для констатации или опровержения злокачественности процесса в гортани и его стадирования.

#### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с.
2. Ремакль, М. Хирургия гортани и трахеи / М. Ремакль, Х.Э. Эккель. – М.: Бином, 2014. – 368 с.
3. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
4. Ростовцев, М.В. Лучевая диагностика рака гортани (тактика, трудности, ошибки) / М.В. Ростовцев, Г.Г. Кармазановский, И.В. Литвиненко. – М.: Видар, 2013. – С. 47–70.
5. Сперанская, А.А. Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани / А.А. Сперанская, В.М. Черемисин. – СПб.: Элбис-СПб, 2005. – С. 10–40.
6. Muylle, K. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: recent developments in head and neck cancer / K. Muylle, C. Castaigne, P. Flamen // Curr. opin. oncol. – 2005. – Vol. 17, № 3. – P. 249–253.
7. Porceddu, S.V. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after chemoradiotherapy in head and neck cancer / S.V. Porceddu [et al.] // Head neck. – 2005. – Vol. 27. – P. 175–181.
8. Roh, J.L. 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as guidance for primary treatment in patients with advanced-stage resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx / J.L. Roh [et al.] // Eur. surg. oncol. – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 790–795.
9. Wong, R.J. Diagnostic and prognostic value of [(18) F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma / R.J. Wong [et al.] // J. clin. oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4199–4208.

*Yu.N. Priporova, B.V. Kuts, V.V. Ipatov, V.S. Ushakov, A.L. Serebryakov, I.V. Boykov*

#### **Difficulties of differential diagnostics of laryngeal tumors with using of high-technological radiological imaging modalities**

**Abstract.** *Retro-and prospectively were examined 54 patients.. All the patients were forwarded for radiologic imaging after video endoscopic examination. The latter were performed on magnetic resonance and computed tomographs, combined with positron emission and computed tomography. In radiologic imaging modalities laryngeal malignancies were detected as tumors with heterogeneous iodine-containing and gadolinium-containing semi-molar contrast agent uptake, so as with increased uptake of 18-fluorodeoxyglucose in positron-emission and computed tomography and increased signal intensity in diffusion-weighted magnetic resonance imaging. For metastatic lymph nodes, it was typical to increase their size with an increase in radiopharmaceutical metabolism and signal intensity during diffuse-weighted magnetic resonance imaging. Metastases were characterized as solitary or multiple focal lesions with increased contrast agent and radiotracer uptake. Complex using of magnetic resonance imaging and computed tomography, as far as magnetic resonance imaging, computed tomography and positron-emission and computed tomography in such cases as tumor is unseen in imaging but is detected with laryngoscope examination, can increase the possibility of laryngeal malignancy, regional and distant metastases detection as far as provide differential diagnostics of neoplastic and inflammatory cause of disease.*

**Key words:** *laryngeal tumor, videolaryngoscopy, magnetic resonance imaging, computed tomography, combined positron-emission and computed tomography, <sup>18</sup>F-deoxyglucose, metastases, lymph nodes.*

Контактный телефон: + 7-981-738-30-87; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Р.С. Аракельян<sup>1</sup>, Е.И. Окунская<sup>2</sup>, Н.А. Сергеева<sup>3</sup>,  
Х.М. Галимзянов<sup>1</sup>, О.В. Коннова<sup>1</sup>,  
И.В. Пустохаилов<sup>1</sup>, А.А. Обухова<sup>4</sup>

## Поражения желудочно-кишечного тракта у детей, инвазированных лямблиями по данным результатов ультразвукового исследования

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

<sup>2</sup>Детская городская поликлиника № 3, Астрахань

<sup>3</sup>Детская городская поликлиника № 5, Астрахань

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Санкт-Петербург

**Резюме.** По данным ультразвукового исследования 74 детей, инвазированных лямблиями, у 22 (29,7±5,3%) из них отмечались поражения желудочно-кишечного тракта в виде реактивных изменений со стороны поджелудочной железы. Клинически данные симптомы у 20 (27,0±5,2%) детей протекали в виде жалоб на боль в животе, у 9 (12,2±3,8%) – в виде снижения аппетита и у столько же в виде аллергических высыпаний на коже различной интенсивности, у 8 (10,8±3,6%) детей – в виде нарушения сна, у 5 (6,8±2,9%) – жидкого стула, у 4 (5,4±2,6%) – тошноты, у 1 (1,4±1,4%) – рвоты и еще у 1 (1,4±1,4%) – в виде незначительного повышения температуры до субфебрильных цифр. Кроме изменений со стороны поджелудочной железы, у 6 (8,1±3,2%) детей отмечались реактивные изменения со стороны печени. Признаки дискинезии желчевыводящих путей были выявлены у 12 (16,2±4,3%) больных. Среди сочетанных поражений желудочно-кишечного тракта у 16 (21,6±4,8%) детей регистрировались реактивные изменения одновременно со стороны печени и поджелудочной железы. Кроме того, у 10 (13,5±4%) детей отмечались одновременно сочетанные реактивные изменения со стороны печени, поджелудочной железы и признаки дискинезии желчевыводящих путей, в 6 (8,1±3,2%) случаях – сочетанные поражения печени и признаки дискинезии желчевыводящих путей. Выяснено, что в 44 (59,5±5,7%) случаях дети не соблюдали правила личной гигиены. Контакт с домашними животными имел место у 30 (40,5±5,7%) детей. Гео- и онигофагия наблюдались в 16 (21,6±4,8%) и 15 (20,3±4,7%) случаях соответственно. Таким образом, наиболее частыми проявлениями лямблиоза являлись реактивные изменения со стороны поджелудочной железы. Основными причинами заболевания детей различных возрастных групп послужили несоблюдение правил личной гигиены, контакт с животными, а также гео- и онигофагия. Наличие таких клинических симптомов, как боль в животе, тошнота, рвота, жидкий стул, повышение температуры до субфебрильных цифр, свидетельствует об остром течении лямблиоза у детей.

**Ключевые слова:** паразитарные заболевания, гельминтозы, лямблиоз, реактивные изменения печени и поджелудочной железы, дискинезия желчевыводящих путей, онигофагия, геофагия.

**Введение.** В настоящее время одним из факторов, определяющих состояние здоровья населения, являются социальнообусловленные болезни, в том числе инфекционные и паразитарные заболевания. Эти заболевания могут изменить химизм в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и привести к нарушению состава нормальной кишечной микрофлоры [5].

В XXI в. проблема инфекционных и паразитарных заболеваний не утратила своей актуальности. Распространенность протозоозов и гельминтозов среди взрослого и детского населения является критерием социально-экологического благополучия стран и регионов [6]. На долю лямблиоза приходится до 200 млн случаев заражения в год. При этом распространенность лямблиоза среди детского населения в 4–8 раз превышает таковую у взрослых [6].

В настоящее время большое внимание в педиатрической практике уделяется протозойным инфек-

циям и сопутствующим им заболеваниям. Наиболее часто встречается лямблиоз. Так, лямблиоз отнесен к числу паразитарных болезней, имеющих наибольшее значение для общественного здравоохранения [2, 4].

Лямблии поражают преимущественно ЖКТ, при этом поражение двенадцатиперстной кишки, желчевыводящей системы и тонкого кишечника является доминирующим в клинической картине болезни [3].

Сложность выявления лямблиоза у детей обусловлена прежде всего тем, что его проявления часто маскируются под различные клинические варианты гастроэнтерологической патологии (функциональные нарушения ЖКТ, синдром избыточного роста кишечной микрофлоры в тонкой кишке, синдром мальабсорбции и др.) и нередко протекают с клиникой аллергических заболеваний – рецидивирующей крапивницы, атопического дерматита, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и др. [1].

**Цель исследования.** Охарактеризовать поражение ЖКТ у детей по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и карт амбулаторного приема детей.

**Материалы и методы.** Проанализированы 108 карт амбулаторного приема детей, обратившихся в 2016 г. за медицинской помощью к врачам-инфекционистам детской городской поликлиники № 3 и детской городской поликлиники № 5 и пролеченных с диагнозом «лямблиоз» в данных медицинских учреждениях.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel и BioStat Professional 5.8.4. Определяли среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней арифметической (m), а также процентное выражение ряда данных.

**Результаты и их обсуждение.** По данным УЗИ у 74 (68,5±4,5%) детей (мальчиков – 39 (52,7%), девочек – 35 (47,3%)) лямблиоз протекал с поражением ЖКТ. Заболевание отмечалось как у детей дошкольного, так и школьного возрастов. Так, на долю детей дошкольного возраста приходилось 77,4±5,7% (n=41) случаев заболевания, в том числе от 2,5 до 3 лет – 29,3±7,1% (n=12), от 3 до 7 лет – 70,7±7,1% (n=29). На долю лиц школьного возраста – 60±8,5% (n=33) случаев, в том числе на детей среднего школьного возраста (7–17 лет) – 63,6±8,4% (n=21), на долю детей старшего школьного возраста (14–17 лет) – 36,4±8,4% (n=12).

В большинстве случаев дети проживали в городской местности – 94,6±2,6% (n=70), в том числе среди детей дошкольного возраста – 95,1±3,4% (n=39) и детей школьного возраста – 93,9±4,2% (n=31). В единичных случаях – 5,4±2,6% (n=4) – дети проживали в Приволжском районе.

Поражения ЖКТ отмечались в большинстве случаев в виде реактивных изменений со стороны поджелудочной железы – 29,7±5,3% (n=22), в том числе среди детей дошкольного возраста – 36,6±7,8% (n=15) и школьного возраста – 21,2±7,1% (n=7). Клинически данные симптомы протекали в виде жалоб детей на боль в животе – 27,0±5,2% (n=20), снижение аппетита и аллергические высыпания на коже различной интенсивности – по 12,2±3,8% (по n=9), нарушение сна – 10,8±3,6% (n=8), жидкий стул – 6,8±2,9% (n=5), тошноту – 5,4±2,6% (n=4), а также на рвоту и незначительное повышение температуры до субфебрильных цифр – по 1,4±1,4% (по n=1).

У детей дошкольного возраста реактивные изменения со стороны поджелудочной железы и жалобы на боль в животе были у 10 (24,4±6,7%) детей, аллергические высыпания на коже различной интенсивности – у 5 (12,2±5,1%), снижение аппетита наблюдалось у 7 (17,1±5,9%), жидкий стул – у 4 (9,8±4,6%), нарушение сна – у 3 (7,3±4,1%), повышение температуры – у 1 (2,4±22,4%) и тошнота – у 1 (2,4±22,4%). У детей школьного возраста при данной патологии жалобы на боль в животе отмечались у 10 (30,3±8%), на нарушение сна – у 5 (15,2±6,2%), аллергические высыпания на коже были у 4 (12,1±5,7%), тошнота – у 3 (9,1±5%),

снижение аппетита – у 2 (6,1±4,2%) (n=2), рвота – у 1 (3±3%) и жидкий стул – у 1 (3±3%) ребенка.

У 6 (8,1±3,2%) детей, кроме изменений со стороны поджелудочной железы, отмечались реактивные изменения со стороны печени, в том числе у дошкольников – 2,4±2,4% (n=1) и школьников – 15,2±6,2% (n=5). При данной патологии у детей обеих возрастных групп отмечались жалобы на боль в животе – 8,1±3,2% (n=6), жидкий стул – 4,1±2,3% (n=3), а также тошноту, снижение аппетита, аллергические высыпания на коже и нарушение сна – по 2,7±1,9% (по n=2). В единичных случаях – 1,4±1,4% (n=1) – у детей отмечались жалобы на выпадение волос. У дошкольников в данном случае отмечались жалобы на боль в животе, жидкий стул, нарушение сна и выпадение волос – по 2,4±2,4% (по n=1). У школьников отмечались жалобы на боль в животе – 15,2±6,2% (n=5), тошноту, снижение аппетита, жидкий стул, аллергические высыпания на коже – по 6,1±4,2% (по n=2), а также на нарушение сна – 3,0±3,0% (n=1).

Признаки ДЖВП отмечались у 16,2±4,3% (n=12), в том числе у дошкольников – 14,6±5,5% (n=6) и школьников – 18,2±6,3% (n=6). Клинически это проявлялось в виде жалоб на боль в животе – 8,1±3,2% (n=6), аллергические высыпания на коже – 6,8±2,9% (n=5), жидкий стул – 5,4±2,6% (n=4), тошноту и беспокойный сон – по 4,1±2,3% (по n=3) и на рвоту и снижение аппетита – по 2,7±1,9% (по n=2). У 2 (2,7±1,9%) детей жалобы отсутствовали. У детей дошкольного возраста отмечались жалобы на боль, жидкий стул и беспокойный сон – по 7,3±4,1% (по n=3), тошноту, рвоту, снижение аппетита – по 4,9±3,4% (по n=2) и на аллергические высыпания на коже – 2,4±2,4% (n=1). У 4 (12,1±5,7%) детей школьного возраста наблюдались аллергические высыпания на коже, у 3 (9,1±5%) детей были жалобы на боль в животе, у 1 (3±3%) – на тошноту и у 1 (3±3%) – на жидкий стул. В 2 (6,1±4,2%) случаях жалобы отсутствовали.

Среди сочетанных поражений ЖКТ у детей наиболее часто регистрировались реактивные изменения одновременно со стороны печени и поджелудочной железы – 21,6±4,8% (n=16), в том числе у детей дошкольного – 26,8±6,9% (n=11) и школьного возрастов – 15,2±6,2% (n=5). Так, в данном случае у всех наблюдаемых детей отмечались жалобы на боль в животе и тошноту – по 9,5±3,4% (по n=7), снижение аппетита – 6,8±2,9% (n=5), жидкий стул – 4,1±2,3% (n=3), рвоту и аллергические высыпания на коже – по 2,7±1,9% (по n=2), а также незначительное повышение температуры тела до субфебрильных цифр – 1,4±1,4% (n=1). Как и в предыдущей группе, у двух детей – 2,7±1,9% (n=2) – жалобы отсутствовали. Из группы детей дошкольного возраста при сочетанном поражении печени и поджелудочной железы отмечались жалобы на боль в животе и снижение аппетита – по 12,2±5,1% (по n=5), тошноту – 9,8±4,6% (n=4), жидкий стул – 4,9±3,4% (n=2). В единичных случаях у детей отмечались жалобы на рвоту, аллергические высыпания на коже и повышение температуры – по

2,4±2,4% (по n=1). В одном случае у ребенка жалобы отсутствовали – 2,4±2,4% (n=1). Из группы школьников жалобы были следующими: тошнота – 9,1±5% (n=3), боль в животе – 6,1±4,2% (n=2), рвота, жидкий стул, аллергические высыпания на коже – по 3±3% (по n=1). Как и в группе дошкольников, в одном случае у ребенка жалобы отсутствовали – 2,4±2,4% (n=1).

Кроме того, отмечались одновременно сочетанные реактивные изменения со стороны печени, поджелудочной железы и признаки ДЖВП – у 13,5±4,0% (n=10), в том числе среди детей дошкольного возраста – 9,8±4,6% (n=4) и школьного возраста – 18,2±6,3% (n=6). Так, основными жалобами обследуемых детей были наличие боли в животе и снижение аппетита – по 6,8±2,9% (по n=5), тошнота, жидкий стул, беспокойный сон – по 2,7±1,9% (по n=2) и выпадение волос – 1,4±1,4% (n=1). В 2 (2,7±1,9%) случаях жалобы у детей отсутствовали. У дошкольников отмечались жалобы на боль в животе, тошноту и беспокойный сон – по 4,9±3,4% (по n=2), снижение аппетита, жидкий стул и выпадение волос – по 2,4±2,4% (по n=1). У школьников отмечались следующие жалобы: снижение аппетита – 12,1±5,7% (n=4), боль в животе – 9,1±5% (n=3) и жидкий неустойчивый стул – 3±3% (n=1). В 2 (6,1±4,2%) случаях жалобы у детей отсутствовали.

В редких случаях у детей отмечались сочетанные поражения печени и признаки ДЖВП – 8,1±3,2% (n=6), в том числе у дошкольников – 4,9±3,4% (n=2) и школьников – 12,1±5,7% (n=4), а также сочетанные изменения со стороны поджелудочной железы и признаки ДЖВП – 6,8±2,9% (n=5), в том числе у дошкольников – 4,9±3,4% (n=2) и школьников – 9,1±5,0% (n=3). Так, при одновременном поражении печени и наличии признаков ДЖВП у детей отмечались жалобы на боль в животе и снижение аппетита – по 5,4±2,6% (по n=4), тошноту – 2,7±1,9% (n=2), жидкий неустойчивый стул и аллергические высыпания на коже – по 1,4±1,4% (по n=1). В том числе у дошкольников отмечались жалобы на боль в животе и снижение аппетита – по 4,9±3,4% (по n=2) и тошноту – 2,4±2,4% (n=1). У школьников отмечались идентичные жалобы на боль в животе и снижение аппетита – по 6,1±4,2% (по n=2), тошноту, аллергические высыпания на коже и беспокойный сон – по 3,0±3,0% (по n=1). У 1 (3±3%) ребенка данной группы жалобы отсутствовали.

При сочетанном поражении поджелудочной железы и признаках ДЖВП у всех детей, находившихся под наблюдением, отмечались жалобы на боль в животе – 2,7±1,9% (n=2), тошноту, рвоту, аллергические высыпания на коже и расстройства сна – по 1,4±1,4% (по n=1). В группе дошкольников отмечались жалобы на боль в животе, тошноту, рвоту и расстройства сна – по 2,4±2,4% (по n=1). У школьников – жалобы на боль в животе и аллергические высыпания на коже – по 3±3% (по n=1).

Причины обследования детей на лямблиоз были разнообразными. В большинстве случаев диагноз был выставлен на основании жалоб – 89,2±3,6% (n=66), в том числе среди дошкольников – 97,6±2,4% (n=40) и

школьников – 78,8±7,1% (n=26). При проведении плановых профилактических осмотров в 9,4±3,4% (n=7) случаев у детей был выставлен диагноз «лямблиоз», в том числе среди дошкольников – 2,4±2,4% (n=1) и школьников – 18,2±6,3% (n=6). И только в одном случае лямблиоз (контактный по члену семьи) был выявлен у ребенка школьного возраста – 1,4±1,4% (n=1).

При сборе эпидемиологического анамнеза было выяснено, что в большинстве случаев – 59,5±5,7% (n=44) – дети не соблюдали правила личной гигиены, т. е. не мыли руки после посещения улицы, перед едой, а также после посещения туалета, в том числе дошкольники не соблюдали правила личной гигиены в 56,1±7,1% (n=23), а школьники – в 63,6±8,4% (n=21) случаев. Контакт с домашними животными отмечали 40,5±5,7% (n=30) детей, в том числе дошкольники – 39,0±7,6% (n=16) и школьники – 42,4±8,6% (n=14). Чаще всего дети указывали на контакт с кошками – 28,4±5,2% (n=21), в том числе дошкольники – 24,4±6,7% (n=10) и школьники – 33,3±8,2% (n=11). Контакт с собаками отмечали 12,2±3,8% (n=9) детей, в том числе дети дошкольного возраста – 14,6±5,5% (n=6) и школьного возраста – 9,1±5% (n=3). Геофагия (привычка есть землю) имела место в 21,6±4,8% (n=16) случаев, в том числе среди детей дошкольного – 17,1±5,9% (n=7) и школьного возрастов – 27,3±7,8% (n=9). Онигофагию (привычка грызть ногти) отмечали 20,3±4,7% (n=15), в том числе дошкольники – 19,5±6,2% (n=8) и школьники – 21,2±7,1% (n=7).

Перед проведением химиотерапии всем детям, находившимся под наблюдением, проводили лабораторное исследование крови (общий анализ крови). Так, у большей части детей – 66,2±5,5% (n=49) – результаты исследования общего анализа крови – без патологии, в том числе у детей-дошкольников – 80,5±6,2% (n=33) и школьников – 48,5±8,7% (n=16). У остальной части детей отмечались незначительные изменения в периферической крови. Так, эозинофилия отмечалась в 10,8±3,6% (n=8), в том числе у дошкольников – 9,8±4,6% (n=4) и школьников – 12,1±5,7% (n=4); незначительная анемия – 5,4±2,6% (n=4), в том числе у дошкольников – 2,4±2,4% (n=1) и школьников – 9,1±5,0% (n=3); лейкоцитоз – 16,2±4,3% (n=12), в том числе у детей дошкольного – 7,3±4,1% (n=3) и школьного возрастов – 27,3±7,8% (n=9). Ускорение СОЭ отмечалось только у одного ребенка 10 лет – 3,0±3,0% (n=1).

При лечении детей с данной патологией применяли противопаразитарные препараты макмирор и альбендазол. Так, макмирор получали 64,9±5,5% (n=48) детей, в том числе дети дошкольного возраста – 56,1±7,8% (n=23) и дети школьного возраста – 75,8±7,5% (n=25). Данный препарат назначался детям старше 2 лет из расчета 15–30 мг на 1 кг массы тела в 2–3 приема в течение 7 дней. Альбендазол получала другая группа детей – 35,1±5,5% (n=26), в том числе дети дошкольного – 43,9±7,8% (n=18) и школьного возрастов – 24,2±7,5% (n=8). Препарат назначался



детям старше 2 лет по 12 мг/кг массы тела 1 раз в день после еды в течение 5–7 дней.

После проведенного курса химиотерапии проводился контроль лечения в виде двукратного лабораторного исследования фекалий на присутствие в них цист лямблий. Так, в большинстве случаев – 87,8±3,8% (n=65) – клиническая симптоматика заболевания полностью купировалась, в том числе у детей дошкольного возраста – в 78,1±6,5% (n=32) случаев в отличие от детей школьного возраста (100%). Частично сохранялись некоторые симптомы заболевания только у детей дошкольного возраста – в 19,5±6,2% (n=8). В одном случае – 2,4±2,4% (n=1) – у ребенка 6 лет симптомы заболевания вообще не исчезли.

Что касается результатов копроовоскопического исследования, то во всех случаях как у детей дошкольного, так и школьного возрастов в фекалиях цисты лямблий не были обнаружены – результат исследования отрицательный.

### Выводы

1. Наиболее частыми проявлениями лямблиоза при поражении органов ЖКТ являлись реактивные изменения со стороны поджелудочной железы.

2. Пораженность лямблиями детей дошкольного возраста свидетельствует об особенностях поведения, характерных для данного возраста.

3. Основными причинами заболевания детей обеих возрастных групп послужили несоблюдение правил личной гигиены, контакт с животными, а также гео- и онигофагия.

4. Наличие таких клинических симптомов, как боль в животе, тошнота, рвота, жидкий стул, повышение температуры до субфебрильных цифр, свидетельствует об остром течении лямблиоза у детей.

### Литература

1. Беляева, Л.М. Проблема лямблиоза в педиатрической практике / Л.М. Беляева, Н.В. Микульчик, Н.И. Панулина // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 1. – С. 87–95.
2. Коротаева, Ж.Е. Клинические особенности течения лямблиозов у детей на Европейском Севере / Ж.Е. Коротаева // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 6. – С. 88–91.
3. Насакаева, Г.Е. Эпидемиология, клиника, диагностика лямблиоза у детей / Г.Е. Насакаева, Р.Х. Бегайдарова, Н.М. Ходжаева // Вестник Авиценны. – 2012. – № 3 (52). – С. 154–158.
4. Приворотский, В.Ф. Лямблиоз у детей: современное состояние проблемы / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 101–110.
5. Сайдалиев, М.А. Особенности микрофлоры кишечника у детей при лямблиозе / М.А. Сайдалиев, М.С. Талабов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2014. – № 1 (320). – С. 42–45.
6. Усенко, Д.В. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза / Д.В. Усенко, С.Ю. Конаныхина // Вопр. совр. педиатр. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 108–113.

R.S. Arakelyan, E.I. Okunskaya, N.A. Sergeeva, H.M. Galimzyanov, O.V. Konnova, I.V. Pustokhaylov, A.A. Obukhov

### Affects of the gastrointestinal tract in children invaded by lamblies according to the results of ultrasound research

**Abstract.** An ultrasound examination has shown that on average 22 (29,7±5,3) of 74 children, infected by *Giardia*, have a lesion of the gastrointestinal tract manifested as reactive alterations of the pancreas. Clinical symptoms of 20 children (about 27%) revealed in the form of complaints of abdominal pain, 9 (12%) – in form of decreasing appetite and 9 children have allergenic reaction revealed on skin in different intensively, 8 children (10,8±3,6%) – in form of sleep disorder, 5 (6,8±2,9%) – in form of loose stools, 4 (5,4±2,6%) children felt sick, 1 child – vomit and the last one (1,4±1,4%) – in form increase temperature until subfibril indicators. Besides alteration in the pancreas, 6 (8,1±3,2%) children revealed reactive changes of the liver. The signs of dyskinesia of biliary tract were shown on 12 (16,2±4,3%) children. Among the combined lesions of the gastrointestinal tract, 16 (21,6±4,8%) children had reactive changes simultaneously from the side of the liver and pancreas. Moreover, 10 (13,5±4%) children were shown several combined reactive alteration in the liver, the pancreas and the sings of dyskinesia of biliary tract at the same time. In 6 (8,1±3,2%) cases combined alterations in liver and dyskinesia of biliary. The research has established, that in 44 (almost 60%) cases children did not follow personal hygiene rules. Contact with pets took a place in 30 cases (40,5±5,7%). Geo- and oligophagy were observed in 16 (21,6±4,8%) and 15 (20,3±4,7%) cases, respectively. Thus, the most frequent manifestations of giardiasis were reactive changes in the pancreas. The main causes of the disease of children of different age groups were not compliance with personal hygiene, contact with animals, as well as geo- and onychophagy. The presence of clinical symptoms: abdominal pain, nausea, vomiting, loose stool, fever to subfebrile degrees indicate an acute course of giardiasis in children.

**Key words:** parasitic diseases, helminthiasis, giardiasis, reactive changes in the liver, pancreas, biliary dyskinesia, onychophagy, geophagia.

Контактный телефон: 8-927-281-27-86; e-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

С.В. Шершнёв<sup>1</sup>, В.В. Ипатов<sup>2</sup>, Т.Е. Рамешвили<sup>2</sup>,  
С.Г. Железняк<sup>2</sup>, И.И. Халипова<sup>1</sup>, Д.О. Куртаев<sup>1</sup>,  
Г.Г. Романов<sup>2</sup>, В.Н. Малаховский<sup>2</sup>,  
В.С. Бабин<sup>2</sup>, И.С. Железняк<sup>2</sup>

## Значение результатов лучевого исследования у больных дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника при оформлении медицинской документации на санаторно-курортное лечение

<sup>1</sup>Объединённый санаторий «Сочи» Управления делами Президента Российской Федерации, Сочи

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** В комплексе лечебных мероприятий у больных дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника санаторно-курортное лечение занимает особое место. Методы и методики лечебного воздействия в санатории направлены как на снижение болевого синдрома и улучшение функционального состояния, так и на уменьшение степени выраженности структурных изменений. Однако недостаточное знание врачами, направляющими больных на лечение, правил санаторно-курортного отбора, механизма действия лечебных факторов, показаний и противопоказаний к направлению больных на санаторно-курортное лечение зачастую приводит не к улучшению состояния пациента, а, наоборот, к ухудшению либо к возникновению ятрогенных осложнений. В санаторной карте, заполняемой на амбулаторно-поликлиническом этапе, из лучевых методик исследования, как правило, отражены лишь данные традиционной рентгенографии. Однако данная методика не позволяет полноценно оценить характер изменений костной структуры, а достоверно определить изменения межпозвоночных дисков по нему невозможно. Лучевое исследование позвоночника является частью комплексного клинического обследования больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями. Сопоставление данных комплексного лучевого исследования пациентов, проходящих реабилитацию в санатории, с показаниями и противопоказаниями к проведению санаторно-курортного лечения является одним из решающих факторов в выборе режимов функциональной нагрузки и построении индивидуальных программ реабилитации пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника. По результатам анализа санаторных карт и результатов лучевого обследования 958 пациентов с дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника, проходивших лечение в Объединённом санатории «Сочи», в ряде случаев были выявлены расхождения в степени выраженности изменений и выявлении сопутствующих патологий, влияющих на планируемую программу лечения. Показано, что рентгеновская компьютерная томография является наиболее целесообразной методикой лучевого обследования при планировании лечебных воздействий в санатории и, поэтому существует потребность в выполнении её пациентам на досанаторном этапе с внесением данных компьютерно-томографического обследования в санаторную карту пациента.

**Ключевые слова:** санаторно-курортное лечение, дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника, медицинская документация, санаторная карта, рентгенография, компьютерная томография, остеоденситометрия, магнитно-резонансная томография.

**Введение.** В сложившихся современных условиях на санаторно-курортное лечение прибывают пациенты с минимальным набором исходных данных, в том числе и лучевого обследования. Данные санаторной карты в основном включают в себя общий перечень анализов (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи) и отдельных инструментальных методик (электрокардиограмма, флюорография), для женщин – результаты гинекологического осмотра. На основании этих данных лечащему врачу трудно определиться с назначением тех или иных процедур, не выявив относительных и абсолютных противопоказаний к различным методикам санаторно-курортного лечения, за исключением заболеваний системы кровообращения.

Медицинскими противопоказаниями для санаторно-курортного лечения являются заболевания в острой и подострой стадии, в том числе острые инфекционные заболевания до окончания периода изоляции; хронические заболевания в стадии обострения; бактерионосительство инфекционных заболеваний; заразные болезни глаз и кожи; паразитарные заболевания; туберкулез любой локализации в активной стадии; злокачественные новообразования, требующие противоопухолевого лечения, в том числе проведения химиотерапии; эпилепсия с текущими приступами, в том числе резистентная к проводимому лечению; психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения или нестойкой ремиссии, в том числе представляющие

опасность для пациента и окружающих; психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ; кахексия любого происхождения.

Кроме того, противопоказаниями для санаторно-курортного лечения непосредственно заболеваний опорно-двигательного аппарата являются тяжелые формы поражения костей и суставов с обильным отделяемым, тяжелыми общими явлениями (гектическая температура, резкое истощение) или амилоидозом внутренних органов; полиартриты с прогрессирующим процессом в суставах, с анкилозами, контрактурами и т. п. при необратимых изменениях в суставах и при потере способности к самообслуживанию; тяжелые деформации суставов с вторичным синовитом при потере возможности самостоятельного передвижения; хронические остеомиелиты при наличии крупных секвестров или крупного инородного металлического тела в остеомиелитическом очаге (наличие мелких металлических осколков в окружающих мягких тканях не является противопоказанием для курортного лечения); септические формы ревматоидного артрита, ревматоидный артрит с системными поражениями (висцеритами) [4].

Однако помимо противопоказаний, перечисленных в данном перечне, существуют специфические ограничения и противопоказания при назначении тех или иных методик лечения именно пациентов с дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника (ДППП), обусловленные механизмами воздействия лечебных факторов. Например, тракционное лечение является одной из методик патогенетической терапии остеохондроза позвоночника с корешковыми и рефлекторными расстройствами, но для её осуществления требуется дополнительно уточнить состояние позвоночно-двигательных сегментов, так как наличие секвестрированной грыжи диска, экструзии более 8 мм, нестабильности ПДС и спондилолистезы II степени, новообразования позвоночника, выраженных проявлений спондилоартроза и спондилеза, абсолютного и относительного стеноза, нарушений минерализации костной ткани в виде остеопороза являются абсолютными противопоказаниями для данного вида лечения. То же самое можно сказать и в отношении назначения мануальной терапии. Наличие гемангиом в позвонках накладывает ряд ограничений, вплоть до полной отмены теплового воздействия, электролечения, широкого спектра механотерапии [4].

Ведущая роль в решении данных вопросов принадлежит лучевым методикам обследования, однако, исходя из нашего опыта, в санаторной карте, заполняемой на амбулаторно-поликлиническом этапе, из них, как правило, отражены лишь данные традиционной рентгенографии. Однако данная методика не позволяет полноценно оценить характер изменений костной структуры [2, 7], а достоверно определить изменения межпозвоночных дисков по нему невозможно. Также, исходя из нашего опыта, до 60% пациентов прибывают в санаторий с наличием при себе заключений

магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной в качестве дополнительного обследования по назначению врача-невролога. Однако необходимо учесть, что, во-первых, эти данные в санаторную карту не вносятся, во-вторых, сами изображения, как правило, остаются в лечебном учреждении либо дома у пациента, в-третьих, полноценная оценка таких изменений костных структур, как спондилоартроз, спондилёз, остеопороз, ширина позвоночного канала и корешковых отверстий, по данным МРТ затруднена либо невозможна в связи с физико-техническими основами и особенностями данного метода; и сведения, содержащиеся в заключении, представляют собой характеристики состояния и изменений межпозвоночных дисков, нервных корешков, спинного мозга и позвоночных артерий шейного отдела [2, 6, 9, 10]. Результаты рентгеновской компьютерной томографии (КТ), позволяющей определить вышеперечисленные костные изменения [2, 3, 5, 7, 8, 11], и остеоденситометрии (ОД) с указанием минеральной плотности костной ткани [1] имеются у пациентов не более чем в 3% случаев и также не внесены в санаторную карту, что требует их выполнения на базе санатория перед выбором режимов функциональной нагрузки и построения программ лечения. Однако техническое оснащение санаториев, за редким исключением, не позволяет выполнить высокотехнологичные лучевые методики обследования в условиях курорта.

Таким образом, современные условия диктуют необходимость полноценного обследования пациентов на досанаторном этапе с внесением всех результатов в санаторно-курортную карту.

**Цель исследования.** Определить роль лучевых методик диагностики при заполнении санаторной карты для направления в санаторий больных дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные санаторных карт 958 пациентов, проходивших санаторно-курортное лечение в Объединенном санатории «Сочи» по поводу дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника. Всем пациентам выполнена КТ, из них 129 – с функциональными пробами; 262 пациентам выполнена остеоденситометрия, 79 – спондилография, 241 пациенту – МРТ. Лучевые исследования выполнялись по назначению врачей-неврологов, мануальных терапевтов, врачей-специалистов по лечебной физкультуре, врачей-физиотерапевтов для оценки состояния структур позвоночника при отсутствии в санаторной карте данных рентгенологических исследований (203 пациента) или определения степени выраженности и характера дегенеративных изменений с целью назначения или исключения из планируемой программы санаторного лечения методик, потенциально способных привести к ятрогенным осложнениям (тракционная терапия; мануальная терапия и массаж; чрезмерные физические нагрузки при лечебной физкультуре (ЛФК) и кинезотерапии при несоответствии режима нагрузки

и состояния позвоночника; душ Шарко; некоторые виды электротерапии).

Рентгенографические исследования выполнялись на цифровом рентгенодиагностическом комплексе «Luminos DRF» фирмы «Siemens» (Германия). При спондилографии в двух стандартных проекциях оценивались физиологические изгибы, форма, размеры и структура позвонков, состояние замыкающих пластинок тел, высота межпозвоночных щелей, смещение тел позвонков, изменения в позвоночном канале, состояние межпозвоночных суставов, в косых проекциях – представление о состоянии межпозвоночных отверстий, возможных причинах сужения их в шейном и грудном отделах позвоночника, с функциональными пробами (при сгибании и разгибании позвоночника) – гипермобильность, наличие или отсутствие блокады сегмента, спондилолистез (смещение позвонков) и нестабильность позвоночника.

Остеоденситометрия выполнялась на двухэнергетическом рентгеновском костном денситометре «Hologic Discovery W». Оценивались наличие и степень выраженности остеопении и остеопороза. При исследовании определялось значение показателей минерализации костной ткани: костный минеральный компонент (количество минерализованной ткани, г) и минеральная плотность костной ткани (количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади, г/см<sup>2</sup>) с последующим расчётом T-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений выше или ниже пика костной массы молодого человека, и Z-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для аналогичного возраста. По данным проведенной денситометрии были выделены следующие группы пациентов: норма (T-score  $\geq -1$ ), остеопения (T-score  $\geq -1$  and  $> -2,5$ ), остеопороз (T-score  $\leq -2,5$ ).

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) выполнялась на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе «Siemens Somatom Definition AS 64» в режиме сканирования позвоночника. Оценивались наличие, локализация, направление смещения, размеры протрузий и экстррузий межпозвоночных дисков, наличие сдавления корешка спинномозгового нерва, наличие секвестра грыжи, наличие грыжи в области межпозвоночного отверстия или в корешковом канале, «реакция подпоры», степень выраженности остеохондроза, спондилоартроза, спондилеза, наличие стеноза позвоночного канала, сужение корешковых отверстий, костные изменения, в том числе явления артроза межпозвоночных суставов, а также обызвествления фиброзного кольца диска, изменения со стороны желтых связок (гипертрофия и обызвествление). При функциональных пробах дополнительно оценивали изменения размеров грыж в положениях сгибания и разгибания, а также степень смещения позвонков на предмет наличия гипермобильности или костного блока. Функциональные пробы для шейного отдела проводились в

положении лёжа на спине, для поясничного – в положении лёжа на боку, с максимальным сгибанием и разгибанием.

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате «GE Optima 360» с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Оценивались наличие, локализация, направление смещения, размеры протрузий и экстррузий межпозвоночных дисков, наличие сдавления дурального мешка и корешка спинномозгового нерва, наличие секвестра грыжи, наличие грыжи в области межпозвоночного отверстия или в корешковом канале, степень выраженности остеохондроза, наличие стеноза позвоночного канала, определялись состояние спинного мозга и конского хвоста, наличие изменений мягких тканей, таких как реактивный отек корешка, рубцовый эпидурит, реактивный эпидуральный отек, утолщение связок и другие структурно-морфологические изменения.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам анализа данных, имевшихся в санаторных картах пациентов, и сопоставления с результатами лучевых методик обследования у 396 человек проведенные лучевые обследования не выявили изменений, влияющих на изменение программы лечения. Дополнительные данные, полученные при КТ, МРТ или остеоденситометрии, показали, что составленные по данным санаторных карт программы лечения могут осуществляться в планируемом объеме. При этом у 376 пациентов по данным КТ, рентгенографии и остеоденситометрии были установлены начальные проявления остеохондроза позвоночника (I стадия), дегенерация диска без выпячивания либо протрузии не более 4 мм без изменений со стороны межпозвоночных суставов, плотности и структуры кости позвонка, отсутствие признаков дегенеративного сужения позвоночного канала, стабильность позвоночных двигательных сегментов. Данным пациентам был назначен тренирующий (максимальной интенсивности) режим функциональных нагрузок, а корректировки программы лечения были незначительными. При этом в 298 (79,3%) случаях из 376 при выполненных лучевых исследованиях были выявлены изменения, не соответствующие данным, указанным в санаторных картах, несмотря на то, что на программу лечения это не повлияло.

Наличие резко выраженных изменений костных структур позвоночника, отмеченное в данных санаторной карты у 20 пациентов по имевшимся в наличии результатам рентгенологического исследования, изначально предполагало определение этих больных в группу щадящего (минимальной интенсивности) режима функциональных нагрузок и ограниченное применение факторов лечебного воздействия. Проведенное нами лучевое обследование не выявило дополнительных проявлений, влияющих на планируемое лечебное воздействие и требующих корректировки программ лечения. Однако во всех случаях с помощью КТ и МРТ были выявлены дополнительные изменения со стороны

межпозвоночных дисков и связочного аппарата, хотя на программу лечения это также не повлияло.

По итогам лучевого обследования программа лечения была скорректирована у 556 (58%) пациентов, у 430 пациентов были назначены более щадящие режимы ЛФК и кинезотерапии, добавлена медикаментозная терапия, электрофорез лекарственных средств, магнито- и лазеротерапия, у 208 пациентов была отменена механотерапия и/или мануальная терапия, у 161 пациента проведена коррекция бальнеотерапевтических воздействий. Основными причинами коррекции программ лечения были не указанные в санаторных картах остеопения и остеопороз; протрузии и экструзии дисков как единичные, так и множественные; гемангиомы; секвестрации грыж либо отсутствие в санаторных картах данных рентгенологического исследования.

У 6 пациентов по итогам лучевых исследований

были выявлены злокачественные образования либо вторичные поражения, что являлось абсолютным противопоказанием к санаторному лечению, при этом в санаторной карте указание на наличие злокачественной опухоли в анамнезе отсутствовало.

У пациентки 44 лет, прибывшей на лечение по поводу остеохондроза, в санатории выполнена КТ, позволившая диагностировать спондилолистез I степени и протрузий размерами менее 3 мм (рис. 1). В санаторной карте пациентки имелись лишь общие сведения. Данные рентгенологического обследования свидетельствовали о наличии остеохондроза, при этом спондилолистез диагностирован не был. КТ была выполнена с целью оценки изменений межпозвоночных дисков. Однако выявленные изменения не препятствовали возможности установления интенсивного режима функциональных нагрузок; противопоказаний, препятствующих назначению каких-либо

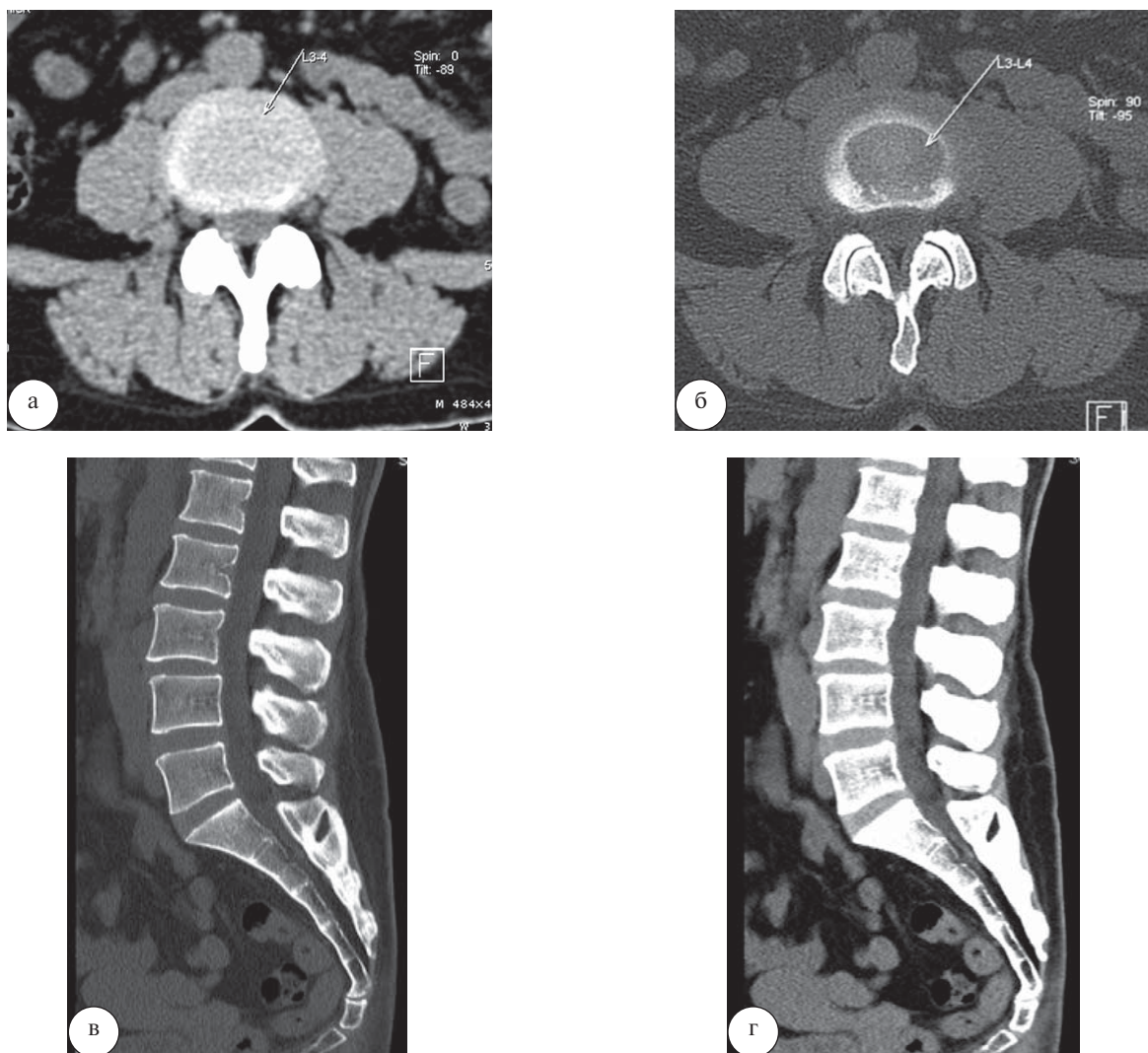


Рис. 1. Пациентка Т., 44 года. На КТ поясничного отдела позвоночника в аксиальной (а, б) и сагиттальной плоскостях (в, г) определяются остеохондроз поясничного отдела позвоночника I степени, протрузии межпозвоночных дисков L4–5 и L5–S1, не превышающие 3 мм, спондилоартроз, передний дегенеративный спондилолистез позвонка L3 I степени (менее 1/4 ширины позвонка) без признаков дегенеративного сужения позвоночного канала и выраженной нестабильности

методик лечебного воздействия, также не выявлено.

Случай выявления остеопороза при остеоденситометрии, выполненной в санатории, у пациентки 56 лет, прибывшей на лечение по поводу остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника, представлен на рисунке 2. В санаторной карте имелись лишь данные рентгенологического обследования, а у пациентки при себе – данные МРТ, подтверждающие диагноз направления. Остеоденситометрия была назначена в связи со следующими обстоятельствами: возраст свыше 40 лет, в анамнезе – менопауза ~10 лет, кормление грудью 11 месяцев, планируемое включение в программу лечения механотерапевтических воздействий (рис. 2).

По итогам комплексного анализа полученных результатов и данных санаторной карты пациентке из программы лечения были исключены планируемые тракционная и мануальная терапия, а также душ Шарко; назначены лечебная гимнастика в бассейне, кинезитерапия на аппарате «Экзарта» и «Kinesis Omega», иглорефлексотерапия.

Ещё в одном случае пациент был направлен на санаторное лечение с диагнозом «остеохондроз грудного отдела позвоночника», в санаторной карте были отражены только данные рентгенологического исследования (рис. 3 а–в). При выполнении КТ (рис. 3, г–е) с целью уточнения характера и степени выраженности дегенеративных изменений было диагностировано наличие крупной гемангиомы в теле Th8 позвонка, о которой ранее известно не было, что явилось причиной отмены электротерапии и высоко-

частотной терапии, тепловой терапии на данную область. Назначены массаж, вертикальное подводное вытяжение, ЛФК и кинезотерапия в общей группе, плавание.

Пациентка 56 лет была направлена на санаторное лечение с диагнозом «остеохондроз» шейного отдела позвоночника, остеоартроз унковертебральных сочленений. У неё при себе и в санаторной карте имелись данные рентгенологического исследования (рис. 4 а, б); КТ была выполнена на базе санатория для оценки степени выраженности и характера дегенеративного процесса (рис. 4, в–д).

Наличие крупной гемангиомы в С7 позвонке привело к отмене аппаратной физиотерапии, теплотерапии шейно-воротниковой зоны, мануальной терапии. Дополнительно были назначены лечебная гимнастика в зале ЛФК по щадяще-тренирующему режиму и иглорефлексотерапия.

У пациента 60 лет, направленного на санаторное лечение по поводу остеохондроза пояснично-крестцового отдела, при себе и в санаторной карте имелись лишь результаты рентгенологического обследования (рис. 5 а, б). Как и в предыдущих случаях, компьютерная томография была выполнена для оценки степени выраженности и характера дегенеративного процесса (рис. 5 г–з). В связи с планируемым назначением тракционной терапии пациенту была выполнена остеоденситометрия (рис. 5 в).

При КТ было впервые установлено наличие гемангиомы в L3 позвонке, при остеоденситометрии – остеопения. Данные обстоятельства привели к отмене

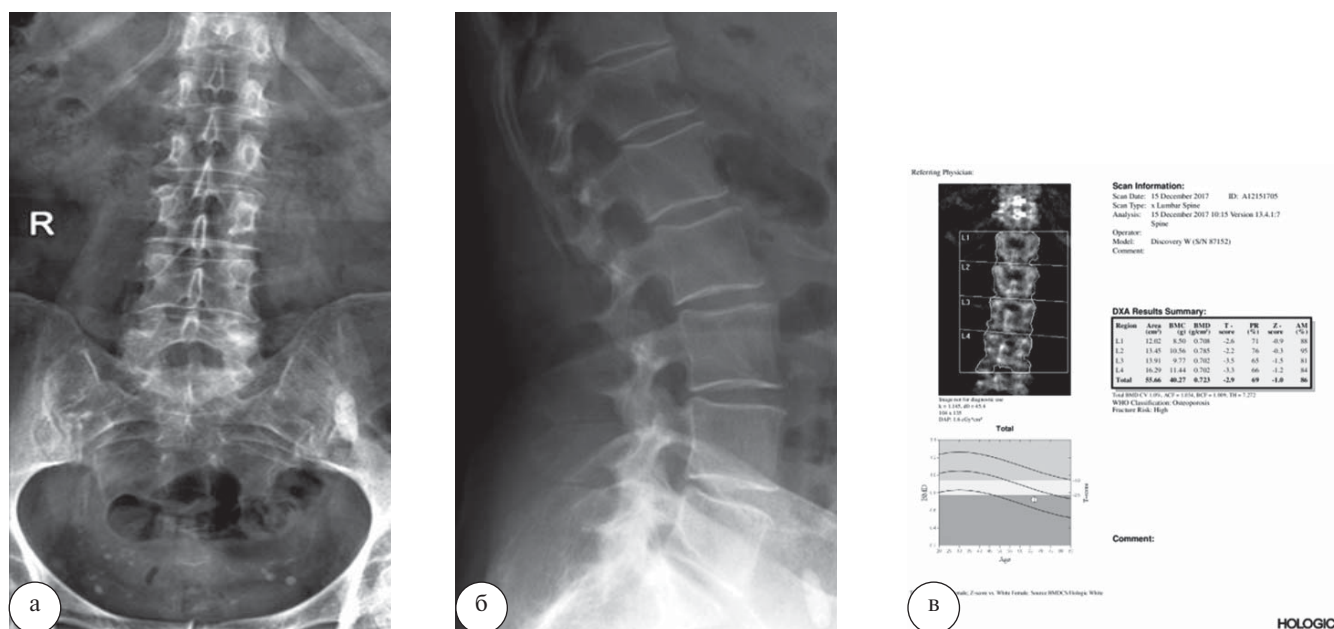


Рис. 2. Пациентка Т., 56 лет с проявлениями остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника. При рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (а, б) определяются умеренные проявления остеохондроза поясничного отдела позвоночника. При выполнении остеоденситометрии (в) площадь сканируемой поверхности (Area) – 55,66 см<sup>2</sup>. Содержание костного минерала (BMC) – 40,27 г, проекционная минеральная плотность костной ткани (BMD) – 0,723 г/см<sup>2</sup>, Т-критерий = –2,9, Z-критерий = –1, минерализация костей поясничного отдела позвоночника – в пределах значений остеопороза

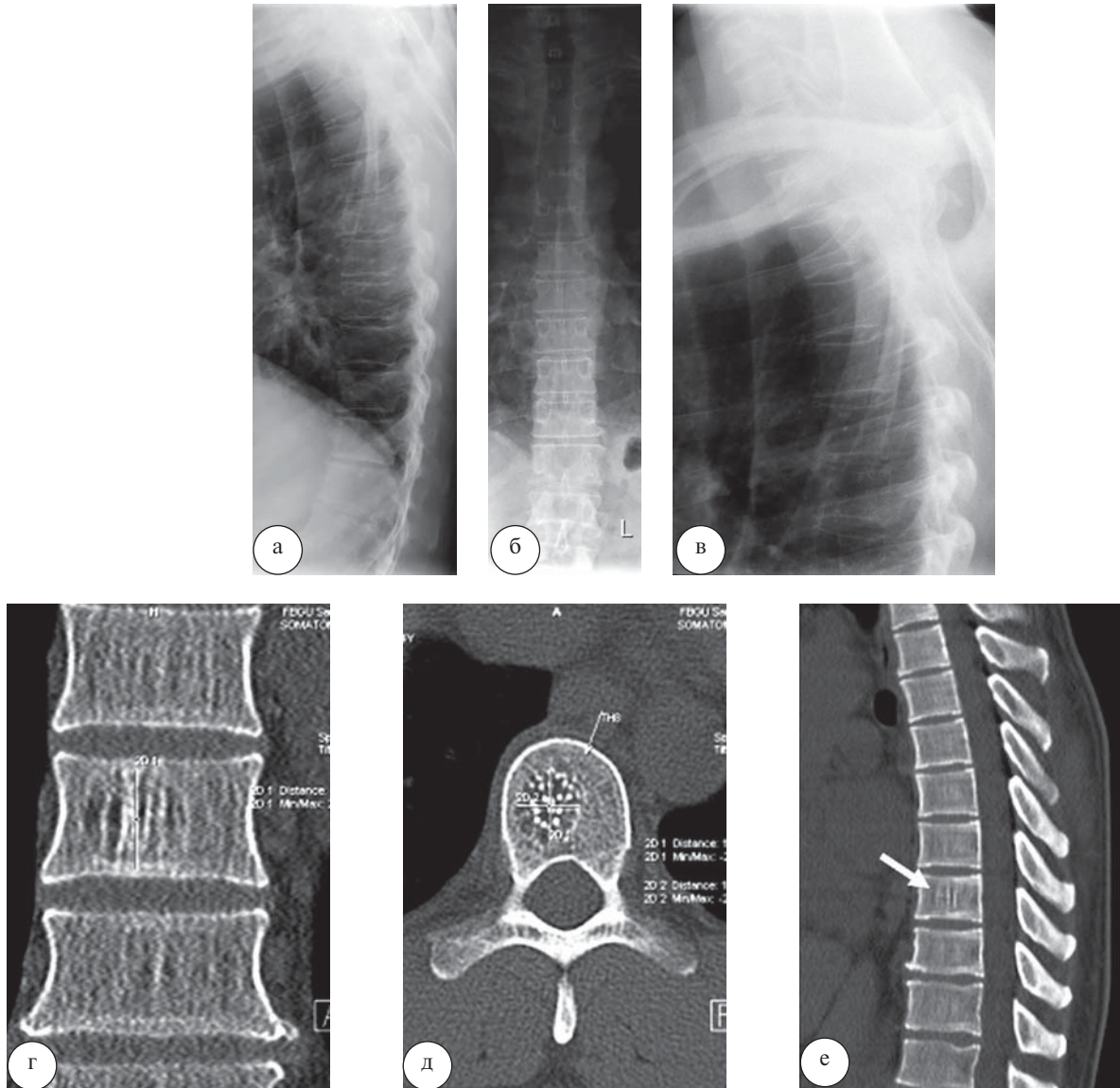


Рис. 3. Больной Д., 34 года. При рентгенографии грудного отдела позвоночника в прямой и боковых проекциях (а, б, в) определяются умеренные проявления остеохондроза грудного отдела позвоночника. На КТ во фронтальной (г), аксиальной (д), сагиттальной (е) плоскостях определяется умеренный остеохондроз грудного отдела позвоночника, остеоартроз реберно-позвоночных сочленений, гемангиома тела позвонка Th8

электротерапии, теплотерапии, мануальной терапии и душа Шарко, назначению подводного горизонтального вытяжения, массажа, кинезитерапии, лечебной гимнастики по щадяще-тренирующему режиму.

У пациента 53 лет, направленного на санаторное лечение, в санаторной карте было приведено заключение по результатам рентгенологического обследования – умеренные проявления остеохондроза поясничного отдела позвоночника, спондилоартроз (рис. 6 а, б), КТ была выполнена в связи с наличием выраженного болевого синдрома для выявления его причин, а также оценки степени и характера дегенеративного процесса (рис. 6, в–д).

Результаты КТ показали наличие у пациента секвестрированной грыжи диска L5–S1, что явилось причиной исключения из программы лечения

всех видов механотерапевтического воздействия, массажа, ЛФК, мануальной терапии, тепловых процедур, бальнеотерапии. В программу лечения были включены магнитотерапия, фонофорез, игло-рефлексотерапия, добавлена медикаментозная терапия.

Результаты лучевого обследования, внесённые в санаторную карту пациента 47 лет, прибывшего в санаторий на лечение, были представлены лишь рентгенограммами пояснично-крестцового отдела (рис. 7, а–г). В связи с выраженным болевым синдромом пациенту была выполнена КТ (рис. 7, д–и), при которой диагностированы грыжа межпозвоночного диска L4–5, выступающая до 9 мм и субтотально суживающая просвет позвоночного канала и корешковые отверстия, а также выступающая до 7 мм сублигаментарная грыжа

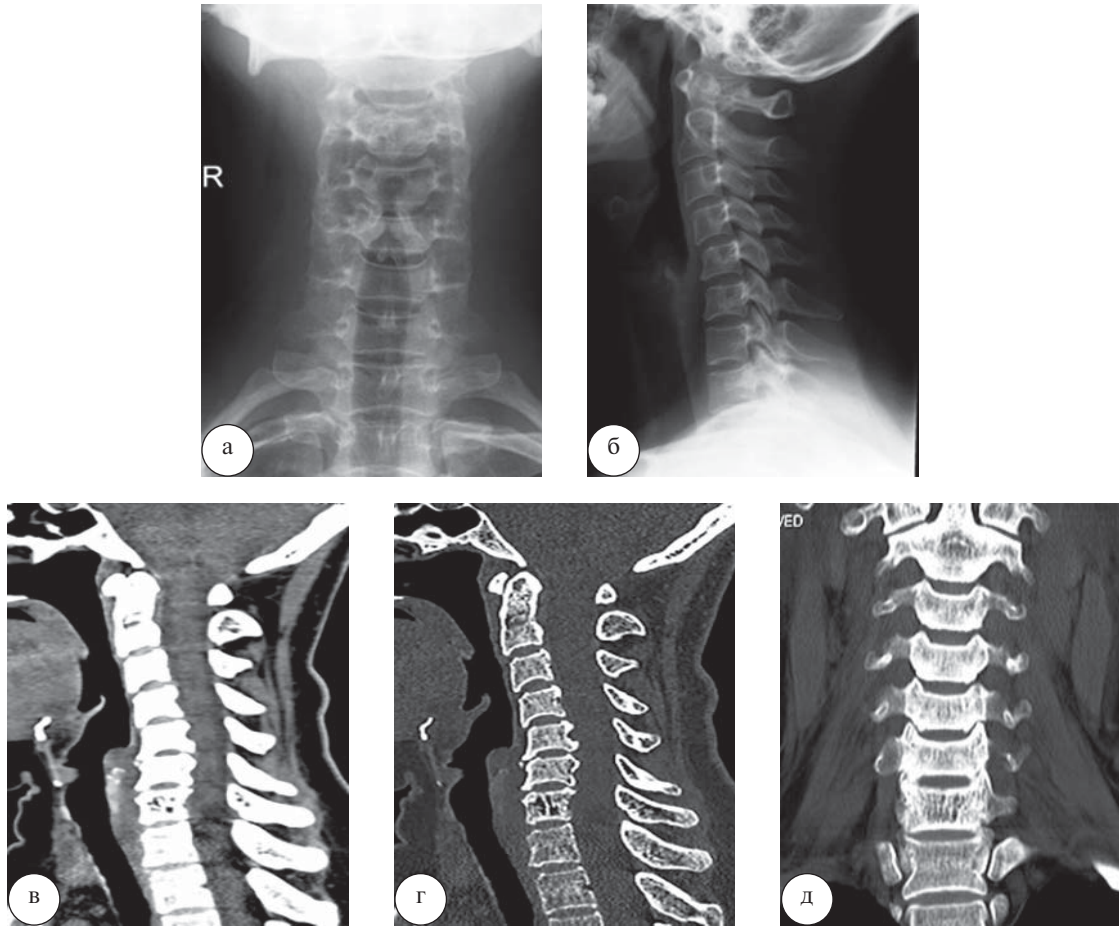


Рис. 4. Пациентка К., 56 лет. Рентгенограммы шейного отдела позвоночника: а – прямая, б – боковая проекции. Определяются умеренные проявления остеохондроза шейного отдела позвоночника, остеоартроза унковертебральных сочленений. На КТ в сагиттальной (в, г) и корональной (д) плоскостях определяется остеохондроз шейного отдела позвоночника, протрузий межпозвонковых дисков С2–3, С3–4, С4–5, экстррузии межпозвонковых дисков С5–6, С6–7, спондилоартроз, гемангиома тела позвонка С7

диска L5–S1, разнонаправленные дегенеративные спондилолистезы двух соседних позвонков.

Больному проведена консультация нейрохирурга, показаний к срочному хирургическому вмешательству и отмене санаторного лечения выявлено не было. Из программы лечения исключены механотерапия и теплотерапия на поясничную область, назначены аппаратная физиотерапия и медикаментозная терапия.

Ещё у одного пациента 67 лет в санаторной карте отсутствовало упоминание о раке предстательной железы в анамнезе, данные рентгенологического обследования представлены не были. Пациент был направлен на санаторное лечение в связи с выраженным болевым синдромом и диагнозом направления «остеохондроз позвоночника». Для уточнения причин болевого синдрома в санатории была выполнена КТ (рис. 8)

По итогам КТ-обследования у данного пациента санаторное лечение было отменено в связи с наличием абсолютного противопоказания – множественных метастазов в кости.

Таким образом, изменения программ лечебного

воздействия в отношении всех пациентов были произведены после комплексного анализа данных КТ, МРТ, остеоденситометрии и рентгенографических исследований и получения дополнительной информации, отсутствовавшей в санаторных картах пациентов, заполненных на досанаторном этапе, вследствие детальной оценки дегенеративных изменений позвоночника. Наиболее значимую для врачей-специалистов санатория информацию дала КТ, поскольку при наличии протрузий и экстррузий небольших размеров основными факторами, влияющими на выбор методик лечебного воздействия, служили изменения именно костных структур. Дополнительная информация, полученная при МРТ, имела значение в тех случаях, когда требовалось оценить степень сдавления нервных корешков либо спинного мозга, в то время как при КТ это не представлялось возможным. Однако результаты МРТ при этом значимо не повлияли на изменения программ лечения, запланированных в соответствии с результатами КТ, а явились дополнительным фактором, подтверждающим назначение или исключение конкретных методик лечебного воздействия из про-



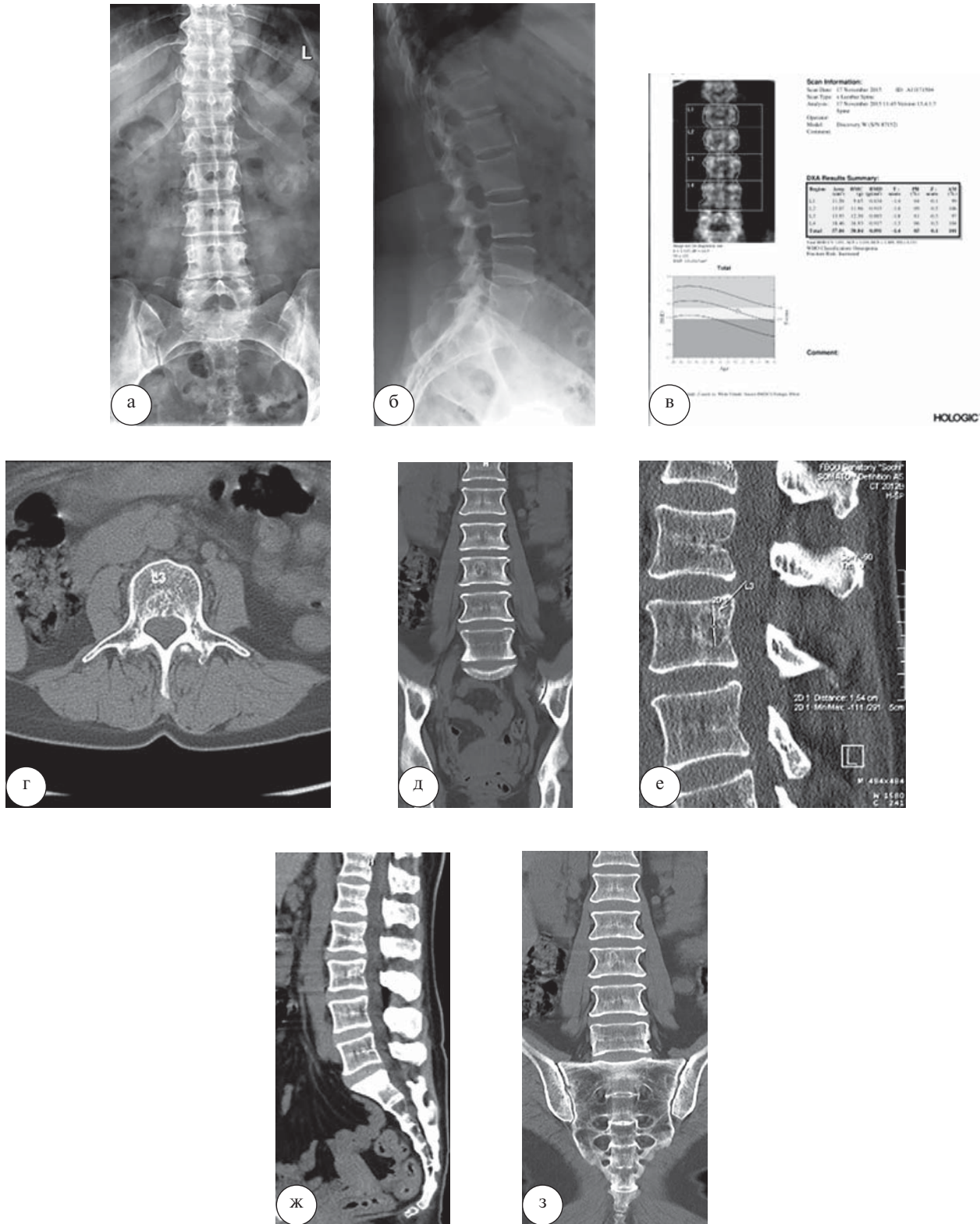
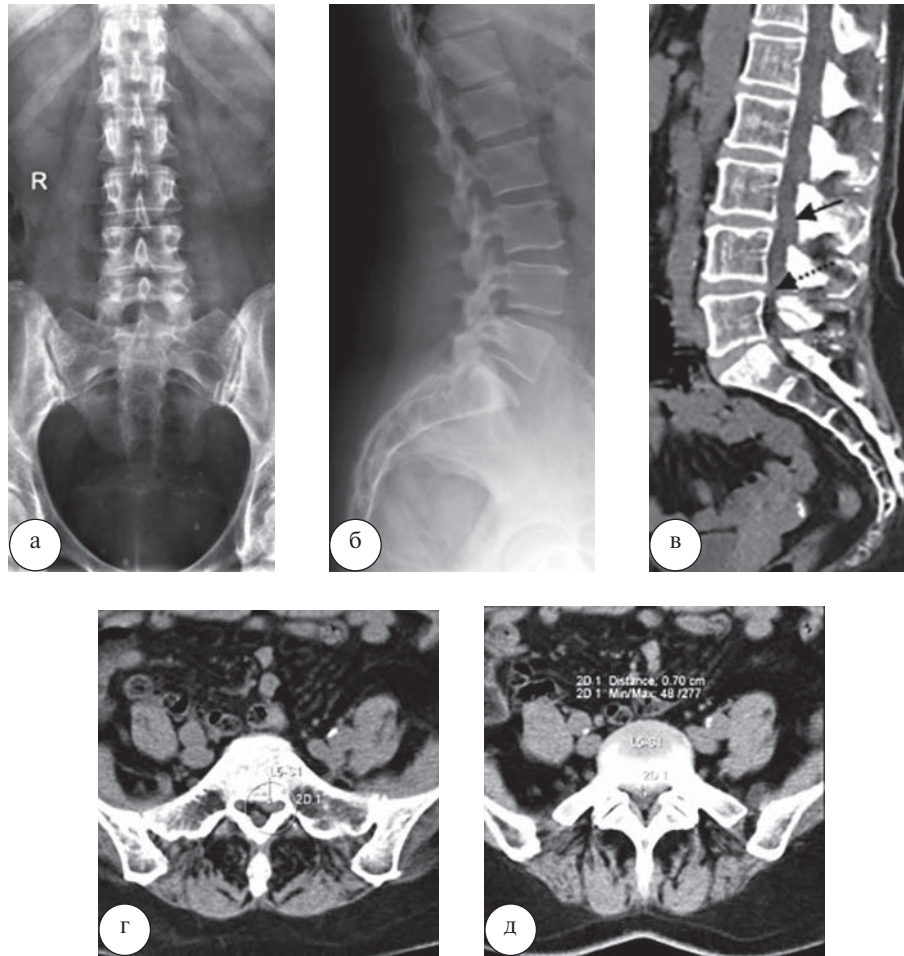


Рис. 5. Пациент Д., 60 лет. При рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (а, б) определяются умеренные проявления остеохондроза поясничного отдела позвоночника, спондилоартроза. При остеоденситометрии (в) площадь сканируемой поверхности составила 57,04 см<sup>2</sup>, содержание костного минерала (ВМС) – 50,84 г, проекционная минеральная плотность костной ткани (ВМД) – 0,891 г/см<sup>2</sup>, Т-критерий = –1,4, Z-критерий = 0,1; минерализация костей поясничного отдела позвоночника – в пределах значений остеопении. На КТ в аксиальной (г), фронтальной (д, ж), сагиттальных (е, з) плоскостях определяются умеренные проявления остеохондроза поясничного отдела позвоночника, протрузии межпозвонкового диска L3–4, экструзии межпозвонкового диска L5–S1, гемангиома тела позвонка L3



*Рис. 6.* Пациент А., 53 года. При рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (а, б) определяются умеренные проявления остеохондроза поясничного отдела позвоночника, спондилоартроза. На КТ во фронтальной, аксиальной, сагиттальных плоскостях отмечаются задняя протрузия межпозвоночного диска L3–4, выступающая до 3 мм (сплошная стрелка), задняя экструзия межпозвоночного диска L4–5, выступающая до 4 мм (пунктирная стрелка), задняя диффузная секвестрированная грыжа межпозвоночного диска L5–S1, выступающая до 7 мм (выделено окружностью). Секвестр имеет размеры 6×5 мм и распространяется парамедиально влево и вниз вдоль заднего края тела позвонка S1; сужение позвоночного канала в месте секвестрации, проявления остеоартроза дугоотростчатых суставов

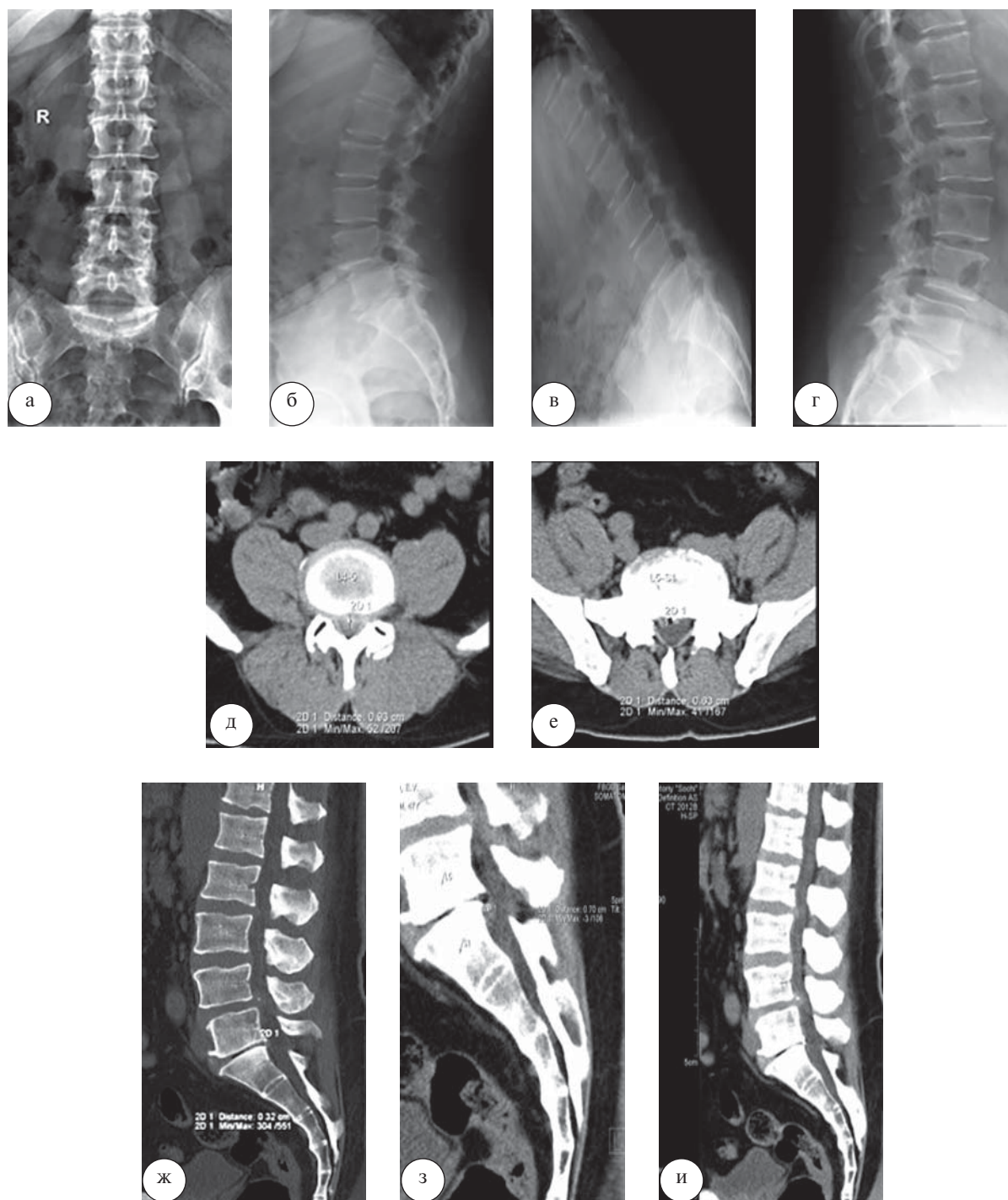
граммы.

**Заключение.** При оформлении медицинской документации у пациентов, направляющихся на санаторное лечение по поводу ДДПП, в санаторной карте, заполняемой на амбулаторно-поликлиническом этапе, из методик лучевого обследования, как правило, отражены лишь данные традиционной рентгенографии. Этого недостаточно для организации полноценного и эффективного лечения в санатории. Наиболее целесообразным, по нашему мнению, представляется выполнение КТ пораженных отделов, позволяющей оценить большее число структур, несмотря на то, что в визуализации межпозвоночных дисков, нервных корешков и спинного мозга МРТ превосходит КТ. Однако необходимость детальной оценки костных структур, меньшее число противопоказаний, высокое пространственное разрешение позволяют рекомендовать КТ

как основной способ обязательного лучевого обследования больных дегенеративными поражениями позвоночника на досанаторном этапе с подробным занесением результатов в санаторную карту, в то время как МРТ, традиционное рентгенологическое исследование и остеоденситометрию рассматривать как дополнительные и вспомогательные методики лучевого обследования для решения конкретных диагностических задач и затруднений.

#### Литература

1. Годзенко, А.В. Остеоденситометрия: методические рекомендации / А.В. Годзенко [и др.]. – М., 2017. – 25 с.
2. Захматова, Т.В. Клинико-лучевые сопоставления при дегенеративных заболеваниях и повреждениях шейного отдела позвоночника и их значение в оптимизации тактики лечения: дисс. ... д-ра мед. наук / Т.В. Захматова. – СПб., 2017. – 422 с.
3. Крепо, Ю. Заболевания межпозвоночных дисков; пер. с



*Рис. 7.* Пациент Р., 47 лет. При рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (а, б) и выполнении функциональных проб (сгибание (в) и разгибание (г)) определяются проявления остеохондроза поясничного отдела позвоночника, спондилоартроза, переднего дегенеративного спондилолистеза позвонка L4 1 степени. На компьютерных томограммах в аксиальной (д, е) и сагиттальной (ж–и) плоскостях выявляются задняя грыжа диска L2–3, выступающая до 5 мм, задняя диффузная грыжа межпозвонкового диска L4–5, выступающая до 9 мм и субтотально суживающая просвет позвоночного канала и корешковые отверстия; задняя медиальная частично обызвестившаяся грыжа межпозвонкового диска L5–S1, максимально выступающая до 7 мм на уровне верхней трети тела S1 и распространяющаяся вдоль задней продольной связки. Позвоночный канал на уровне L4–5 сужен грыжей диска и имеет размеры 4 9 мм. Корешковые отверстия L5–S1 сужены за счет остеофитов. Имеются выраженные проявления остеоартроза дугоотростчатых суставов L4–S1. Отмечается передний дегенеративный спондилолистез позвонка L4 до 4 мм, задний дегенеративный спондилолистез позвонка L5 до 3 мм

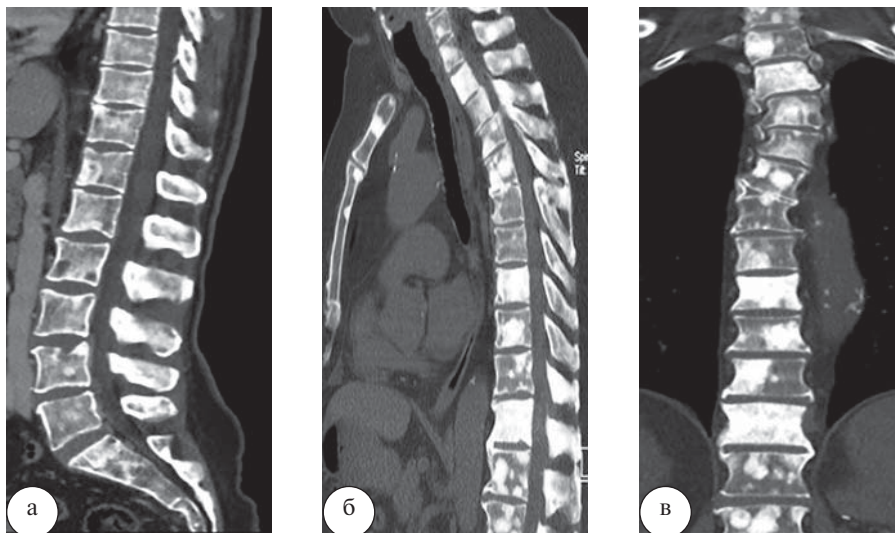


Рис. 8. Пациент Т., 67 лет. При КТ отмечаются множественные очаги уплотнения костной структуры в телах всех позвонков, остистых отростках, груди и рёбрах. В анамнезе – брахитерапия по поводу рака предстательной железы, таким образом, данная картина соответствует остеобластическому метастатическому поражению скелета

- англ. под общ. ред. В.А. Широкова. – М.: Медпресс-инфо, 2015. – 471 с.
4. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина / Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.
  5. Рентгеновская компьютерная томография: руководство для врачей / под ред. Г.Е. Труфанова, С.Д. Рудя. – СПб.: Фолиант, 2008. – 1200 с.
  6. Ульрих, Э.В. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках / Э.В. Ульрих, А.Ю. Мушкин. – СПб.: Элби-СПб, 2005. – 186 с.
  7. Boos, N. Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment / N. Boos, M. Aebi. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. – 1199 p.
  8. Kapural, L. Diagnosis, Management, and Treatment of Discogenic Pain / L. Kapural, P. Kim, T. Deer. – New York; Philadelphia: Elsevier Science, 2011. – 176 p.
  9. Pathria, M. Imaging of spine instability / M. Pathria // Semin. Musculoskelet. Radiol. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 88–99.
  10. Parizel, P.M. The degenerative spine: pattern recognition and guidelines to image interpretation / P.M. Parizel [et al.]. – Handb Clin Neurol. – 2016. – Vol. 136. – P. 787–808.
  11. Weishaupt, D. Degenerative diseases of the spine / D. Weishaupt, I. McCall // In: von Schulthess G.K., Zollikofer Ch.L. (eds): Musculoskeletal diseases: diagnostic imaging and interventional techniques. – Spinger-Verlag Italy, 2005. – P. 132–137.

S.V. Shershnev, V.V. Ipatov, T.E. Rameshvili, S.G. Zheleznyak, I.I. Khalipova, D.O. Kurtaev, G.G. Romanov, V.N. Malakhovskiy, V.S. Babirin, I.S. Zheleznyak

### Role of radiologic imaging results in sanatorium documentation preparation on the pre-sanatorium stage in patients with degenerative spine disease during referral for sanatorium treatment

**Abstract.** Sanatorium rehabilitation has its own special place in patients with degenerative spine disease. Methods and modalities of sanatorium treatment are aimed at pain syndrome relief, functional state improvement and structural changes decreasing. Insufficient physicians knowledge of sanatorium-resort selection principles and rules, curative factor mechanisms, indications and contraindications to forwarding patients for sanatorium treatment often provides not to improve but to worsening of the patient's condition or to iatrogenic complications. In sanatorium outpatient records, which is registered on the outpatient stage, as a rule, of all radiological imaging modalities, there are only conventional radiographic data concerned. This modality doesn't allow full representation of all bone structure disorders, and intervertebral disc condition assessment is impossible at all. Spine radiologic examination is a part of a complex examination of patients with degenerative spine disease. Comparison of the data of complex examination of the patients, treated in a sanatorium, with indications and contraindications for the sanatorium treatment is one of the most important factors of the functional load regimen selection and individual patient rehabilitation program composition in degenerative spine disease. The data analysis of sanatorium outpatient records and radiologic examination of 958 patients with degenerative spine disease treated in United Sanatorium «Sochi» controversies in the degree of manifestations and changes and concomitant pathologies detection, which influenced to the planned treatment programs, were determined. It was shown that computed tomography is the most feasible radiological imaging modality in sanatorium treatment program composition, so there is the necessity to use it on the pre-sanatorium outpatient stage, and its data must be entered to sanatorium outpatient records.

**Key words:** sanatorium-resort treatment, degenerative spine disease, medical documentation, sanatorium outpatient records, conventional radiography, computed tomography, osteodensitometry, magnetic resonance imaging.

Контактный телефон: +7-988-185-90-35; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

## Расстройства приспособительных реакций у сотрудников полиции в результате служебных командировок на Северный Кавказ: клинико-психопатологический и профилактический аспекты

<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, Курск

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Курской области, Курск

**Резюме.** Изучены клинические особенности и установлены факторы риска развития расстройства приспособительных реакций у сотрудников полиции, вернувшихся из служебных командировок в Северо-Кавказский регион. Пациенты были обследованы до направления в командировку и после неё с применением клинико-психопатологического анализа, клинических и психометрических методик. Использование психометрических методик и измерение показателя качества жизни при изучении расстройства приспособительных реакций позволило объективизировать оценку выраженности психопатологических симптомов. Установлено, что длительные служебные командировки на Северный Кавказ выступают в качестве психотравмирующей ситуации, которая вызывает психические расстройства и нарушения поведения. Предложена оригинальная типология расстройств приспособительных реакций с делением на обсессивную реакцию, обсессивно-депрессивное состояние и обсессивно-депрессивное состояние с нарушениями поведения. Расстройство приспособительных реакций у сотрудников полиции являлось сложным психопатологическим образованием, клиника которого включает основные и дополнительные компоненты. К основным проявлениям расстройства приспособительных реакций отнесены обсессивные, депрессивные и поведенческие симптомы, к дополнительным – астенические и соматовегетативные. Развернутая клиническая форма расстройства приспособительных реакций представлена обсессивными переживаниями психотравмирующей ситуации, депрессивными проявлениями и нарушениями поведения. Случаи отсутствия в клинической картине нарушений поведения квалифицированы как abortивная форма расстройства. В качестве предрасполагающих факторов к развитию расстройства приспособительных реакций были выявлены повышенный уровень личностной тревожности, психологические особенности личности в виде агрессивности, лабильности, ригидности и сензитивности.

**Ключевые слова:** акцентуированные личностные черты, диагностика, качество жизни, клинико-психопатологический анализ, патогенез, психопрофилактика, расстройство адаптации, сотрудники полиции, стресс, факторы риска.

**Введение.** В области военной психиатрии выполнены исследования, посвященные психопатологическим и психологическим особенностям психических расстройств у комбатантов [3, 5, 9]. Однако не только непосредственный боевой контакт, но и сама служба в Вооруженных силах и иных силовых ведомствах является длительной психотравмой [11], приводящей к развитию пограничных психических расстройств [1, 6]. Трудности службы, психологическая неподготовленность к ней приводят к срыву адаптации военнослужащих и нарушениям социального функционирования вплоть до асоциальных форм поведения [17]. Анализ специальной литературы свидетельствует о росте в психиатрической практике удельного веса больных пограничными психическими расстройствами [4], подобная же тенденция прослеживается и в структуре заболеваемости военнослужащих [17]. К сфере пограничной психической патологии относится расстройство приспособительных реакций (F43.2) или расстройство адаптации (общепринятое название в отечественной психиатрии), диагноз ко-

торого выставляется, когда имеющиеся симптомы не складываются в психопатологические синдромы депрессии, тревожных расстройств или психопатии, что отдельными исследователями расценивается как недостаточная определенность диагностических критериев [18]. Разработку методов диагностики и профилактики расстройства приспособительных реакций следует считать актуальной задачей современной психиатрии [16].

**Цель исследования.** Выявление клинических особенностей расстройства приспособительных реакций у сотрудников полиции и установление факторов, предрасполагающих к развитию расстройства приспособительных реакций у сотрудников Управления Министерства внутренних дел Российской Федерации по Курской области (УМВД России по Курской области), вернувшихся из служебных командировок в Северо-Кавказский регион.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе медико-санитарной части (МСЧ) МВД России

по Курской области. В исследование были включены 477 мужчин-сотрудников УМВД России по Курской области в возрасте  $35,3 \pm 6,97$  лет: 192 бойца специального отряда быстрого реагирования (СОБР) и отряда мобильного особого назначения (ОМОН), 285 сотрудников подразделений криминальной полиции и полиции охраны общественного порядка. В 2014–2015 гг. все обследованные сотрудники выполняли задачи по обеспечению правопорядка в Республике Дагестан. Все участники исследования были обследованы на базе поликлиники и Центра психофизиологической диагностики МСЧ МВД России по Курской области с применением клиничко-психопатологического анализа и отдельных психометрических методик, таких как «Шкала Гамильтона для оценки депрессии» [19], «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» [21], «Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина» [14], «Индивидуальный типологический опросник» [12], опросник качества жизни «SF-36» [20].

Статистическую значимость различий сравниваемых величин определяли с применением критерия Фишера, исследование степени влияния факторов на изучаемые параметры было выполнено с использованием корреляционного анализа.

Данное исследование проводилось в соответствии с законодательством Российской Федерации [13] и принципами Хельсинкской декларации [15], одобрение на проведение данного исследования было получено от этического комитета Курского государственного медицинского университета.

**Результаты и их обсуждение.** У сотрудников полиции УМВД России по Курской области, вернувшихся из длительных (до 6 месяцев) служебных командировок в Северо-Кавказский регион в 2014–2015 гг., в 21% случаев диагностировались расстройства приспособительных реакций, клиническая картина которых в

целом соответствовала критериям Международной классификации болезней десятого пересмотра [7]. Однако клиничко-психопатологический анализ позволил выявить, что основным симптомом заболевания у всех сотрудников являлось наличие в клинической картине обсессивных переживаний (мыслей, воспоминаний, сновидений) психотравмирующей ситуации служебной командировки (разлука с семьей и привычным социальным окружением, повышенные физические и психические нагрузки, недовольство бытовыми условиями службы, групповая изоляция). К схожим выводам пришла Н.А. Шифнер [16], изучавшая расстройства адаптации у студентов, в основе которых лежали интрузивные (вторгающегося характера, то есть навязчивости) переживания заниженной самооценки, приводившие к депрессивным переживаниям вины и незащищенности. Именно обсессии способствовали развитию депрессивных проявлений легкой или умеренной тяжести. Обсессивно-депрессивная симптоматика сопровождалась снижением качества жизни и нарушениями социального функционирования (конфликтами с сослуживцами и местным населением, эпизодическим злоупотреблением алкоголем, дисциплинарными проступками).

У сотрудников полиции в соответствии с особенностями клинической картины были выделены три разновидности расстройства приспособительных реакций: обсессивная реакция, обсессивно-депрессивное состояние и обсессивно-депрессивное состояние с нарушениями поведения (представлены на рисунке).

Среди бойцов СОБР и ОМОН достоверно чаще встречалось обсессивно-депрессивное состояние с нарушениями поведения ( $\phi=7,88$ ;  $p<0,01$ ), для сотрудников криминальной полиции были более характерны обсессивная реакция и обсессивно-депрессивное состояние ( $\phi=5,414$ ,  $\phi=2,828$ ;  $p<0,01$ ), таблица.



Рис. Диагностические критерии клинических вариантов расстройства приспособительных реакций

Таблица  
**Долевое распределение клинических вариантов расстройств приспособительных реакций среди сотрудников полиции**

Клинический вариант	СОБР и ОМОН, n=35		Сотрудники криминальной полиции, n=65		φ
	абс.	%	абс.	%	
Обсессивная реакция	2	5,71	34	52,31	5,414*
Обсессивно-депрессивное состояние	5	14,29	26	40,00	2,828*
Обсессивно-депрессивное состояние с нарушениями поведения	28	80,00	5	7,69	7,88*

Примечание: \* –  $p < 0,01$ .

Развернутая клиническая форма расстройства приспособительных реакций у сотрудников полиции в структуре заболевания была представлена всеми основными симптомами: обсессивными переживаниями психотравмирующей ситуации, депрессивными проявлениями и нарушениями поведения. Случаи отсутствия в клинической картине нарушений поведения квалифицированы как abortивная форма расстройства приспособительных реакций.

Психогенный характер расстройства приспособительных реакций подтверждался высоким уровнем ситуативной (то есть ситуационно обусловленной) тревожности (методика Спилбергера – Ханина) у больных сотрудников полиции, в то время как высокая личностная тревожность соответствовала диагностическому критерию индивидуальной предрасположенности («уязвимости») к развитию расстройства приспособительных реакций, указанному в МКБ-10.

При изучении личностного профиля больных по методике «Индивидуальный типологический опросник» (ИТО) Л.Н. Собчик [12] были выявлены акцентуированные черты характера по шкалам сензитивности (склонность к рефлексии, пессимизм в оценке собственного будущего) – при обсессивной реакции, лабильности и ригидности (эмоциональная лабильность, упрямство, склонность к выраженному беспокойству под воздействием психотравмы) – при обсессивно-депрессивном состоянии, агрессивности (конфликтность, сниженный порог разрядки агрессии, непродуманность в поступках и высказываниях) – при обсессивно-депрессивном состоянии с нарушениями поведения.

В ходе корреляционного анализа данных была выявлена сильная обратная корреляционная связь между выраженностью депрессии по методикам «Госпитальная шкала тревоги и депрессии», «Шкала Гамильтона для оценки депрессии» и снижением уровня качества жизни по шкалам психического здоровья (МН) ( $r = -0,875$ ,  $r = -0,884$ ;  $p < 0,01$ ) и социального функционирования (SF) ( $r = -0,878$ ,  $r = -0,886$ ;  $p < 0,01$ ) опросника качества жизни «SF-36». Выраженность тревоги по Госпитальной шкале имела сильную обрат-

ную корреляционную связь со шкалами МН ( $r = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ) и ролевого эмоционального функционирования (RE) ( $r = -0,886$ ,  $p < 0,01$ ) «SF-36».

Акцентуированные сензитивные черты имели сильную прямую корреляционную связь с выраженностью личностной тревожности (методика Спилбергера – Ханина) ( $r = 0,969$ ;  $p < 0,01$ ). Была выявлена сильная прямая корреляционная связь между выраженностью ситуативной тревожности и шкалой лабильности ИТО ( $r = 0,987$ ;  $p < 0,01$ ).

Между выслугой лет (стаж службы в полиции) и шкалой агрессивности ИТО была выявлена сильная прямая корреляционная связь ( $r = 0,823$ ;  $p < 0,05$ ). Вероятно, установленная закономерность характеризует динамику личностных изменений при длительной службе в правоохранительных органах, представляющую собой хроническую психотравмирующую ситуацию.

Динамика личностного профиля больных расстройством приспособительных реакций после комплексной реабилитации, включавшей в себя курс рациональной психотерапии [10], была следующей: ситуационная тревожность вернулась к нормальным показателям, тогда как личностная тревожность осталась высокой; выраженность агрессивности, ригидности, сензитивности и лабильности по шкалам ИТО несколько снизилась, но осталась в пределах акцентуации. Выявленные предрасполагающие к развитию расстройства приспособительных реакций факторы могут быть применены в качестве противопоказаний при направлении в служебные командировки, что позволит предупреждать развитие патологии невротического уровня у сотрудников полиции.

**Заключение.** Патогенетическое родство обсессий психотравмирующей ситуации и ощущения возникновения стрессового события вновь (по типу флешбэка), которые феноменологически являются навязчивыми реминисценциями [2, 9], позволили сформулировать гипотезу о расстройстве адаптации как об этапе формирования посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). У бойцов СОБР и ОМОН, участвовавших в непосредственных боевых контактах, обсессии достигали уровня травматических репереживаний по типу флешбэка, однако синдромы избегания и повышенной активации не формировались, что позволило исключить диагноз ПТСР, как поступил В.М. Волошин [2] в исследовании, посвященном изучению посттравматического стресса. То, что полноценная клиническая картина ПТСР не была сформирована, можно объяснить как тем, что интенсивность психотравмы не достигала запредельного уровня (сотрудники не принимали участие в широкомасштабных боевых действиях, не были свидетелями крупных террористических актов и гибели своих сослуживцев), так и ранней диагностикой, а также своевременно проведенной реабилитацией.

Клинико-психопатологический анализ показал соответствие динамики развития симптомов рас-

стройства приспособительных реакций внешнеэкологической концепции динамики развития невротического расстройства: «реакция – состояние – развитие» [1]. Следовательно, у больных с развернутой формой расстройства приспособительных реакций вероятно хронификация заболевания в виде посттравматического развития личности. Такой исход был предотвращен своевременным выявлением и лечением расстройства приспособительных реакций у сотрудников полиции после служебной командировки в Северо-Кавказский регион.

### Литература

1. Александровский, Ю.А. Общее понятие о пограничных формах психических расстройств (пограничных состояниях) / Ю.А. Александровский // Вестн. невр., псих. и нейрохир. – 2010. – № 4. – С. 29–41.
2. Волошин, В.М. Посттравматическое стрессовое расстройство и клинически идентичные расстройства адаптации (вопросы феноменологии и дифференциации) / В.М. Волошин // Мат. XIII съезда психиатров России. – М., 2000. – С. 100–101.
3. Давыдов, А.Т. Использование анксиолитиков в комплексном лечении расстройства адаптации у военнослужащих по контракту, уволенных в запас / А.Т. Давыдов [и др.] // Обзор. по клин. фарм. и лек. тер. – 2013. – № 11 (2). – С. 60–67.
4. Демчева, Н.К. Анализ динамики первичной заболеваемости психическими расстройствами среди городских и сельских жителей в 2006–2014 гг. в России и федеральных округах / Н.К. Демчева [и др.] // Вестн. невр., псих. и нейрохир. – 2015. – № 9. – С. 12–23.
5. Малашенко, О.И. Особенности клиники и лечения посттравматических стрессовых расстройств у комбатантов / О.И. Малашенко [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2009. – № 330 (3). – С. 48–53.
6. Марченко, А.А. Социальная адаптация и качество жизни военнослужащих с невротическими расстройствами / А.А. Марченко [и др.] // Псих. здор. – 2010. – Т. 8, № 10 (53). – С. 30–34.
7. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (клинические описания и указания по диагностике). – Погосов, А.В. Коморбидность психических и наркологических заболеваний (клинические и терапевтические аспекты) / А.В. Погосов. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 284 с.
8. Погосов, А.В. Отдаленные последствия посттравматических стрессовых расстройств у комбатантов (клинико-психопатологический и реабилитационный аспекты) / А.В. Погосов [и др.]. – Курск: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ, 2017. – 208 с.
9. Погосов, А.В. Эффективность рациональной психотерапии расстройства адаптации у сотрудников полиции / А.В. Погосов [и др.] // Росс. психиатр. журн. – 2017. – № 3. – С. 42–47.
10. Свечников, Д.В. Объективная диагностика расстройств адаптации у военнослужащих / Д.В. Свечников [и др.] // Мед.-биол. и соц.-психолог. пробл. безопас. в чрез. сит. – 2012. – № 4. – С. 40–44.
11. Собчик, Л.Н. Индивидуально-типологический опросник: практическое руководство к традиционному и компьютерному вариантам теста / Л.Н. Собчик. – СПб.: Боргес, 2010. – 60 с.
12. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 48. – С. 6724.
13. Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Л.: ЛНИИТЕК, 1976. – 61 с.
14. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы при проведении медицинских исследований с привлечением человека // Мед. этика. – 2014. – № 1 (2). – С. 3–6.
15. Шифнер, Н.А. Расстройства адаптации у студентов (их клиника и динамика): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Шифнер. – М.: МНИИП, 2011. – 26 с.
16. Шамрей, В.К. Психиатрия войн и катастроф / В.К. Шамрей [и др.]. – СПб: СпецЛит, 2015. – 431 с.
17. Casey, P. Adjustment disorders: the state of the art / P. Casey [et al.] // W. Psychiatr. – 2011. – Vol. 10. – P. 11–18.
18. Hamilton, M. Rating depressive patients / M. Hamilton // Jour. of Clin. Psychiatr. – 1980. – № 41. – P. 21–24.
19. Ware, J. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) / J. Ware [et al.] // Conceptual Framework and Item Selection, in Medical Care. – 1992. – Vol. 30, № 6. – P. 473–483.
20. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond [et al.] // Act. Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.

A.V. Pogosov, P.V. Shibaev

### Adjustment disorders among police officers in consequence of detached duties to the North Caucasus region: psychopathological characteristics and prevention

**Abstract.** *Clinical characteristics and risk factors of adjustment disorders among police officers after a detached duty to the North Caucasus region were studied. Patients were examined before and after detached duty with clinical psychopathological analysis and psychometric tests. Usage of psychometric tests and the measurement of the quality of life in the study of the adjustment disorders made it possible to objectify the evaluation of the severity of psychopathological symptoms. The research has revealed that prolonged detached duty to the North Caucasus is a psycho-traumatic situation and it could cause mental and behaviour disorders. Our research proposed the original classification of adjustment disorders: obsessive reaction, obsessive-depressive disorder and obsessive-depressive disorder with disturbance of conduct. Adjustment disorder among police officers is a complex psychopathological phenomenon and its clinical pattern included basic and additional components. The main manifestations of the adjustment disorder are obsessive and depressive symptoms, disturbance of conduct; additional manifestations include asthenia and vegetative disturbance. Obsessive thoughts of the psychotraumatic situation, symptoms of depression and disturbance of conduct represented the unfolded clinical form of the adjustment disorder. An absence of disturbance of conduct in the clinical pattern of disorder qualified as an abortive form of an adjustment disorder. An increased level of anxiety, psychological personality traits in the form of aggressiveness, liability, rigidity and sensitivity were revealed as predisposing factors for adjustment disorder.*

**Key words:** *accentuation of personality traits, adjustment disorder, clinical psychopathological analysis, diagnostics, police officers, pathogenesis, prevention of mental disorders, quality of life, risk factors, stress.*

Контактный телефон: +7-950-878-41-56, e-mail: schibaev.pavel@yandex.ru



Г.В. Гаврилов<sup>1</sup>, А.В. Станишевский<sup>1</sup>, Б.В. Гайдар<sup>1</sup>,  
Н.М. Парамонова<sup>2</sup>, О.Н. Гайкова<sup>3</sup>, Д.В. Свистов<sup>1</sup>

## Результаты морфологического исследования ткани головного мозга при идиопатической нормотензивной гидроцефалии

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия – хроническое заболевание головного мозга, развивающееся у пожилых людей и приводящее при отсутствии своевременного лечения к тяжёлой инвалидизации. Патогенез и морфогенез идиопатической нормотензивной гидроцефалии выяснен не до конца, несмотря на множество экспериментальных, морфологических и клинических исследований, проведённых с момента первого упоминания заболевания. Особенный интерес представляет выявление патоморфологических особенностей, позволяющих дифференцировать нормотензивную гидроцефалию с другими нейродегенеративными заболеваниями, протекающими со схожей симптоматикой. Приведены результаты собственных наблюдений и исследований микроструктурных изменений, возникающих в веществе головного мозга у пациентов, страдающих идиопатической нормотензивной гидроцефалией. Установлено, что наиболее характерными патоморфологическими изменениями у данной категории больных являются общее разрежение и губчатость паренхимы мозга, расширение периваскулярных пространств, формирование очагов асептического некроза, амилоидная ангиопатия, отложение телец Леви и формирование скоплений глиофиламентов. На ультрамикроструктурном уровне выявляется сближение отростков нейронов с образованием щелевых контактов. В цитоплазме нейронов определяется повышенная конденсация хроматина, не свойственная данным клеткам в нормальном состоянии. Выявленные патоморфологические изменения позволяют судить об идиопатической нормотензивной гидроцефалии как о специфическом проявлении общего нейродегенеративного процесса, имеющего вместе с тем характерные черты, скрывающиеся, вероятно, на особенностях клинических проявлений заболевания.

**Ключевые слова:** нормотензивная гидроцефалия, патогенез, патоморфология, биопсия, болезнь Альцгеймера, микроскопия, амилоидная ангиопатия, деменция, дегенеративные заболевания, периваскулярные пространства, электронная микроскопия, нейропатология.

**Введение.** Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (ИНТГ) – патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением ликвора в желудочках головного мозга и субарахноидальных пространствах, развивающееся на фоне нормального ликворного давления и приводящее к формированию патоморфологических изменений в перивентрикулярном мозговом веществе, в результате которых формируется специфическая клиническая картина – триада Хаким – Адамса: нарушения походки, когнитивных функций и мочеиспускания.

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия развивается, как правило, у людей старше 65 лет. Встречаемость ИНТГ составляет по разным данным от 0,3 до 3% и увеличивается с возрастом [8]. Клинические проявления ИНТГ значительно снижают качество жизни пациентов и в ряде случаев имеют инвалидизирующий характер. В отличие от большинства других нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Бинсвангера, дисциркуляторная энцефалопатия и др., является потенциально обратимой. Так, по данным E. Mori et al. [14],

своевременное выполнение вентрикулоперитонеального шунтирования позволяет добиться регресса когнитивных нарушений у 60–80% пациентов. U. Kehler [12] указывает на то, что выполнение шунтирующей операции позволяет значительно улучшить качество жизни даже у пациентов с исходно присутствующим тяжёлым неврологическим дефицитом, а также целесообразно у лежачих больных.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых изучению патогенеза идиопатической нормотензивной гидроцефалии, единые взгляды на механизм формирования патологических проявлений заболевания до настоящего момента не выработаны [2, 13].

**Цель исследования.** Выявить специфические патоморфологические изменения, возникающие на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях у пациентов, страдающих ИНТГ.

**Материалы и методы.** Исследованы биоптаты коры, субкортикального и перивентрикулярного белого вещества у 32 пациентов, страдающих ИНТГ, полу-

ченные при выполнении вентрикулоперитонеального шунтирования. Из них 20 биоптатов исследовано с помощью световой и 12 – электронной микроскопии.

Первым этапом при выполнении ликворшунтирующей операции при помощи системы интраоперационной навигации выполняли биопсию ткани головного мозга в трех областях (кортикальной, субкортикальной и перивентрикулярной) строго в проекции трека вентрикулярного катетера.

Далее взятый для гистологического исследования материал в виде столбцов ткани (кусочков толщиной 0,7 мм) обезжиривали в спиртах возрастающей концентрации, обрабатывали хлороформом в аппарате «Tissue-Tek VIP 6 (Sakura)» и заливали в парафин по стандартной методике. Затем изготавливали гистологические срезы толщиной 5–7 микрон. Все микропрепараты окрашивали в аппарате «Tissue-Tek Prisma (Sakura)» гематоксилином и эозином, дополнительно также использовали окраски по методам Ван-Гизона, Шпильмейера и Ниссля. Для микроскопической оценки использовали световой микроскоп «Leica DM 1000» (Германия).

Кроме того, часть материала была подготовлена к ультраструктурному исследованию с использованием трансмиссионной электронной микроскопии. Биоптаты фиксировали 2,5% раствором глутаральдегида в течение 2,5 ч при температуре 4°C. Постфиксацию проводили в 1% растворе тетраоксида осмия. Затем кусочки ткани были дегидратированы в растворах этилового спирта возрастающей концентрации и ацетоне, после чего заключены в смесь аралдитов. После полимеризации блоков из них изготавливали ультратонкие срезы на ультрамикротоме «Leica EM UC6», которые были окрашены по Рейнольдсу в растворах уранилацетата и цитрата свинца для усиления контраста. Исследование материала и фотосъемку проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа «JEM-100 CX» (Япония).

**Результаты и их обсуждение.** При световой микроскопии большинство нейронов были изменены, единичные нейроны имели правильную форму, но темное ядро, ядрышко не определялось. Часто встречались «клетки-тени», иногда с явлениями нейронофагии. Имели место очаги нейронального опустошения. Наиболее характерными являлись темные сморщенные нейроны с темным ядром неправильной формы.

Наиболее выраженные изменения в веществе головного мозга у пациентов, страдающих ИНТГ, были связаны с общим разрежением нейропиля, утолщением и склерозированием стенок артериол, набуханием эндотелия, образованием конвалютов. Периваскулярные пространства часто были расширены, иногда значительно, с образованием криблур (рис. 1).

В подкорковом белом веществе имели место мелкие очаги элективного некроза ткани мозга и образование мелких полостей неправильной формы с неровными контурами. Количество миелинизированных аксонов было уменьшено во всех случаях, иногда значительно, волокна были неравномерными по

толщине и не образовывали характерной для белого вещества плотной сети (рис. 2).

Плотность белого вещества в перивентрикулярной зоне была неравномерной и значимо уменьшалась в участках, прилежащих к желудочку. Состояние глии и сосудов аналогично изменениям в субкортикальном белом веществе. Белое вещество, прилежащее к желудочку, представлено множественными полостями с неровными контурами разных размеров и формы. Миелиновые волокна в этой зоне были единичными, неровными, истонченными (рис. 3).

Изменения морфологии клеток головного мозга и межклеточного вещества при идиопатической нормотензивной гидроцефалии выявлялись и на ультрамикроструктурном уровне. При электронной микроскопии ткани перивентрикулярной области пациентов, страдающих ИНТГ, определялась общая пастозность ткани. Губчатость паренхимы была обусловлена множеством расширенных оптически пустых дендритов и аксонов, диффузно расположенных среди нейропиля по всей перивентрикулярной зоне. Максимальное их скопление локализовано вокруг сосудов. Отечные отростки, сливаясь по 2–4 в единые конгломераты, имели между собой щелевые контакты (gap junctions). Образованные спонтанно в результате критического сближения мембран, увеличенных в объеме соседних отростков, щелевые контакты могут выполнять роль электрических синапсов.

Синапсы, образованные с участием большинства пар нервных окончаний, имели морфологические признаки нарушения проводимости нервных импульсов. Синаптические везикулы в большом количестве скапливались в аксонных терминалях, агглютинировали (рис. 4).

Нередко в перинуклеарных «карманах» и в более объемных, оптически «пустых» областях, прилежащих к ядру, наблюдались скопления вещества, напоминающего ядерный хроматин. Кариоплазма при этом имела повышенную конденсацию хроматина, не свойственную данным клеткам в нормальном состоянии.

Основная масса нейро- и глиоцитов перивентрикулярной зоны, в том числе элементы гематоэнцефалического барьера, были повреждены и/или гиперхромны с необратимыми дегенеративными изменениями (рис. 5). В цитоплазме многих клеток обнаружены тельца Леви.

В перивентрикулярной зоне лобных долей головного мозга при НТГ обнаружены амилоидные бляшки. Как правило, в исследуемых биоптатах крупные амилоидные бляшки были окружены разнонаправленными волокнами глиофиламентов и небольшими по размеру фрагментами остаточных мембран (рис. 6). В перивентрикулярной зоне выявлен фиброз клеточных элементов и межклеточного пространства нейропиля. В цитоплазме тел фиброзных астроцитов и олигодендроцитов обнаружены глиофиламенты в виде тонких нитей или плотных сконцентрированных пучков вокруг ядер.

Расширение периваскулярных пространств вокруг мелкокалиберных артериол укладывается в концеп-

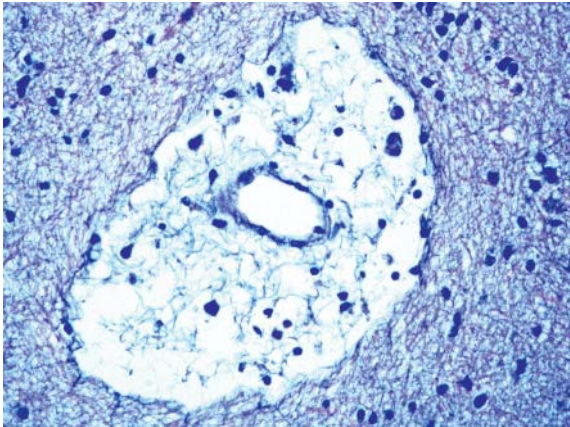


Рис. 1. Кора. Крупная кривляра, в просвете небольшое количество рыхло расположенных коллагеновых волокон и свободно лежащие макрофаги и лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400

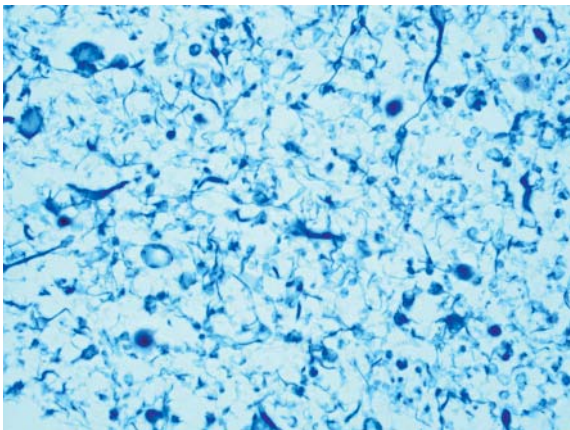


Рис. 2. Белое вещество. Нейропиль разрезен, количество миелиновых волокон значительно уменьшено. Окраска по методу Шпильмеера, ув. ×400

цию нарушений функционирования глиолимфатической системы, возникающих у пациентов, страдающих ИНТГ [1]. Само по себе расширение перивентрикулярных пространств может приводить к снижению темпов

обменных процессов между ликвором и тканевой жидкостью, затруднять клиренс продуктов обмена из межклеточного пространства. Теоретические представления о нарушениях механизмов очищения микроокружения нервных клеток от токсинов и «шлаков» нашло подтверждение в экспериментальных работах с интратекальным введением парамагнитного контрастного вещества. Так, в работе G. Ringstad et al. [17] отмечено значительное снижение клиренса гадобутрола из субарахноидальных пространств у пациентов с нормотензивной гидроцефалией.

Общее обеднение паренхимы мозга нейронами и формирование постапоптотических полостей, а также разрежение нервных волокон в подкорковом белом веществе свидетельствуют о выраженной дистрофии, развивающейся при ИНТГ. Литературные данные свидетельствуют о двух наиболее вероятных механизмах развития подобных патологических изменений в ткани головного мозга: ишемические изменения в клетках на фоне общего снижения мозгового кровотока [15] и вторичная атрофия нейронов, возникающая вследствие механического повреждения проводящих путей при расширении боковых желудочков [4]. Гипотеза о ключевой роли снижения общего мозгового кровотока в патогенезе ИНТГ не вполне согласуется с клиническими находками. Так, по данным G.A. Bateman et al. [3], у 14–16% пациентов, страдающих ИНТГ, показатели мозгового кровотока находятся в пределах нормальных значений. В значительном количестве исследований с построением диффузионно-тензорных изображений при ИНТГ выявлено увеличение коэффициента фракционной анизотропии, что косвенно свидетельствует о повреждении проводящих путей [7, 16]. Вместе с тем отмечено, что после проведения ликворшунтирующей операции или тап-теста регрессу неврологической симптоматики соответствует нормализация коэффициента фракционной анизотропии [9–11].

Нарастание выраженности патологических изменений в перивентрикулярной области соответствует патофизиологическим концепциям, постулирующим прямое воздействие пульсовых волн внутричерепного

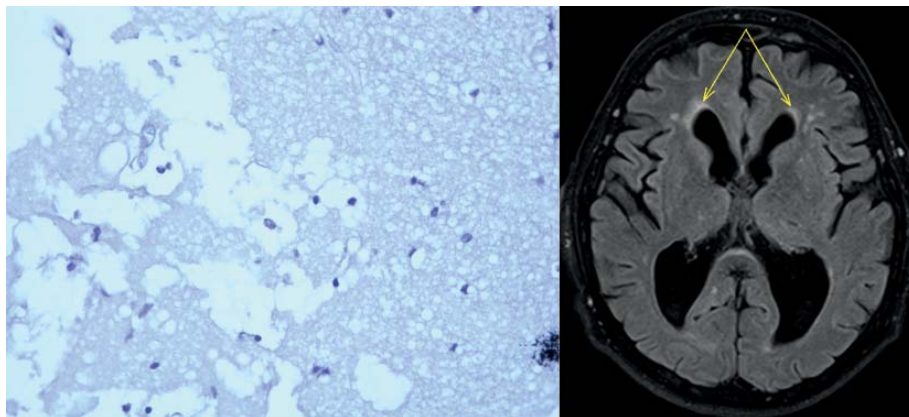


Рис. 3. Перивентрикулярная зона, белое вещество, прилежащее к желудочку представлено множественными полостями разных размеров и формы с неровными контурами. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400

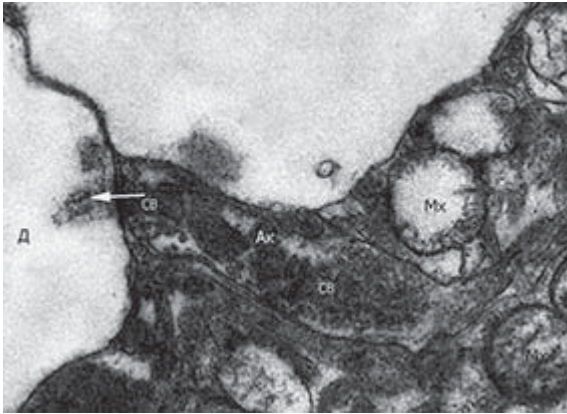


Рис. 4. Тонкий аксональный отросток полностью заполнен агглютинировавшими свободными везикулами (СВ), ув.  $\times 20500$ . Д – дендрит; Мх – митохондрия; Ак – аксон

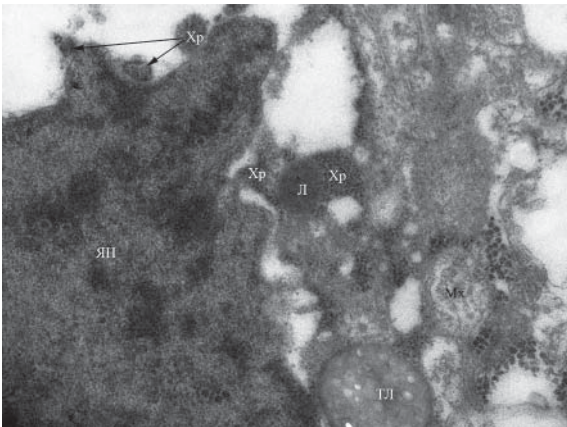


Рис. 5. Часть гиперхромного нейрона: у ядерных пор скопления хроматина (Хр), в цитоплазме небольшое тельце Леви (ТЛ) и лизосома (Л), ув.  $\times 26500$ . ЯН – ядро нейрона

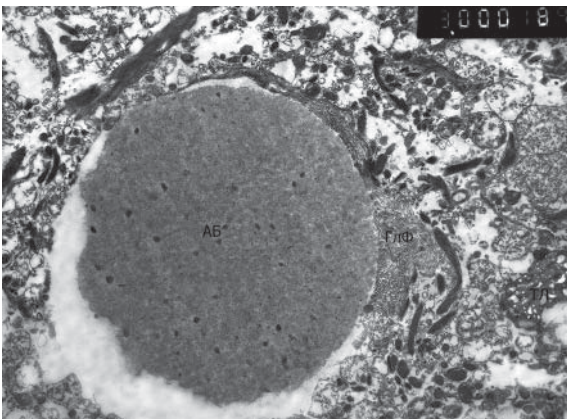


Рис. 6. Амилоидная бляшка (АБ), окруженная большими пучками разнонаправленных глиофиламентов (ГлФл), ув.  $\times 3000$

давления на стенки боковых желудочков в качестве главного фактора развития гидроцефалии. Наши наблюдения согласуются с экспериментальными данными, свидетельствующими о повреждении эпендимы при нормотензивной гидроцефалии [6] и существовании прямого трансэпендимарного тока ликвора в условиях «пульсационного стресса» [17].

Изучение ультрамикроструктурных изменений в клетках головного мозга позволяет понять механизмы формирования неврологической симптоматики при ИНТГ. Так, формирование патологических щелевых контактов между нейронами, агглютинация синаптических везикул в терминалях аксонов, формирование контактов между нейронами и астроцитами и другими глияльными клетками, очевидно, приводит к нарушению механизмов возбуждения нейронов и проведения нервных импульсов.

Конденсация хроматина в ядрах нейронов, формирование телец Леви и амилоидных бляшек в цитоплазме клеток и межклеточном веществе не только перивентрикулярной, но и других областей говорит о существовании общего дегенеративного процесса, сопряжённого с ИНТГ. Это обстоятельство согласуется с исследованиями D. Sabral et al. [5], установившими на основании результатов аутопсий высокую частоту коморбидности ИНТГ с болезнью Альцгеймера.

### Выводы

1. Выявленные патоморфологические изменения в коре и белом веществе головного мозга у пациентов, страдающих ИНТГ, соответствуют существующим на сегодняшний день патофизиологическим концепциям.

2. К наиболее характерным микроскопическим изменениям вещества головного мозга при ИНТГ относятся амилоидная ангиопатия, пористость и вакуолизация паренхимы, снижение количества миелиновых волокон.

3. На ультрамикроскопическом уровне при ИНТГ выявляется нарушение синаптической передачи, формирование патологических щелевых контактов между отёчными отростками нейронов, образование амилоидных бляшек, телец Леви и разрастаний глиофиламентов.

4. Изучение микро- и ультрамикроструктурных изменений даёт ключ к лучшему пониманию механизмов формирования ИНТГ.

### Литература

1. Asgari, M. Does glymphatic solute transport need paravascular bulk flow? / M. Asgari [et al.] // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2017. – Vol. 14. – P. 17–23.
2. Asgari, S. Latency relationships between cerebral blood flow velocity and intracranial pressure / S. Asgari [et al.] // *Acta Neurochir*. – 2012. – Vol. 114. – P. 5–9.
3. Bateman, G.A. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia / G.A. Bateman [et al.] // *Neuroradiology*. – 2008. – Vol. 50. – P. 491–497.
4. Bradley, W.G. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure

- hydrocephalus / W.G. Bradley [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2002. – Vol. 77. – P. 507–508.
5. Cabral, D. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus / D. Cabral [et al.] // Alzheimers Dement. – 2011. – Vol. 7. – P. 509–513.
  6. Di Rocco, C. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: Experimental studies / C. Di Rocco [et al.] // Exp. Neurol. – 1978. – Vol. 59. – P. 40–52.
  7. Hattingen, E. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus / E. Hattingen [et al.] // Neurosurgery. – 2010. – Vol. 66. – P. 917–924.
  8. Jaraj, D. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus / D. Jaraj [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82. – P. 1449–1454.
  9. Kamiya, K. Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus / K. Kamiya [et al.] // Neuroimage. Clin. – 2017. – Vol. 14. – P. 663–671.
  10. Kang, K. Diffusion tensor imaging of idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the cerebrospinal fluid tap test / K. Kang [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2016. – Vol. 364. – P. 90–96.
  11. Kanno, S. A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a tract-based spatial statistics study / S. Kanno [et al.] // Fluids Barriers CNS. – 2017. – Vol. 14. – P. 32–36.
  12. Kehler, U. Normal pressure hydrocephalus: is it worthwhile to treat bedridden patients? / U. Kehler [et al.] // Fluids and Barriers of the CNS. – 2017. – Vol. 14. – P. 17–22.
  13. Khani, M. Anthropomorphic Model of Intrathecal Cerebrospinal Fluid Dynamics Within the Spinal Subarachnoid Space: Spinal Cord Nerve Roots Increase Steady-Streaming / M. Khani [et al.] // J. Biomech. Eng. – 2018. – Vol. 140. – P. 39–44.
  14. Mori, E. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol / E. Mori [et al.] // Med. Chir. (Tokyo). – 2012. – Vol. 52. – P. 775–809.
  15. Owler, B.K. Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus: a methodological study / B.K. Owler [et al.] // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2004. – Vol. 24. – P. 579–587.
  16. Radovnický, T. Fractional anisotropy in patients with disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus / T. Radovnický [et al.] // Acta Neurochir. (Wien). – 2016. – Vol. 158. – P. 1495–1500.
  17. Ringstad, G. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI / G. Ringstad [et al.] // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3. – P. 1–16.

G.V. Gavrilov, A.V. Stanishevskiy, B.V. Gaydar, N.M. Paramonova, O.N. Gaykova, D.V. Svistov

### Results of the morphological research of brain tissue in idiopathic normal pressure hydrocephalus

**Abstract.** Idiopathic normal pressure hydrocephalus is a chronic brain disease of elderly, which leads to severe disability in case of inadequate treatment. Despite a number of experimental, morphological and clinical trials, the pathogenesis of the normal pressure hydrocephalus remains unclear. Microstructural changes in brain tissue due to normal pressure hydrocephalus described. Most often pathological features of idiopathic normal pressure hydrocephalus are: exhaustion of brain tissue, enlargement of perivascular spaces, aseptic necrosis, and amyloid and Lewy body's formation presented. Investigated changes in brain tissue of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus transform our views on its mechanisms. It becomes clear that idiopathic normal pressure hydrocephalus is a part of a common neurodegenerative process that has exclusive features in any case.

**Key words:** normal pressure hydrocephalus, pathogenesis, pathomorphology, brain biopsy, Alzheimer disease, microscopy, amyloid angiopathy, dementia, degenerative diseases, perivascular spaces, electron microscopy, neuropathology.

Контактный телефон: +7-911-154-79-94; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Г.А. Усенко<sup>2</sup>, Д.В. Васендин<sup>1</sup>,  
А.Г. Усенко<sup>3</sup>, Н.В. Петрова<sup>1</sup>

## Взаимосвязь между гамма-фоном природной среды в период магнитных бурь и содержанием калия и натрия в эритроцитах у больных артериальной гипертензией с различным психосоматическим статусом

<sup>1</sup>Сибирский государственный университет геосистем и технологий, Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

<sup>3</sup>Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн, Новосибирск

**Резюме.** Снижение значений коэффициентов корреляции с высокой (у высокотревожных) и средней (у низкотревожных обследованных лиц) степенью значимости на фоне эмпирического варианта антигипертензивной терапии до средней (у высокотревожных) и слабой (у низкотревожных обследованных) степени значимости на фоне целенаправленного варианта лечения указало на приближение ответной адаптивной реакции организма больных к таковым у здоровых высоко- и низкотревожных лиц соответствующего темперамента. Так, снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по кортизолу и повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы по альдостерону в темпераментальном ряду от холериков к меланхоликам (холерики→сангвиники→флегматики→меланхолики) сочеталось со снижением уровня утилизации кислорода тканями и содержания калия в эритроцитах, а также повышением концентрации натрия как у здоровых высоко- и низкотревожных лиц, так и у больных артериальной гипертензией соответствующего темперамента на фоне эмпирической и целенаправленной антигипертензивной терапии. У здоровых и больных артериальной гипертензией мужчин независимо от темперамента и тревожности, а также от варианта проводимой антигипертензивной терапии в период магнитных бурь с повышением мощности  $\gamma$ -фона среды (в границах нормы) уровень утилизации кислорода тканями и содержание калия в эритроцитах снижались, а концентрация натрия возрастала. В зависимости от темперамента изменение содержания исследованных показателей у высоко- и низкотревожных холериков наблюдалось за сутки, у сангвиников – в первый день, а у флегматиков и меланхоликов – на второй день от начала магнитных бурь. Кроме того, в отличие от эмпирического варианта лечения, на фоне направленного лечения значения исследованных показателей, сроки возвращения к исходным значениям (до магнитной бури) и степень корреляционной связи между  $\gamma$ -фоном, коэффициентом утилизации кислорода и содержанием электролитов совпали с таковыми у здоровых высоко- и низкотревожных лиц соответствующего темперамента. Следовательно, антигипертензивная терапия, направленная на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов, является более эффективным вариантом лечения больных артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** калий, натрий, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, темперамент, солнечная активность,  $\gamma$ -фон, эритроциты, корреляция.

**Введение.** В общей структуре санитарных потерь сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия – АГ и ишемическая болезнь сердца), а также их осложнения продолжают удерживать лидирующие позиции [7]. В условиях нервно-эмоционального напряжения растет уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии [7, 9, 10]. Помимо социальных факторов, на организм человека действуют природные факторы, в том числе фактор солнечной активности (СА). Значительному увеличению доли лиц с осложнениями АГ способствуют психоэмоциональное напряжение, тревожность и депрессивность [7]. Течение АГ тесно связано с накоплением натрия и снижением калия в крови [9, 10]. Периоды повышения СА также сочетаются с изменением электролитного состава, реологических свойств крови, с изменением многих физиологических показателей как у здоровых лиц, так и у больных гипертонической болезнью, в итоге – с увеличением доли лиц с осложнениями заболеваний [4, 12–16]. Магнитные бури (МБ) как следствие изменения СА сочетаются с изменением concentra-

ции электролитов, а также микроэлементного состава крови (концентрации калия, натрия, магния) и течения физиологических процессов у здоровых и больных артериальной гипертензией лиц [4, 12–14, 16]. Вместе с тем не найдено исследований, посвященных изучению взаимосвязи между  $\gamma$ -фоном внешней (природной) среды в период МБ и содержанием калия и натрия в эритроцитах (Эр) у людей, принимающих различные варианты антигипертензивной терапии (АГТ).

**Цель работы.** Установить, существует ли взаимосвязь между динамикой  $\gamma$ -фона внешней среды, уровнем утилизации кислорода тканями и содержанием калия и натрия в Эр в период МБ у больных АГ-II (гипертоническая болезнь – ГБ-II) с различными темпераментами и тревожностью, принимающих варианты АГТ: целенаправленный (ЦАГТ) на блокаду психосоматических особенностей темперамента и нецеленаправленный (эмпирический – ЭАГТ), а также определить из них наиболее целесообразный по критерию эффективности.

**Материалы и методы.** В период с 1995 по 2017 г. в условиях поликлиник обследовано 848 инженерно-технических работников-мужчин в возрасте 44–62 лет (в среднем  $54 \pm 1,8$  лет), у которых в кардиологическом отделении диагностирована ГБ-II, степень 2, риск 3. Длительность заболевания в среднем составила  $11,6 \pm 1,4$  лет. Наличие эссенциальной АГ устанавливалось по критериям Российских рекомендаций второго [9] и третьего [10] пересмотров. Контролем служили 422 здоровых мужчины, совместимых по основным антропосоциальным показателям. Превалирующий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) – определяли с помощью опросника Айзенка в интерпретации А.И. Белова [12] путем 3-кратного обследования (до лечения (0) и через 3, 6, 9 и 12 месяцев проведения АГТ). Величину реактивной и личностной тревожности определяли по методике Ю.Л. Ханина [17]. К низкотревожным (НТ) отнесены лица, набравшие 32 балла и меньше, к высокотревожным (ВТ) – 42 балла и больше.

Содержание калия и натрия в Эр определяли ионоселективным способом на аппарате «RAPID-LAB-865» фирмы «Bayer» (Великобритания) [5]. Для определения коэффициента утилизации кислорода тканями (КУКТ) учитывали напряжение кислорода ( $O_2$ ) в крови (венозной и артериализированной венозной), а также насыщение (сатурацию) гемоглобина (Hb) кислородом ( $SaO_2$ ), которое определяли с помощью анализатора газов крови «Stat profile pH/Ox». Содержание Hb определяли гемоглобинцианидным способом, используя прибор «КФК-2» [5]. Содержание  $O_2$  в крови ( $CaO_2$ ) рассчитывали по формуле:

$$CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SaO_2 / 100 + pO_2 \times 0,0031,$$

где  $CaO_2$  – содержание кислорода в крови; 1,34 – константа Хюфнера; Hb – содержание гемоглобина в крови;  $SaO_2$  – насыщение Hb кислородом;  $pO_2$  – напряжение кислорода в крови; 0,0031 – коэффициент растворимости кислорода по Бунзену [5]. Забор крови осуществляли из локтевой вены (в сухую пробирку без консервантов) утром натощак до начала лечения. Калибровочную кривую получали при измерении оптической плотности стандартных растворов нитрата натрия с концентрацией от 5 до 320 мкмоль. Все исследования проводили с 8.00 до 10.00 утра натощак до приёма АГТ.

Лёгкая степень депрессии по методике Э.Р. Ахметжанова [1] отмечена только у высокотревожных флегматиков (ВТ/Ф) и меланхоликов (ВТ/М). По заключению психоневрологов в стационарном лечении они не нуждались. Высокотревожные холерики (ВТ/Х) и сангвиники (ВТ/С) получали анксиолитик – в 96% сибазон по 2,5 мг утром и на ночь, а ВТ/Ф и ВТ/М антидепрессант – в 96% коаксил по 12,5 мг утром и на ночь (в 4% случаев золофт по 25 мг/сут), кроме низкотревожных лиц [3, 8, 9]. У Х и С превалировал симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) по кортизолу. У Ф и М превалировал парасимпатический отдел ВНС с преимущественной

активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по альдостерону. Исходя из указанных выше различий, АГТ включала препараты, которые утверждены приказом № 254 Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией» [8]: селективные бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики (гипотиазид), кардиомагнил. Из  $\beta$ -АБ пациенты в 96% случаев получали метопролол по 200 мг/сут (в 4% случаев его аналоги; НТ/Х и НТ/С по 100 мг/сут) и гидрохлоротиазид: ВТ/Х и ВТ/С по 25 мг/сут, а НТ по 12,5 мг/сут. Из иАПФ пациенты в 96% случаев принимали эналаприл по 20 мг/сут (в 4% случаев его аналоги) + верошпирон по 100–200 мг/сут (в 75% случаев), реже (25%) – гидрохлоротиазид по 25 мг/сут, поскольку содержание калия в крови у них было более низким, чем у Х и С. НТ/Ф и НТ/М назначались эналаприл по 10 мг/сут + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все пациенты получали панангин по 2 табл/сут и кардиомагнил по 1 табл/сут. Поскольку пациенты Х и С темперамента отличались от пациентов – Ф и М превалированием активности парасимпатического отдела ВНС, а также преимущественной активностью ГГНС по кортизолу, то им назначали в 96% случаев  $\beta$ -АБ + гипотиазид. Пациенты – флегматики и меланхолики отличались от Х и С превалированием парасимпатического отдела ВНС и преимущественной активностью РААС по альдостерону. В этой связи последним назначали в 96% случаев иАПФ+верошпирон. Все остальные варианты лечения названы эмпирическими (ЭАГТ). В целях исключения установочного (на результат) отношения к исследованию АГТ не назначали, а лишь определяли темперамент, тревожность и наличие принимаемого варианта АГТ. Указанный выше вариант ЦАГТ успешно апробирован в ходе ремоделирования сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией [15].

Значения мощности  $\gamma$ -фона среды (мкР/ч) получали ежедневно путем измерения  $\gamma$ -фона рабочих мест (20 измерений, дозиметр «Мастер») с 8.00 до 10.00 и сравнивали с данными отдела ионосферно-магнитного прогнозирования Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (г. Новосибирск). Вариации мощности  $\gamma$ -фона с 1995 по 2017 г. ( $7,6-16,8 \pm 0,4$  мкР/ч) не вышли за пределы допустимых региональных значений.

В работе использовалась методика наложенных эпох [6], которая учитывает дни до МБ (–), в период (0) и после начала МБ (+): –7, –6, –5, –4, –3, –2, –1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 соответственно. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики ( $M \pm m$ ) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0» и параметрического t-критерия Стьюдента, а также вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона. Статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ . Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета, протокол № 18 от 20.11.2009 г.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что коэффициент утилизации кислорода тканями (КУКТ) и содержание калия в Эр достоверно снижались, а концентрация натрия увеличивалась в темпераментальном ряду ВТ(НТ)  $X > C > \Phi > M$  (по КУКТ и калию) и ВТ(НТ)  $X < C < \Phi < M$  (по натрию). Таким образом, в Эр ВТ(НТ) меланхоликов содержание натрия было выше, а калия ниже, чем у других лиц. Из множества факторов, влияющих на утилизацию кислорода и содержание электролитов, полученные различия можно связать с превалированием активности РААС по альдостерону и парасимпатического отдела ВНС по индексу Кердо и исходному вегетативному тону у  $\Phi$  и  $M$  по сравнению с лицами  $X$  и  $C$  темперамента. Выявлено достоверное повышение  $\gamma$ -фона среды (в границах региональной нормы) за сутки (-1) до начала и возвращение к исходным значениям на (+4) сутки от начала МБ. В период магнитных бурь у здоровых лиц и на фоне обоих апробированных вариантов АГТ у всех пациентов установлено достоверное снижение величины КУКТ и содержания калия, но повышение концентрации натрия в Эр. В группах ВТ(НТ) холериков указанные изменения регистрировались за сутки (-1), в группах ВТ(НТ) сангвиников – в первые (0) сутки, а в группах ВТ(НТ) флегматиков и меланхоликов – на вторые сутки (+1) от начала МБ. Заметим, что ионизирующие излучения, в том числе и  $\gamma$ -лучи, способствуют ионизации и возбуждению атомов и молекул, а также радиолизу воды с образованием активных форм кислорода. Следствием оксидативного стресса является повышение проницаемости мембран клеток для электролитов и ряда ферментов. Тот факт, что изменения у  $X$  проявились за сутки до МБ, согласуется с результатами А.Э. Шемьи-Заде [18], который установил повышение  $\gamma$ -фона среды за сутки до начала МБ и связал это с повышением концентрации радиоактивного газа радона в указанные дни в несколько раз.

На фоне проведения ЭАГТ достоверное возвращение изученных показателей к исходным значениям в группах ВТ/ $X$  отмечено на (+4) сутки, ВТ/ $C$  – на (+5), а ВТ/ $\Phi$  и ВТ/ $M$  – на (+6) сутки от начала МБ, а в группах НТ лиц – на сутки раньше: НТ/ $X$  –  $C$  –  $\Phi$  –  $M$ : +3, +4, +5, +5. На фоне ЦАГТ по сравнению с вариантом ЭАГТ возвращение к исходным значениям регистрировалось на сутки раньше: в группах ВТ/ $X$  –  $C$  –  $\Phi$  –  $M$  на +3, +4, +5, а в группах НТ/ $X$  –  $C$  –  $\Phi$  –  $M$  на +2, +3, +4, +4 сутки от начала МБ соответственно. В отличие от групп, принимавших ЭАГТ, на фоне ЦАГТ сроки возвращения исследованных показателей к исходным значениям приблизились к таковым у здоровых ВТ и НТ лиц соответствующего темперамента. Установлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь между изменением  $\gamma$ -фона и содержанием калия и натрия в Эр пациентов в период МБ независимо от варианта АГТ и у здоровых лиц с величиной КУКТ и концентрацией калия, а также прямая – с содержанием натрия. Но на фоне ЭАГТ корреляционная связь у ВТ пациентов была высокой, а у НТ – средней. На

фоне же ЦАГТ у ВТ пациентов корреляционная связь была средней, а в группах НТ – слабой, как и у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента.

Таким образом, между повышением  $\gamma$ -фона среды в период МБ, с одной стороны, и величиной КУКТ, а также содержанием электролитов в Эр, с другой, имелась достоверная связь. На основании полученных данных уже за сутки до начала и в период МБ отмечалось повышение  $\gamma$ -фона среды (в границах допустимой региональной нормы). Первыми за сутки до МБ повышением КУКТ и электролитов в Эр отреагировали симпатотоники-холерики, а далее – в дни МБ и повышения  $\gamma$ -фона среды – все остальные. Маловероятным представляется повышение активности свободно-радикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) мембран в условиях повышения  $\gamma$ -фона среды в границах нормы. Однако в условиях воздействия указанных гелиогеофизических факторов (напряжённое электромагнитное поле Земли и повышение  $\gamma$ -фона среды) полученное сочетание, вероятно, способствовало развитию каскада реакций СПОЛ, следствием которых явилось повышение проницаемости мембран Эр и снижение содержания магния, калия и величины КУКТ, а также повышение концентрации натрия в Эр, что согласуется с результатами ранее проведенных нами исследований [14, 16]. В отличие от эмпирической АГТ, на фоне ЦАГТ, связанной со снижением активности симпатического отдела у  $X$  и  $C$  и активности РААС по альдостерону у  $\Phi$  и  $M$ , степень ответной реакции (по данным корреляционного анализа), а также сроки возвращения величины КУКТ и содержания электролитов к исходным значениям, которые совпали с таковыми у здоровых высоко- и низкотревожных лиц соответствующего темперамента, свидетельствуют в пользу большей эффективности ЦАГТ.

### Выводы

1. Снижение активности симпатического отдела ВНС и ГНС по кортизолу и повышение активности РААС по альдостерону в темпераментальном ряду от  $X$  к  $M$  ( $X \rightarrow C \rightarrow \Phi \rightarrow M$ ) сочеталось со снижением уровня утилизации кислорода тканями (по КУКТ) и содержания калия в Эр, а также повышением концентрации натрия как у здоровых ВТ(НТ) лиц, так и больных АГ соответствующего темперамента на фоне ЭАГТ и ЦАГТ.

2. У здоровых и больных АГ-II мужчин независимо от темперамента и тревожности, а также варианта проводимой АГТ в период магнитных бурь с повышением мощности  $\gamma$ -фона среды (в границах нормы) уровень утилизации кислорода тканями (по КУКТ) и содержание калия в Эр снижались, а концентрация натрия возрастала. В зависимости от темперамента изменение содержания исследованных показателей у ВТ(НТ) холериков происходило за сутки, у сангвиников – в 1-й день, а у флегматиков и меланхоликов – на 2-й день от начала МБ.

3. По сравнению с ЭАГТ на фоне ЦАГТ, срок возвращения значений исследованных показателей, уровень утилизации кислорода тканями (по КУКТ), содержание калия и натрия в Эр, а также степень выраженности ре-



акции организма (по данным корреляционного анализа) были практически такими же, как у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента, что свидетельствует в пользу более высокой эффективности целенаправленного на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов варианта лечения.

### Литература

- Ахметжанов, Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э.Р. Ахметжанов. – М.: Лист, 1996. – 320 с.
- Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: Мед. информ. аг-во, 2000. – 752 с.
- Гогин, Е.Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация и критерии / Е.Е. Гогин // Терапевт. архив. – 2010. – № 12. – С. 5–10.
- Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. – М.: ИИКЦ «Эльф-3», 2004. – 170 с.
- Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 800 с.
- Мустель, Э.Р. Метод наложенных эпох / Э.Р. Мустель // Бюлл. научн. информ. астрономич. совета АН СССР. – 1968. – С. 98.
- Щепкова, Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению / Е.В. Щепкова // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67–73.
- Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией». – М., 2004. – 14 с.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004. – 37 с.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – Прилож. 2. – С. 5–16.
- Столяренко, Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии / Л.Д. Столяренко. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 736 с.
- Усенко, А.Г. Взаимосвязь между динамикой солнечной активности и временем свертывания крови у больных гипертонической болезнью, подверженных воздействию токсических факторов / А.Г. Усенко [и др.] // Волгогр. научн.-мед. журн. – 2011. – №4 (32). – С. 40–44.
- Усенко, Г.А. Вариации показателей активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и содержания липидов в крови у больных гипертонической болезнью / Г.А. Усенко [и др.] // Мед. вестн. МВД. – 2015. – № 3 (76). – С. 19–25.
- Усенко, Г.А. Особенности психосоматического статуса и его связь с содержанием магния, липидов крови и уровнем осложнений артериальной гипертонии / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 21, №1. – С. 41–44.
- Усенко, Г.А. Особенности ремоделирования сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с различным темпераментом и уровнем тревожности / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки Петрозавод. гос. ун-та. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т. 1, № 8 (145). – С. 59–64.
- Усенко, Г.А. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертонией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и лечения / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. 19, №4. – С. 31–35.
- Ханин, Ю.Л. Исследование тревоги в спорте / Ю.Л. Ханин // Вопр. психол. – 1978. – № 6. – С. 94–106.
- Шемьи-Заде, А.Э. Биотропность геомагнитных возмущений как следствие вызываемого ими повышения удельной радиоактивности воздуха / А.Э. Шемьи-Заде // Биофизика. – 1978. – № 23. – С. 955–958.

G.A. Usenko, D.V. Vasendin, A.G. Usenko, N.V. Petrova

### The relationship between the gamma background of the natural environment during magnetic storms and the content of potassium and sodium in red blood cells in patients with hypertension with different psychosomatic status

**Abstract.** The decrease in values of correlation coefficients with high (high anxiety) and average (low anxiety surveyed individuals) the degree of importance on the background of the empirical variant of antihypertensive therapy, to medium (high anxiety) and weak (low anxiety surveyed) the degree of importance on the background of a targeted treatment option indicated for the approximation of the reciprocal adaptive reactions of the organism of patients to those in healthy high- and low anxiety persons of a corresponding temperament. Thus, a decrease in the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal system in cortisol and an increase in the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the aldosterone range in the temperamental range from choleric to melancholic (choleric → sanguine stemmatics); oxygen in tissues and the content of potassium in erythrocytes, as well as an increase in sodium concentration in both healthy high and low anxiety individuals and patients with arterial hypertension It corresponds to the temperament in the background as an empirical and targeted antihypertensive therapy. In healthy and hypertensive patients with men, regardless of temperament and anxiety, as well as a variant of antihypertensive therapy, during the magnetic storms with an increase in the power of the  $\gamma$ -background of the medium (within the limits of the norm), the level of oxygen utilization by the tissues and the content of potassium in erythrocytes decreased. sodium increased. Depending on the temperament, a change in the content of the studied parameters in high- and low-anxiety choleric was observed during the day, in sanguine on the first day, and in phlegmatic and melancholic on the second day from the onset of magnetic storms. In addition, in contrast to the empirical treatment option, against the background of the directional treatment of the values of the studied parameters, the terms of returning to the original values (before the magnetic storm). In contrast to the empirical, against the background of the treatment option aimed at relieving the features of temperament, the values of the parameters were significantly closer, and the terms of returning to the initial (before the magnetic storm) values and the degree of correlation between the  $\gamma$ -background, the oxygen utilization coefficient of tissues and the content of the studied electrolytes coincided with those in healthy high- and low-anxiety individuals of the corresponding temperament. Therefore, antihypertensive therapy aimed at relieving the peculiarities of the psychosomatic status of patients is a more effective treatment option for patients with hypertension.

**Key words:** potassium, sodium, arterial hypertension, antihypertensive therapy, temperament, solar activity,  $\gamma$ -background, erythrocytes, correlation.

Контактный телефон: +7-913-943-37-92; e-mail: [vasendindv@gmail.com](mailto:vasendindv@gmail.com)

В.Н. Семелёв<sup>1</sup>, В.В. Тыренко<sup>1</sup>, А.К. Юркин<sup>1</sup>,  
С.В. Бондарчук<sup>1</sup>, Д.А. Горностаев<sup>1</sup>, А.Н. Богданов<sup>1</sup>,  
С.В. Волошин<sup>1,2,3</sup>, О.С. Успенская<sup>4</sup>, Е.В. Карягина<sup>5</sup>

## Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Городская больница № 15, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проанализированы частота и структура сопутствующих заболеваний у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет. Установлено, что наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у данной возрастной категории больных являются заболевания системы дыхания, пищеварения и кровообращения. У большинства больных острым миелоидным лейкозом моложе 60 лет диагностировано по одному сопутствующему заболеванию с тенденцией к увеличению их количества с увеличением возраста. Использование в качестве методик оценки уровня коморбидности у данной категории больных индекса коморбидности при трансплантации гематопозитических клеток, оценки коморбидности взрослых и шкалы уровня оценки кумулятивных болезней у пожилых позволяет равномерно распределять их на подгруппы в зависимости от степени коморбидности с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней общей выживаемости. По результатам показателей  $\chi^2$  и  $\log \text{rank } p$ , наиболее оптимальной методикой оценки коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет является индекс коморбидности при трансплантации гематопозитических клеток. С увеличением возраста у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет наблюдается увеличение количества больных с промежуточным и высоким уровнем коморбидности при уменьшении больных с низким уровнем коморбидности. Полученные результаты показывают, что шкалу уровня коморбидности целесообразно использовать у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет в качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней общей выживаемости.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, трансплантация гематопозитических клеток, аллогенная трансплантация костного мозга, цитогенетические изменения, сопутствующие заболевания, коморбидность, 5-летняя общая выживаемость.

**Введение.** Основными прогностическими факторами, определяющими эффективность терапии у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), являются факторы, основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья, и факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкоэмического клона [2, 10]. Кроме факторов, связанных с заболеванием, таких как цитогенетические изменения и специфические молекулярные мутации, важными предикторами в решении вопросов проведения терапии и ее варианта являются факторы, связанные с пациентом, особенно возраст и общий соматический статус [7, 14]. Наряду с вышеперечисленными факторами наличие сопутствующей патологии или коморбидности существенно изменяет клиническую картину и течение ОМЛ, характер и тяжесть осложнений и ухудшает качество жизни больного [1].

Неблагоприятное воздействие сопутствующих болезней на состояние онкологического больного обусловлено не только продолжительным влиянием «бремени» хронического заболевания на организм

больного, но и его взаимодействием непосредственно с онкологическим процессом и с проводимой терапией [19]. Сопутствующая патология может увеличить токсичность определенных подходов в лечении и может в достаточной степени сократить продолжительность жизни из-за отмены противоопухолевой терапии. Возможно, что отрицательное прогностическое воздействие тяжелой сопутствующей патологии связано с использованием менее идеальной или менее агрессивной терапии, то есть больные с множественными сопутствующими заболеваниями не получают соответствующей терапии, что затрудняет, в свою очередь, решение вопроса – связано ли снижение выживаемости онкологических больных с коморбидностью или с проведением менее агрессивного лечения [19].

По данным М. Mohammadi et al. [12], наличие сопутствующей патологии у больных ОМЛ ассоциируется не только с увеличением общей смертности, но и с увеличением смертности, ассоциированной с онкологическими заболеваниями.

К наиболее частым сопутствующим заболеваниям у онкогематологических больных, ассоциированным с высокой канцер-специфической смертностью, относятся болезни почек, цереброваскулярные заболевания, деменция и психические заболевания, заболевания печени и диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания системы кровообращения (СК) и дыхания (СД). При этом разница в вероятности смерти от онкологического заболевания у больных, страдающих ОМЛ с коморбидностью и без нее, была самой высокой среди больных моложе 70 лет [12].

В исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, наиболее часто применяемыми методиками оценки коморбидности у больных ОМЛ являлись использование индекса коморбидности при трансплантации гематопоэтических клеток (Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index – HCT-CI), оценки коморбидности взрослых (Adult Comorbidity Evaluation-27 – ACE-27), шкалы уровня оценки кумулятивных болезней у пожилых (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics – CIRS-G) и индекса коморбидности Чарльсона (Charlson comorbidity index – CCI) [5, 8, 9, 11].

Индекс HCT-CI был первоначально разработан для прогнозирования исхода у больных, которым планируется аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) [16]. Шкала CIRS-G широко используется для оценки сопутствующих заболеваний среди больных, страдающих хроническим лимфолейкозом, и определения возможности проведения интенсивной химиотерапии [13]. Методика ACE-27 разработана с помощью модификаций и дополнений сопутствующих заболеваний к индексу коморбидности Каплан – Файнштейн (Kaplan – Feinstein Comorbidity) [13]. Однако ни один из этих индексов не был первоначально предназначен для использования у больных ОМЛ, поэтому на сегодняшний день не существует индекса коморбидности «золотого стандарта» [18].

**Цель исследования.** Проанализировать частоту, структуру сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ моложе 60 лет и оценить коморбидность по методикам HCT-CI, SIRS-G, ACE-27 с проведением анализа 5-летней общей выживаемости методом Каплана – Мейера для подгрупп больных с различными значениями коморбидности.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе гематологических стационаров города Санкт-Петербурга: клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; клинического отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; гематологического отделения Городской больницы № 15, гематологического отделения Ленинградской областной клинической больницы.

В исследование, состоящее из проспективного и ретроспективного анализа, было включено 216 боль-

ных моложе 60 лет с диагнозом ОМЛ. Проспективный анализ включал 136 больных ОМЛ, наблюдавшихся с 2010 по 2017 г. в гематологических стационарах, а ретроспективный анализ – 80 больных, наблюдавшихся с 2005 по 2009 г.

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [3, 17]. Все исследования по верификации основного заболевания и его осложнений выполнялись в диагностических лабораториях стационаров, принимавших участие в исследовании. Морфологический вариант ОМЛ верифицировался в соответствии с критериями Франко-Американо-Британской классификации [4] на основании результатов морфологических, цитохимических исследований препаратов крови и костного мозга (КМ), а также иммунофенотипирования клеток КМ. Критерием постановки ОМЛ являлось обнаружение 20 и более процентов бластных клеток в мазке периферической крови или КМ.

В исследование были включены больные с диагностированным ОМЛ в возрасте моложе 60 лет, которым проводилась терапия в стандартном дозовом режиме, включающая в себя 1–2 курса индукции, 2–3 курса высокодозной консолидации. В качестве индукционного курса использовали стандартный курс по схеме «7+3», состоящий из цитарабина (100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в сутки в 1–7 дни) в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками – даунорубицином (45–60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 1–3 дни), или идарубицином (12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 1–3 дни), или митоксантроном (12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 1–3 дни). При отсутствии ответа после первого курса проводили 2-й курс по аналогичной схеме «7+3». У некоторых больных проводили усиление цитостатической нагрузки путем включения в схему этопозида (75–100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 1–5/1–7/17–21 дни). Консолидация ремиссии проводилась курсами, содержащими цитарабин в «высоких» дозах (1–3 г/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 ч в 1–5 день/1, 3 и 5 дни) в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками (идарубицином 12 мг/м<sup>2</sup>, или даунорубицином 45–60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 3–5 дни, или митоксантроном 12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 3–5 дни / на 4–6 день). Количество курсов индукции и консолидации на этапах терапии определялось гематологическим центром, в котором осуществлялось исследование. При рецидиве использовали курсы включающие флюдарабин, цитарабин в «высоких» дозах, а также препараты, которые раньше не были включены в проводимую терапию. Поддерживающая терапия проводилась в варианте 6 курсов по протоколу «5+5» и состояла из применения цитарабина (100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно или 50 мг/м<sup>2</sup> подкожно 2 раза в сутки в 1–5 дни) и 6-меркаптопурина (60 мг/м<sup>2</sup> в сутки в два приема внутрь в 1–5 дни) с интервалом между курсами 28 дней.

Диагноз сопутствующих заболеваний устанавливался на основании тщательного изучения анамнеза

больного и полученных результатов обследования с привлечением в случае необходимости специалистов по профильной патологии.

Коморбидность оценивалась с использованием методик CIRS-G, НСТ-С1 и ACE-27. В зависимости от суммы набранных баллов по шкале НСТ-С1 больные ОМЛ делились на три группы по уровню коморбидности: 0 баллов – низкий; 1–2 балла – промежуточный; более 2 баллов – высокий уровень [6, 16]. По результатам оценки с помощью шкалы ACE-27 больные распределялись на четыре группы по уровню коморбидности: 0 баллов – коморбидность отсутствует; 1 балл – легкий; 2 балла – умеренный; 3 балла – тяжелый уровень [13]. При применении шкалы CIRS-G все больные делились на три группы по уровню коморбидности: 0 баллов – низкий; 1–6 баллов – средний; более 6 баллов – высокий уровень [15].

Расчет выживаемости пациентов проводился по кривым выживаемости, построенным по методу Каплана – Мейера, с последующим сравнением с лог-ранговым тестом. Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) анализировались временные параметры всех больных, включенных в исследование. Точкой отсчета являлся день начала терапии. Завершенным (нецензурированным) случаем считалась только смерть больного от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Незавершенным (цензурированным) считался случай без определившегося исхода на момент окончания исследования. Больных, судьба которых неизвестна, цензурировали в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурировали в день отказа от терапии. Больных, которым выполнялась алло-ТКМ, цензурировали в день её проведения. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

**Результаты и их обсуждение.** У 207 (95,8%) больных ОМЛ моложе 60 лет до начала терапии были диагностированы сопутствующие заболевания. Лидирующие позиции по встречаемости сопутствующих заболеваний занимали заболевания ДС, выявленные у 42 (20,3%) больных, а также заболевания СК – у 40 (19,3%) больных, заболевания пищеварительной системы (ПС) – у 33 (15,9%) больных, заболевания мочеполовой системы (МПС) – у 24 (11,6%) больных. Наименьший процент встречаемости составляли заболевания кожи и клетчатки – у 6 (2,9%) больных, а также новообразования – у 7 (3,4%) больных (рис. 1).

При этом наибольшую численность больных – 73 (33,8%) человека – составляли те больные, у которых было диагностировано одно сопутствующее заболевание. Два сопутствующих заболевания наблюдалось только у 58 (26,9%) больных, три – у 40 (18,5%) больных, четыре – у 22 (10,2%) больных, пять и более – у 14 (6,5%) больных. В то же время у 9 (4,2%) больных не было диагностировано ни одного сопутствующего заболевания (рис. 2).

С целью оценки частоты сопутствующей патологии в зависимости от возраста все больные ОМЛ моложе 60 лет были распределены на возрастные подгруппы: 18–30 лет; 31–45 лет; 46–59 лет. При этом 120 (65,3%) больных были в возрасте 46–59 лет, 54 (25%) больных – в возрасте 31–45 лет, 21 (9,7%) больной – в возрасте 18–30 лет.

У 17 (81%) больных ОМЛ в возрастной подгруппе 18–30 лет были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: ДС – у 4 (23,5%) больных, заболевания ПС – у 4 (23,5%) больных, МПС – у 3 (17,7%) больных и эндокринной системы – у 2 (11,8%) больных. Заболевания СК, нервной системы, опорно-двигательной системы, а также кожи и мягких тканей регистрировались для каждой системы по отдельности в 1 (5,9%) случае (табл. 1).

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ моложе 60 лет

Сопутствующее заболевание	Возрастная подгруппа, лет					
	18–30, n=21		31–45, n=54		46–59, n=141	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дыхательной системы	4	23,5	13	26,5	25	17,7
Системы кровообращения	1	5,9	8	16,3	31	22
Пищеварительной системы	4	23,5	8	16,3	21	14,9
Мочеполовой системы	3	17,7	8	16,3	13	9,2
Эндокринной системы	2	11,8	5	10,2	7	5
Нервной системы	1	5,9	3	6,1	10	7,1
Опорно-двигательной системы	1	5,9	2	4,1	15	10,6
Кожи и клетчатки	1	5,9	1	2	4	2,8
Органов зрения и слуха	0	0	1	2	8	5,7
Новообразования	0	0	0	0	7	5
Без сопутствующих заболеваний	4	-	5	-	0	-

Примечание: % – от всех сопутствующих заболеваний.

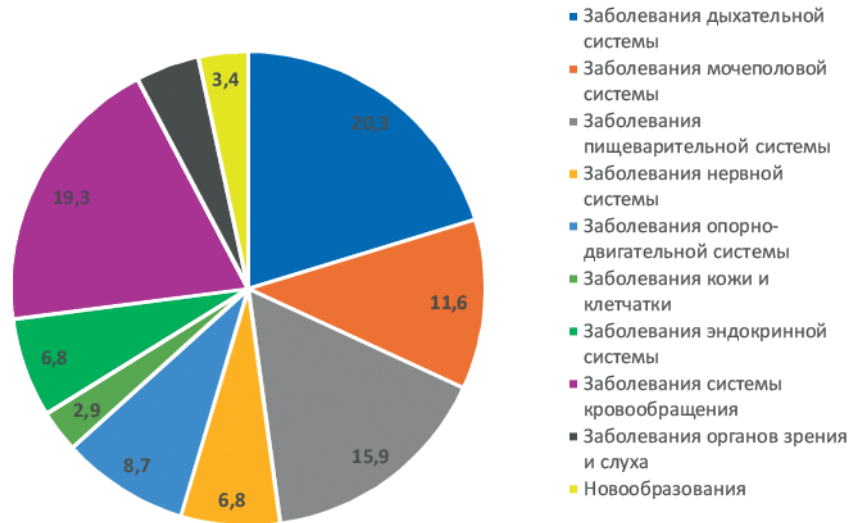


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ моложе 60 лет

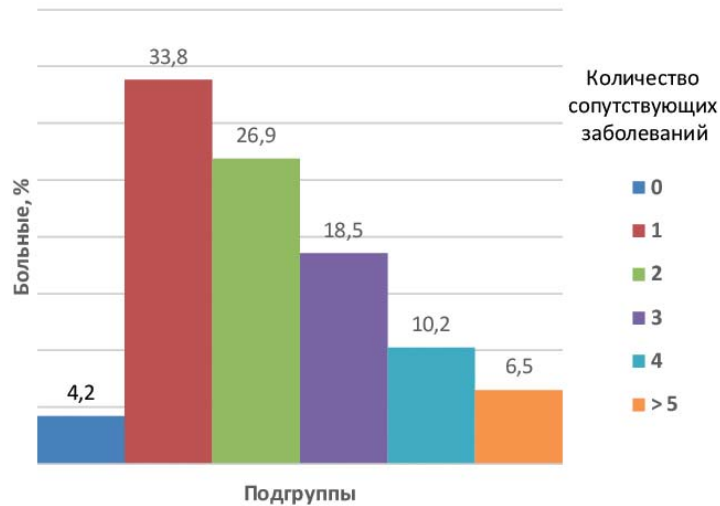


Рис. 2. Распределение больных ОМЛ моложе 60 лет на подгруппы в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

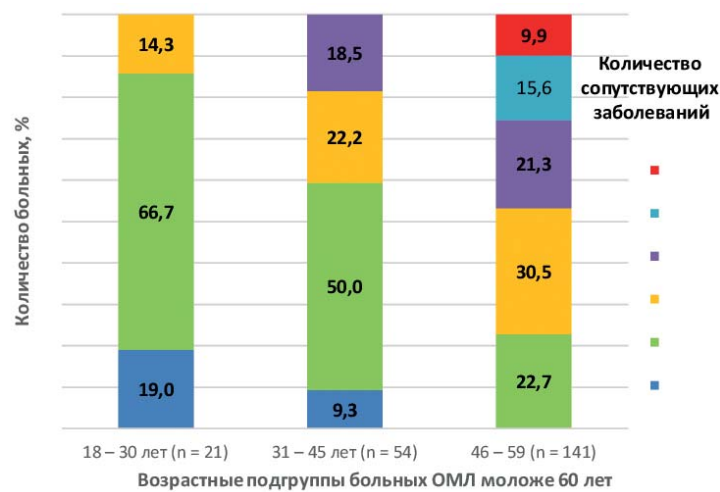


Рис. 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у одного больного ОМЛ в зависимости от возраста

В возрастной подгруппе больных ОМЛ 31–45 лет сопутствующие заболевания наблюдались у 49 (90,7%) больных. Основными сопутствующими заболеваниями в данной подгруппе являлись заболевания ДС, выявленные у 13 (27%) больных, а также заболевания ПС, СК и МПС, регистрируемые для каждой системы по отдельности у 8 (16–17%) больных.

Основными сопутствующими заболеваниями в возрастной подгруппе больных ОМЛ 46–59 лет являлись заболевания СК – у 31 (22%) больного, ДС – у 25 (17,7%) больных, ПС – у 21 (14,9%) больного. Наряду с этим в структуре сопутствующей патологии было отмечено увеличение заболеваний опорно-двигательной системы у 15 (10,6%) и новообразований у 7 (4,9%) больных, а также снижение заболеваний эндокринной системы у 7 (4,9%) больных.

У больных ОМЛ моложе 60 лет была обнаружена тенденция к увеличению количества сопутствующих заболеваний, встречающихся у одного больного, с повышением возраста больных. Так, в подгруппе больных в возрасте 18–30 лет лишь только у 4 (19,0%) больных было выявлено одно сопутствующее заболевание, тогда как в возрастной подгруппе 31–45 лет таких больных было только 5 (9,3%), а в возрастной подгруппе 46–59 лет таких больных не было. В возрастной подгруппе 18–30 лет преобладали больные с наличием одного заболевания – 14 (66,7%) больных. В возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–59 лет наблюдалось дальнейшее снижение количества больных с одним сопутствующим заболеванием до 27 (50%) и 32 (22,7%) больных соответственно.

С увеличением возраста наблюдалось увеличение количества больных с двумя сопутствующими заболеваниями. В возрастной подгруппе 18–30 лет таких больных было 3 (14,3%), в возрастной подгруппе 31–45 лет – 12 (22,2%), а в возрастной подгруппе 46–60 лет достигало 43 (30,5%) больных. В то же время в возрастной подгруппе 18–30 лет не было обнаружено больных с тремя и более заболеваниями, тогда как в возрастной подгруппе 31–45 лет таких больных было 10 (18,5%), а в возрастной подгруппе 46–59 лет – 30 (21,3%) больных. При этом только в возрастной подгруппе 46–59 лет присутствовали больные, у которых было диагностировано

более четырех и более пяти заболеваний – 22 (15,6%) и 14 (9,9%) человек соответственно (рис. 3).

При оценке сопутствующей патологии с применением индекса НСТ-С1 у 151 (69,9%) больного ОМЛ моложе 60 лет установлен промежуточный уровень коморбидности. При этом процент больных с низким и высоким уровнем коморбидности практически был сопоставим – 27 (12,5%) и 38 (17,6%) (табл. 2).

Анализ сопутствующей патологии с применением методики ACE-27 показал, что у большинства больных был диагностирован легкий и умеренный уровень коморбидности – 87 (40,3%) и 67 (31%) соответственно. При этом у 38 (17,6%) больных отсутствовала коморбидность, а у 24 (11,1%) больных диагностировался тяжелый уровень коморбидности.

При исследовании коморбидной патологии с применением шкалы CIRS-G у больных ОМЛ моложе 60 лет промежуточный и высокий уровень коморбидности наблюдался у 131 (60,6%) и 55 (25,5%) больных, а низкий уровень коморбидности диагностировался только у 30 (13,9%) больных.

В целом шкалы оценки коморбидной патологии, которые мы использовали, демонстрировали близкие результаты по разделению больных ОМЛ на подгруппы по уровню коморбидности. Наиболее четко это прослеживается при сравнении подгрупп больных ОМЛ с низким уровнем коморбидности (НСТ-С1 и CIRS-G) с подгруппой больных ОМЛ, у которых отсутствовала коморбидность (ACE-27).

При применении методик НСТ-С1 и CIRS-G все больные разделялись на три подгруппы, что, вероятно, и объясняет практически аналогичные результаты при их использовании, в то время как при использовании методики ACE-27 больные распределялись на четыре подгруппы.

При сопоставлении подгрупп больных, имеющих промежуточный и средний уровень коморбидности (НСТ-С1 и CIRS-G), с общей суммой больных с легким и умеренным уровнем коморбидности (ACE-27) были получены практически одинаковые результаты. Это объясняется тем, что при создании данных методик используются практически однотипные подходы к оценке сопутствующих заболеваний.

Таблица 2

**Коморбидность у больных ОМЛ моложе 60 лет**

Показатель	Уровень коморбидности, балл	абс.	%
НСТ-С1	Низкий, 0	27	12,5
	Промежуточный, 1–2	151	69,9
	Высокий, >2	38	17,6
ACE-27	Отсутствует, 0	38	17,6
	Легкий, 1	87	40,3
	Умеренный, 2	67	31
	Тяжелый, 3	24	11,1
CIRS-G	Низкий, 0	30	13,9
	Средний, 1–6	131	60,6
	Высокий, >6	55	25,5

С целью определения наиболее информативной методики оценки коморбидности, позволяющей прогнозировать общую выживаемость у больных ОМЛ в зависимости от уровня коморбидности, был проведен анализ выживаемости методом Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости на графике.

Все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на подгруппы в зависимости уровня коморбидности, определенной по индексу НСТ-С1 и оцениваемой в баллах: подгр. 1А<sub>НСТ-С1</sub> – 0 баллов; подгр. 1Б<sub>НСТ-С1</sub> – 1–2 балла; подгр. 1В<sub>НСТ-С1</sub> – более 2 баллов. Между сформированными подгруппами были обнаружены статистически значимые различия –  $\chi^2 = 14,5$ ; log rank  $p = 0,001$  (рис. 4).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 27 больных моложе 60 лет с низким уровнем коморбидности (завершенные случаи, 37%) составляла  $54,2 \pm 11,2\%$ , медиана выживаемости (95% доверительный интервал (ДИ)) не достигнута. У 151 больного с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные – 58,9%) 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) составляли  $36,8 \pm 4,2\%$  и  $540 \pm 120,5$  суток ( $303,7 - 776,3$ ), у 38 больных с высоким уровнем коморбидности (завершенные – 76,3%) –  $17 \pm 7,5\%$  и  $170 \pm 63,2$  суток ( $46,2 - 93,8$ ) соответственно. При этом между всеми исследуемыми подгруппами больных были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

При проведении анализа выживаемости в зависимости от уровня коморбидности, определяемого по методике ACE-27, все больные были разделены на подгруппы: подгр. 1А<sub>ACE-27</sub> – 0 баллов; подгр. 1Б<sub>ACE-27</sub> – 1 балл; подгр. 1В<sub>ACE-27</sub> – 2 балла; подгр. 1Г<sub>ACE-27</sub> – 3 балла. Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости показал, что между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия –  $\chi^2 = 11,9$ ; log rank  $p = 0,008$  (рис. 5).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 38 больных ОМЛ моложе 60 лет с отсутствием коморбидности (завершенные – 36,9%) составляла  $57 \pm 9,1\%$ , медиана выживаемости (95% ДИ) не достигнута. У 87 больных с легким уровнем коморбидности (завершенные – 57,5%) 5-летняя ОВ составляла  $38,7 \pm 5,5\%$ , медиана выживаемости (95% ДИ) –  $502 \pm 172,3$  суток ( $164,3 - 839,7$ ). В то же время у 67 больных с умеренным уровнем коморбидности (завершенные – 68,7%) 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) равнялись  $26,1 \pm 5,7\%$  и  $366 \pm 87,6$  суток ( $194,4 - 537,6$ ), у 24 больных в подгруппе с тяжелым уровнем коморбидности (завершенные – 75,0%) –  $18,5 \pm 9,9\%$  и  $180 \pm 92,5$  суток ( $0 - 361,3$ ).

При этом статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены только при сравнении подгруппы больных с отсутствием коморбидности с подгруппами больных, у которых она была выявлена: подгр. 1А<sub>ACE-27</sub> (0 баллов) и подгр. 1Б<sub>ACE-27</sub> (1 балл) ( $p = 0,04$ ); подгр. 1А<sub>ACE-27</sub> (0 баллов) и подгр. 1В<sub>ACE-27</sub> (2 балла) ( $p = 0,003$ ); подгр. 1А<sub>ACE-27</sub> (0 баллов) и подгр. 1Г<sub>ACE-27</sub> (3 балла) ( $p = 0,001$ ).

В зависимости от уровня коморбидности, определяемого по шкале SIRS-G и оцениваемого в баллах, все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на подгруппы: подгр. 1А<sub>SIRS-G</sub> – 0 баллов; подгр. 1Б<sub>SIRS-G</sub> – 1–6 балла; подгр. 1В<sub>SIRS-G</sub> – более 6 баллов. Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости показал, что между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия –  $\chi^2 = 13,1$ ; log rank  $p = 0,002$  (рис. 6).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 30 больных моложе 60 лет с низким уровнем коморбидности (завершенные – 33,3%) составляла  $60,4 \pm 10,1\%$ , медиана выживаемости (95% ДИ) не достигнута. У 131 больного в подгруппе больных с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные – 61,1%) 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) составляли  $35,1 \pm 4,4\%$  и  $540 \pm 128,8$  суток ( $287,6 - 792,4$ ), а у 55 больных в подгруппе с высоким уровнем коморбидности (завершенные – 69,1%) –  $24 \pm 6,6\%$  и  $231,0 \pm 62,4$  суток ( $108,7 - 353,3$ ) соответственно. При этом статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены между всеми подгруппами больных ( $p > 0,05$ ) (см. рис. 2).

Использование в качестве методик оценки коморбидности шкал НСТ-С1 и SIRS-G позволило равномерно распределить больных ОМЛ моложе 60 лет на подгруппы в зависимости от уровня коморбидности с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней ОВ.

В то же время при анализе 5-летней ОВ в подгруппах больных ОМЛ моложе 60 лет с различным уровнем коморбидности, определяемой по шкале ACE-21, статистически значимые различия были обнаружены между подгруппой больных с отсутствием коморбидности и подгруппами больных с наличием коморбидности различного уровня. При этом между подгруппами больных с наличием коморбидности статистически значимых различий в 5-летней ОВ не обнаружено.

Методики оценки коморбидности, используемые у больных моложе 60 лет, в зависимости от показателей  $\chi^2$  и log rank  $p$  (для всей модели) были расположены в следующем порядке по снижению способности к делению на подгруппы в зависимости от уровня коморбидности, определяющего 5-летнюю ОВ: НСТ-С1 ( $\chi^2 = 14,5$ ; log rank  $p = 0,001$ ); SIRS-G ( $\chi^2 = 3,1$ ; log rank  $p = 0,002$ ), ACE-27 ( $\chi^2 = 11,9$ ; log rank  $p = 0,008$ ).

Анализ 5-летней ОВ больных ОМЛ моложе 60 лет показал, что применение для оценки коморбидности методик НСТ-С1, SIRS-G и ACE-27 позволяло распределять больных на подгруппы по уровням коморбидности, которые и определяли ОВ. По результатам показателей  $\chi^2$  и log rank  $p$  наиболее оптимальной методикой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является НСТ-С1. При этом в возрастной подгруппе 18–30 лет преобладали больные с низким уровнем коморбидности – 14 (66,7%) больных, а в возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–59 лет с про-

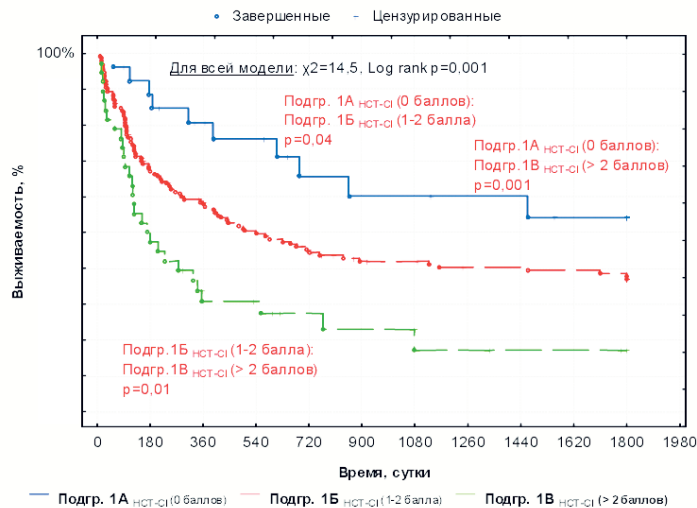


Рис. 4. 5-летняя ОВ (Каплан – Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от степени коморбидности по индексу НСТ-С1

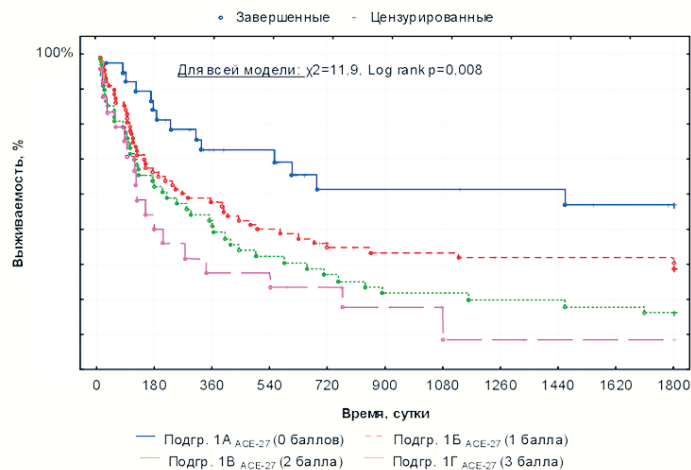


Рис. 5. 5-летняя ОВ (Каплан – Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от уровня коморбидности по методике ACE-27

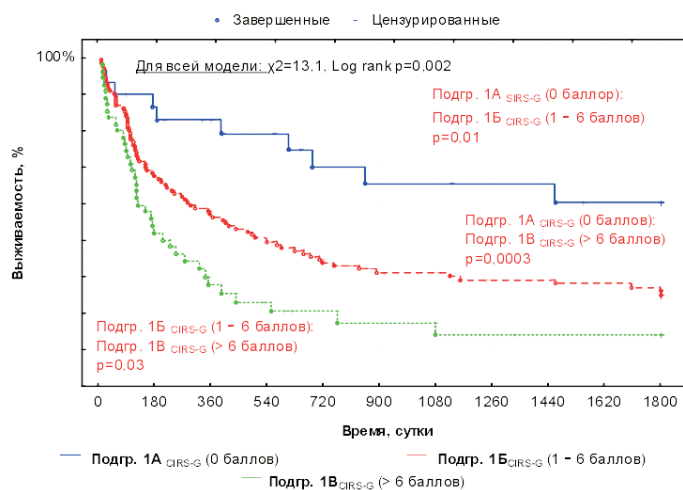


Рис. 6. 5-летняя ОВ (Каплан – Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от степени коморбидности по шкале SIRS-G



Коморбидность в возрастных подгруппах у больных ОМЛ моложе 60 лет

Методика	Уровень коморбидности, балл	Возрастная подгруппа, лет					
		18–30, n=21		31–45, n=54		46–59, n=141	
		1	2	3	4	5	6
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
НСТ-С1	Низкий, 0	14	66,7	8	14,8	5	3,5
		p<0,001 (1–2; 1–3); p<0,05 (2–3)					
	Промежуточный, 1–2	5	23,8	30	55,6	116	82,3
		p < 0,05 (1–2); p<0,001 (1–3; 2–3)					
	Высокий, >2	2	9,5	16	29,6	20	14,2
		p>0,05 (1–2; 1–3); p<0,05 (2–3)					

Примечание: p – для  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

межуточным уровнем коморбидности – 30 (55,6%) и 116 (82,3%) больных соответственно (табл. 3).

С увеличением возраста наблюдалось уменьшение процента больных с низким уровнем коморбидности и увеличение больных с промежуточным уровнем коморбидности. Если в возрастной подгруппе 18–30 лет низкий уровень коморбидности диагностировался только у 14 (66,7%) больных, то в возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–60 лет – лишь у 8 (14,8%) и 5 (3,5%) больных соответственно. Если в возрастной подгруппе 18–30 лет промежуточная коморбидность диагностировалась лишь у 5 (23,8%) больных, то в возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–60 лет – у 30 (55,6%) и 116 (82,2%) больных соответственно. При анализе больных с высокой коморбидностью между анализируемыми возрастными подгруппами не обнаружено однонаправленных, статистически значимых различий.

Таким образом, с увеличением возраста у больных ОМЛ моложе 60 лет наблюдается «утяжеление» уровня коморбидности – увеличение количества больных с промежуточным и высоким уровнем коморбидности при уменьшении больных с низким уровнем коморбидности.

### Выводы

1. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у больных ОМЛ моложе 60 лет являются заболевания систем дыхания, пищеварения и кровообращения. При этом у большинства больных с увеличением возраста диагностировано по одному сопутствующему заболеванию с тенденцией к увеличению их количества.

2. Использование методик НСТ-С1, SIRS-G, ACE-27 для оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет позволяет равномерно распределять их на подгруппы по уровням коморбидности с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней ОВ. По показателям  $\chi^2$  и log rank p наиболее оптимальной методикой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является НСТ-С1.

3. С увеличением возраста у больных ОМЛ моложе 60 лет наблюдается увеличение количества больных с промежуточным и высоким уровнем комор-

бидности при уменьшении больных с низким уровнем коморбидности.

4. В качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней ОВ у больных ОМЛ моложе 60 лет целесообразно использовать шкалу уровня коморбидности.

### Литература

- Горяинова, Н.В. Значение коморбидности для стратификации лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых / Н.В. Горяинова // Медицинские науки Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – № 6–4 (11). – С. 68–72.
- Рукавицын, О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицын. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
- Arber, D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2391–2405.
- Bennett, J.M. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French – American – British Cooperative Group / J.M. Bennett [et al.] // Br. J. Haematol. – 1976. – Vol. 33 – P. 451–458.
- Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // J. Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
- Colella, M.P. Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index, Disease Status at Transplant and Graft Source as Risk Factors in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant / M.P. Colella [et al.] // J. Hematol Transfus. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 1031.
- Damm, F. Integrative prognostic risk score in acute myeloid leukemia with normal karyotype / F. Damm [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 17. – P. 4561–4568.
- Greenfield, S. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement / S. Greenfield [et al.] // Med. Care. 1993. – Vol. 31, № 2. – P. 141–154.
- Imamura, K. Reliability of a comorbidity measure: the Index of co-existent disease (ICED) / K. Imamura [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 1997. – Vol. 50, № 9. – P. 1011–1016.
- Liersch, R. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults – biological significance and clinical use / R. Liersch [et al.] // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 165, № 1. – P. 17–38.
- Kaplan, M.H. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus / M.H. Kaplan, A.R. Feinstein // Diabetes. – 1973. – Vol. 22, № 3. – P. 160–174.
- Mohammadi, M. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study / M. Mohammadi [et al.] // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 5, № 15. – P. 850.

13. Piccirillo, J.F. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry / J.F. Piccirillo [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 20. – P. 2441–2447.
14. Roellig, C. Long - term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendation: evolution of the proposed reporting system / C. Roellig [et al.] // J. of Clin. Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 20. – P. 2758–2765.
15. Salvi, F. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients / F. Salvi. [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Vol. 56, № 10. – P. 1926–1931.
16. Sorror, M.L. Hematopoietic cell transplantation (HCT) – specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT / M.L. Sorror [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 8. – P. 2912–2919.
17. Vardiman, J.W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 937–951.
18. Wass, M. Value of Different Comorbidity Indices for Predicting Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia / M. Wass [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 1–13.
19. Yancik, R. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base / R. Yancik [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – № 19. – P. 1147–1151.

V.N. Semelev, V.V. Tyrenko, A.K. Yurkin, S.V. Bondarchuk, D.A. Gornostaev, A.N. Bogdanov, S.V. Voloshin, O.S. Uspenskaya, E.V. Karyagina

### Features of comorbidities diseases and comorbidity in patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years

**Abstract.** *The frequency and structure of associated diseases in patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years were analyzed. It has been established that the most frequent associated diseases in this age group of patients are diseases of the respiratory, digestive and cardiovascular systems. In most patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years, was diagnosed one concomitant disease with a tendency to increase their number with increasing age. Application for assessing the level of comorbidity in patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years comorbidity index in the transplantation of hematopoietic cells, of scale assessment of adult comorbidity and the level of cumulative disease assessment in the elderly, the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics makes it possible to evenly divide them into subgroups, depending on the degree of comorbidity, with the identification of statistically significant differences in the 5-year overall survival. According to the results of  $\chi^2$  and log-rank p, the most optimal scale for assessing comorbidity in patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years occur Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index. With increasing age patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years, there is an increase in the number of patients with intermediate and high levels of comorbidity, while the number of patients with low levels of comorbidity decreases. The results show that it is advisable to use the degree of comorbidity in patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years as a prognostic factor in the possibility of achieving a 5-years overall survival.*

**Key words:** *acute myeloid leukemia, hematopoietic cell transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, comorbidities diseases, comorbidity, 5-years overall survival.*

Контактный телефон: +7-911-132-23-18; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.В. Сигуа<sup>1</sup>, В.П. Земляной<sup>1</sup>, Э.Л. Латария<sup>1</sup>,  
А.В. Никифоренко<sup>1</sup>, А.С. Качиури<sup>1</sup>, Д.В. Гуржий<sup>1</sup>,  
В.А. Мельников<sup>1</sup>, С.А. Винничук<sup>1</sup>,  
Е.С. Волкова<sup>1</sup>, Д.В. Овчинников<sup>2</sup>

## Диагностика и особенности эндовидеохирургического лечения гигантских непаразитарных кист печени

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Приводится клинический случай успешного лечения пациентки с гигантской непаразитарной кистой печени. Пациентка обследовалась амбулаторно: при выполнении ультразвукового исследования, а затем спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости в проекции IV, V и VIII сегментов печени выявлено кистозное образование размерами 130×160×170 мм. Анализ на наличие противопаразитарных антител IgG показал отрицательный результат, что свидетельствует о непаразитарной природе кисты. Пациентка поступила в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова для планового оперативного лечения. После предоперационной подготовки пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической фенестрации непаразитарной кисты печени с холецистэктомией (в связи с наличием сопутствующей желчнокаменной болезни). Для обработки ложа кисты использовалась методика аргоноплазменной коагуляции. Пациентка была активизирована в первые сутки послеоперационного периода. Послеоперационный период протекал гладко. По данным патогистологического исследования операционного материала выявлена фиброзная стенка кисты с преимущественным уплощением. Согласно результатам контрольного ультразвукового исследования брюшной полости, после удаления дренажей жидкости в брюшной полости не лоцировалось. В клиническом и биохимическом анализах крови клинически значимых отклонений не отмечалось. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки послеоперационного периода. Таким образом, приведенный клинический случай показывает, что даже гигантские размеры кисты не являются противопоказанием для применения эндовидеохирургических методик лечения.

**Ключевые слова:** медицина, хирургия, киста, печень, аргон, коагуляция, фенестрация, холецистэктомия, лапароскопия.

**Введение.** В последние десятилетия число пациентов с непаразитарными кистами печени существенно возросло. Так, в 80-х годах прошлого столетия частота встречаемости непаразитарных кист печени составляла 0,14–0,17%. В настоящее время, по данным М.Ф. Заривчацкого [5], частота выявления непаразитарных кист печени в популяции составляет порядка 5%. С одной стороны, это связано с развитием медицины, в частности с широкими современными диагностическими возможностями, такими как ультразвуковая диагностика и компьютерная томография, а другой стороны – с повышением доступности данных методов диагностики для населения [4, 8, 11, 14].

Заметим, что данное заболевание зачастую протекает бессимптомно, а клинические проявления в виде умеренных болей, дискомфорта и чувства распирания в правом подреберье (у 88% пациентов) начинаются при увеличении размеров кист до 5–10 см и более. В вопросах лечения непаразитарных кист печени решающим является прогрессирующее увеличение размеров образования. Что касается кист малого диаметра (менее 5 см), то наиболее подходящей тактикой в данном случае является динамическое наблюдение [9, 10, 12, 15].

Важным аспектом, помимо инструментального исследования, является дифференциальная диагностика с кистами паразитарной природы. Зачастую паразитарные кисты характеризуются длительным течением, как и кисты непаразитарного происхождения. Однако при диагностике паразитарных кист наблюдаются характерные рентгенологические и ультразвуковые признаки обызвествления капсулы кисты и наличия дочерних пузырей, а также положительный титр противопаразитарных антител IgG в сыворотке крови [6, 13, 16].

Малигнизацию непаразитарных кист печени наблюдают крайне редко. По данным некоторых авторов, в мировой практике насчитывают порядка 40 случаев озлокачествления непаразитарных кист [2]. Кроме того, у пациентов с непаразитарными кистами печени нередко выявляют сочетанные заболевания. При этом в 73,7% случаев речь идет о желчнокаменной болезни [3]. Истинное число больных с непаразитарными кистами печени, а также отсутствие общепризнанной лечебной стратегии ставят эту нозологическую единицу в ряд актуальных проблем.

На сегодняшний день существуют как минимально инвазивные, так и традиционные методы хирургического лечения непаразитарных кист печени. Среди

них фенестрация кист печени, пункция и склерозирование, марсупиализация кист, а также резекция печени. Помимо этого, различают ряд методик деэпителизации стенок кист – от обработки этанолом до коагуляции аргоновой плазмой [7, 14].

**Цель исследования.** Продемонстрировать возможность успешного эндовидеохирургического лечения гигантской непаразитарной кисты печени.

**Материалы и методы.** Пациентка К. 76 лет госпитализирована 11.09.2018 г. в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова с диагнозом направления «Киста правой доли печени. Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит вне обострения». При поступлении пациентка отмечала умеренную болезненность, дискомфорт и чувство распирания в правом подреберье.

**Результаты и их обсуждение.** Из анамнеза известно, что 5 лет назад, во время прохождения профилактического медицинского осмотра при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости была выявлена киста правой доли печени. В ноябре 2017 г. пациентка отметила появление болевого синдрома и дискомфорта в верхних отделах живота, которые купировались приемом спазмолитиков (но-шпа). С конца июля 2018 г. боли нарастали, в связи с чем 08.09.2018 г. пациентке была выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости, по результатам которой в правой доле печени обнаружено образование размерами 126×177×184 мм с однородной жидкостной структурой и четкой капсулой, а также множественные конкременты желчного пузыря с максимальным размером до 16 мм в диаметре (рис. 1).

Амбулаторно был выполнен иммуноферментный анализ (ИФА) антител класса IgG к эхинококку – результат отрицательный. Пациентка обратилась в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова. Была проконсультирована сотрудниками клиники,

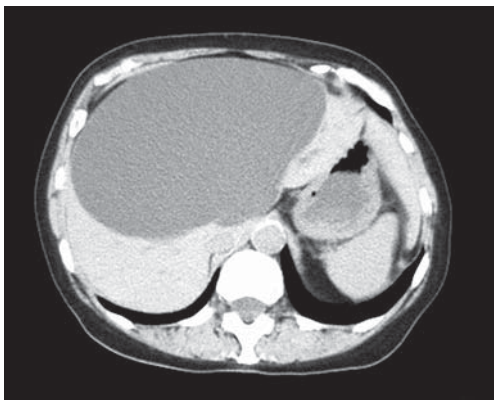


Рис. 1. КТ-картина гигантской кисты печени

ей рекомендовали госпитализацию и оперативное лечение.

С учетом лабораторно-инструментальных данных было принято решение о выполнении симультанного эндовидеохирургического оперативного вмешательства в объеме фенестрации непаразитарной кисты печени с холецистэктомией. С целью уточнения локализации непосредственно перед операцией пациентке выполнено УЗИ органов брюшной полости, по результатам которого в проекции IV, V и VIII сегментов печени лоцировалась киста размерами 130×160×170 мм объемом 1900 см<sup>3</sup>. Стенка толщиной 3 мм, содержимое однородное. Желчный пузырь не увеличен, обычной формы, смещён кистой вправо. Стенка уплотнена, утолщена. В содержимом осадок в виде сладжа, подвижные конкременты диаметром до 14 мм в количестве 5–7.

В параумбиликальной области установлен лапаропорт с оптической системой. При ревизии – в брюшной полости выпота нет. В проекции IV, V и VIII сегментов печени визуализирована киста размерами 18×18×12 см (рис. 2).

Выполнена пункция кисты печени – получено около 2000 мл прозрачного экссудата. Стенки кисты иссечены с помощью аппарата «LigaSure». Ложе кисты тщательно обработано аргоноплазменной коагуляцией (рис. 3). Аргон под действием электрического поля достаточно легко ионизируется и превращается в плазму, которая направляется в ткани с наименьшим электрическим сопротивлением, вызывая таким образом коагуляцию. Данная методика обработки ложа кисты имеет ряд преимуществ перед обработкой электрокоагуляцией: отсутствие прилипания и минимальная травматизация окружающих тканей, стойкая, но при этом неглубокая (до 3 мм) коагуляция, а также минимальное дымообразование, что очень важно в лапароскопической хирургии. Кроме того, отмечается антимикробное воздействие аргоновой плазмы на обрабатываемую поверхность при бесконтактном использовании [1, 17].

Затем выделены отдельно, клипированы и пересечены пузырный проток и пузырная артерия. Выполнена холецистэктомия «от шейки». Ложе желчного пузыря также обработано аргоноплазменной коагуляцией. Произведены дренаж к ложу желчного пузыря и два дренажа к ложу кисты печени, осуществлён контроль гемостаза, холестаза и инородных тел.

Желчный пузырь и стенки кисты извлечены из брюшной полости в контейнере (препараты отправлены на патогистологическое исследование) (рис. 4).

По результатам патогистологического исследования фрагментов стенки кисты выявлена фиброзная стенка кисты с преимущественно уплощенной выстилкой, местами выстилка аналогична выстилке желчных протоков, а также солитарная киста желчного протока. По периферии обнаружены единичные кистозно-расширенные желчные протоки, небольшие фрагменты ткани печени с очагами гемосидероза.



Рис. 2. Интраоперационная картина кисты печени

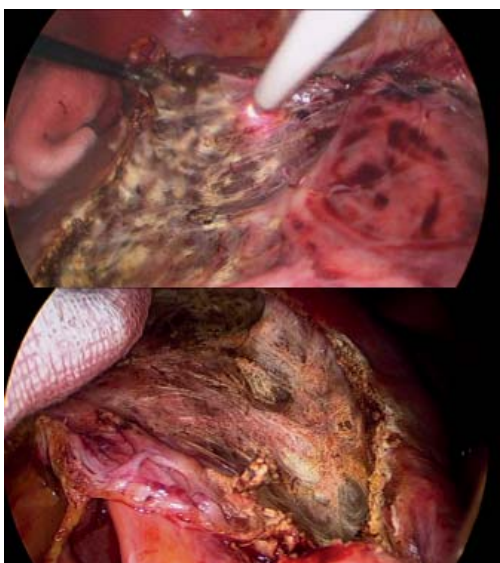


Рис. 3. Вид операционного поля во время и после обработки аргоноплазменным потоком

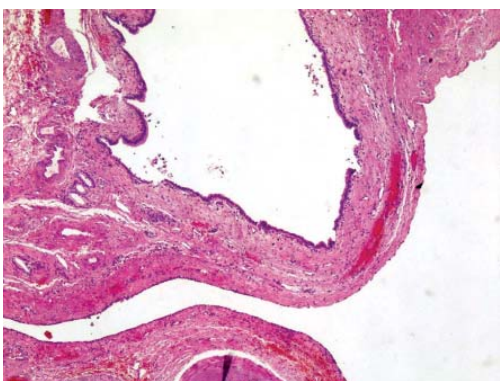


Рис. 4. Гистологическое строение стенки кисты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40

Пациентка была активизирована через сутки после операции. Послеоперационный период протекал гладко, соответственно объему перенесенного оперативного вмешательства, без осложнений. Дренажи из области ложа желчного пузыря и ложа кисты удалены на 3-й и 6-й день послеоперационного периода соответственно.

На 7-е сутки послеоперационного периода выполнено контрольное УЗИ органов брюшной полости, по

результатам которого свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки послеоперационного периода.

**Заключение.** Существующие тенденции к использованию миниинвазивных технологий часто опережают реальные технические возможности, что нередко приводит к дискредитации самой методики и отказу от нее на долгие годы. Сдержанный и разумный подход в комплексе с технической оснащенностью и опытом позволяют расширить показания к использованию современных технологий при самых различных патологических состояниях. Продемонстрированный клинический случай является яркой иллюстрацией таких возможностей использования эндовидеохирургических технологий в гепатологии.

#### Литература

1. Богомолов, В.А. Аргоноплазменная коагуляция в системе бесконтактных способов лечения: преимущества и недостатки / В.А. Богомолов, С.М. Лещенко // Устойчивое развитие науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 207–214.
2. Борисов, А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей: в 2-х томах / А.Е. Борисов. – СПб.: Скифия. – 2002. – Т. 1. – 488 с.
3. Галимов, О.В. Симультанные операции у больных с кистами печени, сочетанными с заболеваниями органов брюшной полости / О.В. Галимов [и др.] // Научный Альманах. – 2015. – № 8 (10). – С. 945–948.
4. Живаева, Е.В. Морфологическая характеристика непаразитарных кист печени / Е.В. Живаева, Г.Г. Фрейнд // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 3–4. – С. 25–27.
5. Заривчацкий, М.Ф. Лечение больных с непаразитарными кистами печени / М.Ф. Заривчацкий [и др.] // Анн. хир. гепатол. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 71–75.
6. Заривчацкий, М.Ф. Принципы лечения непаразитарных кист печени / М.Ф. Заривчацкий, О.Ю. Пирожников, И.Н. Мугатаров // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 4. – С. 31–34.
7. Котельникова, Л.П. Лечение непаразитарных кист печени / Л.П. Котельникова, Ю.Б. Бусырев, Я.В. Белякова // Анн. хир. гепатол. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 60–67.
8. Куликов, В.Е. Гемодинамика в ветвях дуги аорты при хронических заболеваниях печени / В.Е. Куликов [и др.] // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. универ-та им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 64–67.
9. Манучаров, А.А. Хирургическая тактика у больных с непаразитарными кистами печени / А.А. Манучаров [и др.] // Фунд. исследования. – 2012. – № 7. – С. 195–198.
10. Радченко, В.Г. Возрастные изменения печени / В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 110–116.
11. Смолькина, А.В. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с непаразитарными кистами печени / А.В. Смолькина, А.А. Манучаров, Д.В. Баринов // МедиАль. – 2012. – № 1 (4). – С. 43–45.
12. Третьяков, А.А. Хирургическая тактика при непаразитарных кистах печени / А.А. Третьяков [и др.] // Альманах хирургии. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 117–118.
13. Холин, А.В. Современные методы нейровизуализации в диагностике альвеококкоза головного мозга (клинический случай) / А.В. Холин, Г.Т. Аманбаева // Вестн. Сев.-Зап. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 97–102.

14. Хрячков, В.В. Непаразитарные кисты печени / В.В. Хрячков, Д.П. Кислицин, А.А. Добровольский // Хирургия кист и абсцессов. – Ханты-Мансийск: ИИЦ ХМГМА, 2013. – 156 с.
15. Шалимов, А.А. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А. Шалимов [и др.]. – Киев, 1993. – 512 с.
16. Heathcote, E.J. Management of primary biliary cirrhosis / E.J. Heathcote // The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 1005–1013.
17. Zenker, M. Argon plasma coagulation / M. Zenker // GMS Krankenhhyg Interdiszip. – 2008. – № 3 (1). – P. 1–5.

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, E.L. Latariya, A.V. Nikiforenko, A.S. Kachiuri,  
D.V. Gurzhiy, V.A. Melnikov, S.A. Vinnichuk, E.S. Volkova, D.V. Ovchinnikov

### Diagnosics and features of endovideosurgical treatment of giant non-parasitic liver cysts

**Abstract.** *Presents a clinical case of successful treatment of a patient with a giant non-parasitic liver cyst. The patient was examined on an outpatient basis: when performing an ultrasound study, and then using a spiral computed tomography of the abdominal organs, a cystic formation measuring 130×160×170 mm was revealed in the projection of the IV, V, and VIII segments of the liver. The analysis for the presence of antiparasitic IgG antibodies showed a negative result, which indicates the non-parasitic nature of the cyst. The patient was admitted to the clinic of faculty surgery named after I.I. Grekov for planned surgical treatment. After preoperative preparation, the patient underwent surgery in the amount of laparoscopic fenestration of a non-parasitic liver cyst with cholecystectomy (due to the presence of concomitant cholelithiasis). The technique of argon plasma coagulation was used for the treatment of the cyst bed. The patient was activated in the first day of the postoperative period. The postoperative period was uneventful. According to the histopathological examination of the surgical material, the fibrous wall of the cyst with property flattening. According to the results of a control ultrasound examination of the abdominal cavity after removal of the drainage the fluid in the abdominal cavity was not located. Clinically and biochemical blood tests showed no clinically significant abnormalities. The patient was discharged in satisfactory condition on the 12th day of the postoperative period. Thus, the presented clinical case shows that even the giant size of the cyst is not a contraindication for the use of endovideosurgical treatment methods.*

**Key words:** *medicine, surgery, cyst, liver, argon, coagulation, fenestration, cholecystectomy, laparoscopy.*

Контактный телефон: 8-911-197-93-43; e-mail: dr.sigua@gmail.com

Д.В. Свистов, В.И. Бадалов, П.Ю. Шевелев,  
Е.Г. Антонов, С.А. Банников, С.А. Ландик,  
Д.Е. Алексеев, Д.В. Войцеховский, Д.В. Круглов,  
М.И. Спицын, К.Ю. Марцынишина

## Инфракрасное сканирование головы в диагностике внутричерепной патологии

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

**Резюме.** Важнейшей задачей первичной диагностики при черепно-мозговых травмах и заболеваниях головы является исключение сдавления головного мозга внутричерепной гематомой. Современные методы диагностики позволяют решать эту задачу с высокой точностью, однако высокая стоимость аппаратов, их стационарность, необходимость использования высокоточных методик инструментальной диагностики как можно «раньше» и «ближе» к месту происшествия являются основными проблемами в настоящее время. Рассматриваются возможности, удобства и эффективность применения портативного устройства для инфракрасного сканирования головы «Infrascanner Model 2000 Sensor» при оказании медицинской помощи на передовых этапах, в условиях отсутствия необходимых технических ресурсов для верификации внутричерепной гематомы. Диагностическая ценность методики апробирована в условиях клинических кафедр Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Обследовано 62 пациента с различными повреждениями и заболеваниями головы, проходивших лечение на базе клиник нейрохирургии и военно-полевой хирургии с июля по август 2017 г. Всем пациентам, помимо инфракрасного сканирования головы, проводилась эхоэнцефалоскопия. Результаты контролировались выполнением компьютерной томографии головы. Возраст пациентов варьировал в пределах от 19 до 70 лет. В 94% случаев инфракрасное сканирование головы проводилось в течение первых суток после манифестации заболевания или получения травмы, при этом в 47% случаев исследование проводилось в первые 3 ч, а в 7% наблюдений – в первые 3 суток после травмы головы. Чувствительность диагностики внутричерепной патологии, по данным инфракрасного сканирования, составила 72,7%, специфичность – 72,5%. В 27,3% случаев получены ложноположительные результаты. Основными причинами ложноположительных результатов послужили наличие подкожных гематом в исследуемых областях, наличие свертков крови в зоне сканирования, кровотечение из ран волосистой части головы.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние, инфракрасное сканирование головы, ближний инфракрасный диапазон.

**Введение.** Смертность при черепно-мозговой травме (ЧМТ) у лиц трудоспособного возраста (до 45 лет) занимает лидирующее место в общей структуре смертности, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), и возрастает каждый год на 2% [14, 15]. Ежегодно в мире от ЧМТ погибает 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. Частота встречаемости ЧМТ в среднем составляет 3–4 человека на 1000 населения. В Российской Федерации (РФ) ежегодно ЧМТ получают около 600 тысяч человек, из которых 50 тысяч погибают, а ещё 50 тысяч становятся инвалидами [2, 3, 8, 10]. Внутричерепные гематомы потенциально могут образовываться у любого пострадавшего с диагностированной ЧМТ независимо от ее тяжести.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) также занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности в РФ и в мире. Частота инсультов в мире колеблется от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год, а в крупных городах России составляет 3,3–3,5 случаев на 1000 населения в год. В последние годы в России регистрировалось более 400000 инсультов в год. ОНМК приблизительно в 70–85% случаев представляют собой ишемические поражения, а в 15–25% – внутричерепные кровоизлияния. При этом на внутримозговые (нетравмати-

ческие) кровоизлияния приходится 15–25% случаев, а на спонтанное субарахноидальное кровоизлияние (САК) – 5–8% от всех инсультов. Летальность в остром периоде заболевания достигает 35%. В экономически развитых странах смертность от инсульта занимает 2–3 место в структуре общей смертности населения. Согласно данным Американской ассоциации сердца, около 40% людей в мире умирают в активном трудоспособном возрасте (25 лет–64 года), при этом среди мужчин трудоспособного возраста смертность от ССЗ в России в несколько раз выше, чем в развитых странах Европы, от ОНМК – в 6 раз [14, 15].

Важнейшую роль в диагностике внутричерепных кровоизлияний играют методы нейровизуализации. Ведущим фактором, во многом определяющим исход лечения пациентов с внутричерепными гематомами, является правильное, своевременное и обоснованное определение показаний к нейрохирургическому вмешательству [9, 12]. Очевидно, что для определения тактики ведения пациентов с различными видами повреждений и заболеваний головы необходимо использование сложной современной дорогостоящей аппаратуры, доступной только на этапе оказания специализированной медицинской помощи [1, 4, 6, 7, 11, 13]. В то же время особенностью современной жизни

является высокий риск одновременного массового появления большого числа раненых и пострадавших (террористический акт, стихийное бедствие, техногенная катастрофа, военные действия), что может потребовать проведения их сортировки с целью определения очередности дальнейшей эвакуации и места лечения.

При проведении медицинской сортировки пострадавших с диагностированной ЧМТ основной задачей является выявление пациентов, нуждающихся в оказании неотложной медицинской помощи, а также первоочередной эвакуации для проведения обследования и принятия решения о выполнении срочных операций, направленных на устранение сдавления головного мозга. С этих позиций инфракрасное сканирование головы (ИСГ) может рассматриваться в качестве перспективной методики первичной ранней диагностики острой внутричерепной патологии, связанной с кровоизлиянием. По данным производителя, чувствительность ИСГ с использованием аппарата «Infrascanner Model 2000 Sensor» (IM2000S) достигает 88%, специфичность – 90,7% [3, 5, 6].

Аппарат «IM2000S» предназначен для использования на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи – от места происшествия до приёмного отделения медицинской организации – с целью раннего предварительного выявления внутричерепного кровоизлияния (гематомы), а также определения порядка и очередности медицинской эвакуации, проведения исчерпывающей диагностики, в качестве которой рассматривается спиральная компьютерная томография (СКТ) головы. Аппарат может быть востребован в работе бригад скорой медицинской помощи, травмпунктов, при проведении диагностики в лечебных учреждениях, не оснащённых современными аппаратами нейровизуализации, а также в условиях чрезвычайных ситуаций и вооруженных конфликтов.

**Цель исследования.** Изучить диагностические возможности ИСГ с использованием аппарата «IM2000S» для раннего выявления внутричерепных гематом у пациентов с ЧМТ и геморрагическими инсультами.

**Материалы и методы.** Аппарат медицинский инфракрасный диагностический «IM2000S» – переносной детектор для обнаружения внутричерепных повреждений (рис. 1), осуществляющий свою работу в ближнем инфракрасном диапазоне (БИК) с длиной волны 808 нм. Принцип работы аппарата основывается на сканировании головы пациента волнами в инфракрасном спектре БИК, которые поглощаются свёртками крови, содержащими молекулы оксигенированного гемоглобина, и последующей обработке полученных данных по коэффициенту ослабления сигнала в симметричных областях головы. По сути, работа прибора заключается в сравнении оптических свойств симметричных участков поверхности головы в целевых точках (рис. 2).

Методика ИСГ основана на том, что спектры поглощения молекул являются патогномичными для данного вещества, а интенсивность поглощения связана с содержанием поглощенного компонента в об-

лучаемом объекте [1]. Оксигенированный гемоглобин интенсивно поглощает световое излучение начиная с ультрафиолетовой области и до длины волны 600 нм с максимумом в 585 нм. В диапазоне от 600 до 1200 нм излучение глубже проникает в ткань с минимальными потерями на поглощение и рассеивание. Специфических хромофоров с высоким коэффициентом поглощения в этом диапазоне не существует [7]. Красный и ближний инфракрасные диапазоны спектра наиболее применимы для диагностирования внутричерепных гематом путем спектроскопии. К тому же данная область спектра абсолютно безвредна как для пациента, так и для оператора. На основании используемых физических принципов аппарат позволяет диагностировать внутричерепные гематомы объёмом более 3,5 см<sup>3</sup> и определять показания для СКТ.

Согласно инструкции пользователя, прибор позволяет осуществлять первичную диагностику внутричерепных повреждений. При этом он не заменяет собой рентгенографию, СКТ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и эхоэнцефалоскопию (Эхо-ЭС) [1, 6] и позволяет осуществить лишь предварительную оценку характера повреждения.

В 2017 г. в клиниках нейрохирургии и военной хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова было проведено обследование 62 пациентов в возрасте от 21 до 78 лет с различными повреждениями и заболеваниями головы (табл. 1) с применением ИСГ, ЭхоЭГ, СКТ головы. Затем детально проанализированы результаты ИСГ и выявлены основные факторы, влияющие на получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностики внутричерепных гематом.

У 3 пациентов ЧМТ носила изолированный характер, у 32 – сочетанный. У 29 пострадавших с диагностированной ЧМТ преобладало сотрясение головного мозга. В 3 наблюдениях диагностирован ушиб головного мозга с формированием контузионных очагов III типа, в 2 наблюдениях – острые внутричерепные оболочечные гематомы малого объёма, в 1 случае была выявлена эпидуральная гематома, потребовавшая хирургической эвакуации. 29 пациентов были обследованы в первые 3 ч от момента получения травмы, 3 пациента – в период от 3 до 24 ч и еще 3 пациента – позднее 24 ч.

В ближайшем послеоперационном периоде обследованы 14 пациентов, прооперированных по поводу опухолей и кист больших полушарий головного мозга, и 8 пациентов – по поводу аневризм каротидных бассейнов. Осложнения послеоперационного периода с

Таблица 1  
Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Мужчины n=33	Женщины n=29
Средний возраст, лет	41	42
Нейрохирургические операции	7	15
Острые нетравматические внутричерепные гематомы	3	2
ЧМТ	23	12





Рис. 1. Общий вид переносного контейнера с компонентами системы «IM2000S» (а) и общий вид аппарата с одноразовым светодиодом (б)



Рис. 2. Схема расположения диагностических точек для ИСГ

формированием внутричерепных гематом в данной группе отсутствовали, повторные операции по поводу внутричерепных гематом не проводились.

В группе пациентов с диагностированным ОНМК по геморрагическому типу у 3 больных отмечалось формирование parenхиматозных кровоизлияний путаменальной локализации и по одному – подкорковой и таламической локализаций. Хирургические вмешательства (эндоскопическая эвакуация гематомы, декомпрессионная трепанация черепа) выполнены 3 пациентам.

Пациентам с диагностированным ОНМК ИСГ выполняли в первые часы после госпитализации в стационар, что соответствовало 6–52 ч с момента дебюта заболевания. Прооперированным пациентам ИСГ выполняли через 17–21 ч после операции, как правило, в утренние часы следующего после вмешательства дня.

С целью подтверждения данных о наличии или отсутствии внутричерепных гематом, вызывающих смещение срединных структур головного мозга, всем пациентам выполнялось ЭхоЭС. Для проведения сравнительного анализа всем пациентам была проведена СКТ головы на аппаратах «Somatom» фирмы Siemens (Германия), Aquilion фирмы Toshiba (Япония), которая позволяет объективизировать предположение о наличии внутричерепной гематомы.

**Результаты и их обсуждение.** При обследовании трех пострадавших с изолированными ЧМТ у одного из них, по данным ИСГ, были выявлены признаки внутричерепной гематомы. При выполнении КТ у данного пострадавшего была диагностирована эпидуральная гематома в правой лобной области, совпадавшая с результатами ИСГ, свидетельствующими о наличии патологии в правой лобной области (рис. 3). В двух наблюдениях изменения по результатам ИСГ и КТ отсутствовали.

При обследовании пациентов с сочетанными ЧМТ в 21 случае внутричерепных гематом по данным ИСГ и по данным КТ головы не выявлено. В 6 наблюдениях отмечен ложноположительный результат, при этом данными КТ наличия внутричерепной гематомы не подтверждено. Выявленные ложноположительные результаты ИСГ у 2 пациентов были связаны с наличием подкожных гематом в зоне сканирования, у 4 пациентов с наличием сгустков крови и кровотечения из ран волосистой части головы в исследуемых областях.

В 3 наблюдениях определялись признаки внутричерепных гематом (по одному случаю в правой лобной, правой височной и в левой теменно-височной областях соответственно). Во всех случаях определялись гематомы малого объема (до 10 мл),

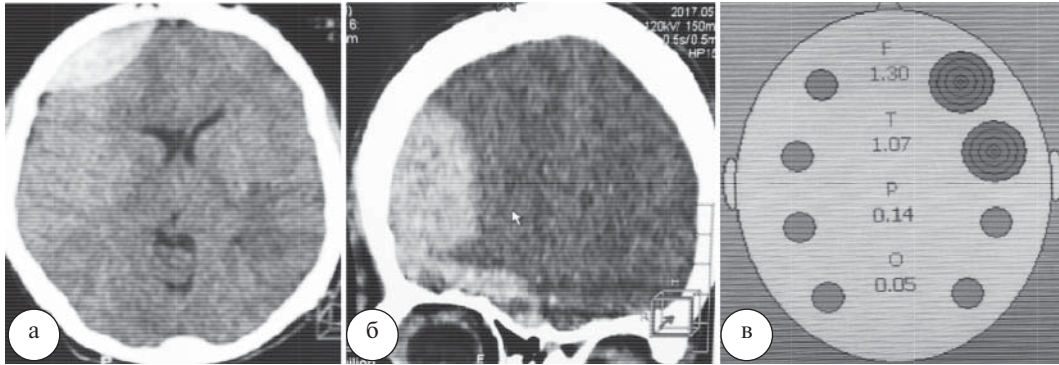


Рис. 3. Эпидуральная гематома правой лобной области, СКТ: а – сагиттальный срез; б – фронтальный срез; в – результаты ИСГ

что было подтверждено данными СКТ головы и не потребовало хирургического вмешательства.

В 2 наблюдениях с помощью ИСГ были диагностированы плащевидные субдуральные гематомы спустя 24 ч и 48 ч после получения травмы соответственно. У этих пациентов ИСГ позволило точно определить факт наличия внутричерепных гематом, а также определить границы гематом и их ориентировочную проекцию на поверхность головы. Точность сканирования подтверждалась данными СКТ головы.

Во всех случаях выявления внутричерепных гематом прибор «IM2000S» позволил правильно определить их сторону и локализацию, что является крайне важным для определения дальнейшей тактики лечения пациента.

Диагностика острых нетравматических внутричерепных гематом с помощью ИСГ осуществлялась у 5 больных с диагностированным ОНМК по геморрагическому типу. При этом наличие гематом было заподозрено в 2 случаях. В остальных случаях, в том числе при повторном исследовании, результаты диагностики соответствовали картине нормы. Положительными были результаты диагностики у пациентов с обширными (более 50 см<sup>3</sup>) паренхиматозными гематомами лобарной локализации (в лобной и теменной долях), находящимися на глубине не более 1 см от поверхности коры головного мозга. В 3 случаях у пациентов при отсутствии патологии согласно данным ИСГ по данным СКТ в 2 случаях диагностированы таламические гематомы объемом менее 15 см<sup>3</sup> и субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние у 1 пациента.

В ближайшем послеоперационном периоде после плановых оперативных вмешательств на черепе и головном мозге по поводу опухолей больших полушарий головного мозга и аневризм сосудов головного мозга были обследованы 22 пациента. У 8 пациентов по результатам ИСГ выявлялись признаки внутричерепных гематом в области хирургического вмешательства. В 14 случаях, по данным ИСГ, внутричерепных гематом не заподозрено. СКТ головы, выполненная пациентам этой группы, ни в одном случае внутричерепных гематом не выявила.

Ложноположительная диагностика послеоперационных гематом была обусловлена локальными изменениями в тканях, такими как наличие крови в мягких тканях черепа и головного мозга, присутствием в послеоперационной области гемостатических средств, использованием материалов для пластики твердой мозговой оболочки. Данный факт свидетельствует о неэффективности использования ИСГ с целью послеоперационного контроля.

По результатам анализа применения ИСГ у всех обследованных пациентов установлены следующие показатели диагностической ценности методики: чувствительность – 72,73%, специфичность – 72,55%, точность – 72,64%, положительная предсказующая ценность – 36,36%, отрицательная предсказующая ценность – 92,5%.

Таким образом, обследование пациентов с использованием ИСГ аппаратом «IM2000S» необходимо рассматривать как скрининговую методику диагностики внутричерепных гематом на всех этапах медицинской помощи для принятия решений о госпитализации в специализированный стационар. Его применение возможно при чрезвычайных ситуациях, техногенных катастрофах, локальных конфликтах с большим количеством пострадавших и позволяет ускорить сортировку раненых для определения срочности эвакуации или очередности выполнения КТ головы.

Аппарат «IM2000S» не является заменой СКТ, но позволяет выявить пациентов с подозрением на наличие внутричерепной гематомы, которых необходимо в срочном порядке доставить в нейрохирургическое отделение, где будет проведена СКТ и принята соответствующая тактика лечения.

Аппарат может быть использован для первичного обследования пациентов с диагностированной ЧМТ, а также при подозрении на развитие внутричерепного кровоизлияния. Он может являться вспомогательной методикой, дополняющей неврологический осмотр.

Основой для повышения точности ИСГ служит отсутствие подкожных гематом в исследуемых областях, отсутствие сгустков крови в зоне сканирования, а также кровотока из ран волосистой части головы.

Клинические исследования показали, что устройство диагностирует внутричерепные повреждения менее эффективно, чем стандартная СКТ, и поэтому не призвано ее заменить. Данная методика показала также ограниченные возможности в оценке послеоперационных изменений с целью раннего выявления послеоперационных осложнений.

### Выводы

1. ИСГ обладает высокой диагностической ценностью при выявлении травматических внутричерепных кровоизлияний и может применяться в ходе сортировки пострадавших при различных видах чрезвычайных ситуаций.

2. Аппарат «IM2000S» может быть использован медицинской службой Минобороны России для скрининговой диагностики внутричерепных гематом при ЧМТ. Он позволяет быстро на месте определить наличие внутричерепной гематомы и её локализацию, что позволяет сократить время до оказания специализированной нейрохирургической помощи.

3. Аппарат «IM2000S» не является заменой методик «золотого стандарта» в диагностике повреждений головы. Также его нельзя рекомендовать в качестве средства контроля в послеоперационном периоде.

### Литература

1. Серебряков, В.А. Опорный конспект лекций по курсу «Лазерные технологии в медицине» / В.А. Серебряков. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2009. – 266 с.
2. Крылов, В.В. Лекции по черепно-мозговой травме / В.В. Крылов, А.Э. Талыпов, С.А. Буров. – М.: Медицина, 2010. – 320 с.
3. Лихтерман, Л.Б. Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов / Л.Б. Лихтерман, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов. – М.: Книга ЛТД, 1993. – 209 с.
4. Михайлов, А. Перспективные образцы медицинских изделий для оказания догоспитальной помощи сотрудникам органов внутренних дел / А. Михайлов, Л. Афонькина // Поп.-проф. альманах МВД России «Профессионал». – 2016. – № 1 (129). – С. 46–48.
5. Потапов, А.А. Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / А.А. Потапов, Э.И. Гайтур. – М.: Антидор, 1998. – С. 152–165.
6. Ырысов, К.Б. Особенности диагностики и нейрохирургического лечения острых травматических внутричерепных гематом / К.Б. Ырысов, Э.А. Абдыкалыков // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2010. – № 2 (19). – С. 17–19.
7. Zimnyakov, D.A. Optical tomography of tissues / D.A. Zimnyakov, V.V. Tuchin // Quantum Electronics. – 2002. – Vol. 32 (10). – P. 849–867.
8. Gobiet, W. Frührehabilitation nach Schädel-Hirn-Trauma / W. Gobiet // Neuro Trauma. – 2009. – Vol. 128. – P. 41–50.
9. Lehmann, U. Funktionelles, neuropsychologisches und soziales Outcome polytraumatisierter Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma / U. Lehmann // Der Unfallchirurg. – 1997. – Т. 100, № 7. – Vol. 589. – P. 552–560.
10. Pöppel, E. Je älter desto besser: Überraschende Erkenntnisse aus der Hirnforschung / E. Pöppel, B. Wagner // Neuro Trauma. – 2008. – Т. 50, № 10. – P. 121–128.
11. Rickels, E. Diagnostik und Therapie von Schädel-Hirn-Traumen / E. Rickels // Der Chirurg. – 2009. – Т. 80, № 2. – P. 153.
12. Rickels, E. Schädel-Hirn-Verletzung / E. Rickels // Acta Neurochirurgie. – 2014. – Vol. 357. – P. 323–386.
13. Robertson, C.S. Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas / C.S. Robertson [et al.] // J. of Neurotrauma. – 2010. Vol. 27, № 9. – P. 1597–1604.
14. Bertuccio, P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 627–634.
15. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 1. – P. 236–245.

D.V. Svistov, V.I. Badalov, P.Yu. Shevelev, E.G. Antonov, S.A. Bannikov, S.A. Landik, D.E. Alekseev, D.V. Voitsekhovskiy, D.V. Kruglov, M.I. Spicyn, K.Yu. Marcyinishina

### Infrared scan of the head in the diagnosis of intracranial pathology

**Abstract.** The most important task of primary diagnosis in craniocerebral injuries and diseases of the head is to exclude compression of the brain by intracranial hematoma. Modern methods of diagnostics allow to solve this problem with high accuracy, however, the high cost of devices, their stationarity, the need to use high-precision methods of instrumental diagnostics as soon as possible and close to the scene are the main problem at the moment. Here are examined the possibilities, convenience and efficiency of using a portable device for infrared head scanning «Infrared Model 2000 Sensor» in the provision of medical care at advanced stages, in the absence of the necessary technical resources for the verification of intracranial hematoma. The diagnostic value of the method was tested in the clinical departments of the Military medical academy S.M. Kirov. There were 62 patients with various injuries and diseases of the head examined, who was treated at the clinic of neurosurgery and field military surgery from July to August 2017. Echoencephalography was made for all patients in addition to the infrared scanning head. The results were controlled by computed tomography of the head. The age of patients is ranged from 19 to 70 years. In 94% of cases, the infrared head scan was performed during the first day after the manifestation of the disease or injury, with 47% of cases the study was conducted for the first 3 hours, and 7% of cases in the first 3 days after the head injury. The sensitivity of diagnosis of intracranial pathology according to infrared scanning was 72,7%, specificity – 72,5%. False positive results were obtained in 27,3% of cases. The main causes of false positive results were: the presence of subcutaneous hematomas in the study areas, the presence of blood clotting in the scanning area, bleeding from the wounds of the scalp.

**Key words:** craniocerebral trauma, hemorrhagic stroke, intracranial hematoma, subarachnoid haemorrhage, infrared head scan, near-infrared range.

Контактный телефон: 8-931-262-96-83; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

А.К. Юркин

## Наиболее вероятные причины летального исхода при различных неотложных состояниях у иммунокомпрометированных больных гемобластозами, осложненными сепсисом после проведения полихимиотерапии

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

**Резюме.** Представлены вероятные причины летальных исходов при различных вариантах неотложных состояний у иммунокомпрометированных больных гемобластозами с доказанным сепсисом на фоне нейтропении после проведения полихимиотерапии. У данной категории больных выделены некоторые особенности развития инфекционных осложнений после проведения химиотерапии, к числу которых относятся сепсис, септический шок, инфекционно-токсический шок, рефрактерный сепсис. При этом среди пациентов с различными видами сепсиса достоверно ( $p < 0,01$ ) преобладали пациенты, страдающие острыми миелоидными лейкозами, осложнившимися сепсисом – в 15,19%, септическим шоком – в 13,29% и инфекционно-токсическим шоком – в 11,39% случаев, по сравнению с пациентами, страдающими лимфопролиферативными заболеваниями – в 5,91; 8,37 и 4,43% наблюдений соответственно. Определены неотложные и комбинированные состояния, которые достоверно влияют на течение и исход заболевания, позволяют определить объем и первоочередность проводимой упреждающей интенсивной терапии после проведенной полихимиотерапии в период нейтропении на фоне нарушения иммунного состояния пациентов. Так, наибольшее число умерших больных в группе с неотложными состояниями составили пациенты с такими диагнозами, как «кардиогенный шок» – 19,57% случаев, «острый инфаркт миокарда 2-го типа» – 13,04%; «острая сердечно-сосудистая недостаточность» – 13,04% наблюдений. Определены наиболее значимые предикторы постцитотоксических осложнений, определены и изучены группы больных гемобластозами, которые наиболее подвержены постцитотоксическим инфекционным и неотложным состояниям.

**Ключевые слова:** гемобластозы, лимфопролиферативные состояния, острые лейкозы, полихимиотерапия, комбинированные состояния, инфекционные осложнения, сепсис, септический шок, инфекционно-токсический шок, неотложные состояния, нейтропения, агранулоцитоз, злокачественные лимфомы.

**Введение.** В последние десятилетия достигнуты значительные результаты в комплексном лечении больных гемобластозами [3 6]. Однако смертность от возникших осложнений после проведенной полихимиотерапии остается довольно высокой и значимой, несмотря на последние достижения в области применения лекарственных средств для лечения гемобластозов. К таким довольно значимым жизнеугрожающим осложнениям относят сепсис различных видов и неотложные состояния у иммунокомпрометированных больных на фоне нейтропении и агранулоцитоза после проведения полихимиотерапии [7, 12, 20, 22, 24]. Гематологические нарушения отрицательно влияют на все системы организма, значительно увеличивая риск развития кровотечений, коагулопатий, инфекции, инфаркта, шока и других осложнений. Нарушения, связанные с системой крови, возникают на фоне каких-либо заболеваний, большинство из которых требуют немедленного обследования и лечения, а некоторые могут быть потенциально смертельными. Такие нарушения при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии могут и не быть сразу очевидными. Смертность от инфекционных

осложнений (сепсис, септический шок, рефрактерный сепсис) и неотложных состояний (острый инфаркт миокарда (ОИМ) 1-го и 2-го типов, угрожающие нарушения ритма, нейролейкоз, тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острой почечной недостаточности (ОПН) и острой печеночной недостаточности (ОПечН) и др.) у больных гемобластозами после проведения полихимиотерапии (ПХТ) и возникшей вследствие этого нейтропении (гранулоциты  $< 2 \times 10^9$ ) [2] или агранулоцитоза (гранулоциты  $< 0,5 \times 10^9$ ) [2, 5, 8, 11, 17, 18] составляет, по данным различных авторов [1, 3, 4, 7, 9, 10, 14, 15, 19, 21], от 30 до 70%.

**Цель исследования.** Оценить наиболее вероятные причины летальных исходов при различных неотложных состояниях у иммунокомпрометированных больных гемобластозами, осложненными сепсисом на фоне нейтропении после проведения ПХТ.

**Материалы и методы.** С 2013 по 2018 г. в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова обследован 361 пациент, из них 198 (54,85%) мужчин и 163 (45,15%) женщины в воз-

расте от 18 лет до 81 года. Средний возраст женщин составил  $49,8 \pm 3,3$  лет, мужчин –  $53,0 \pm 3,3$  года. Объем первичного обследования больных, страдающих лимфопрлиферативными заболеваниями (ЛПЗ) и острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), соответствовал Международным рекомендациям [27]. Всем больным выполнялись клинические и биохимические анализы крови. Инструментальное обследование включало электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, а по показаниям – компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, эхокардиографию, бронхоскопию, фиброгастроскопию, ректороманоскопию. Оценка общесоматического статуса больных проводилась по шкале Карновского в модификации Восточной кооперативной онкологической группы [25]. Идентификацию морфологического варианта злокачественных лимфом (ЗЛ) проводили при изучении биопсийного материала лимфатических узлов или других пораженных тканей в соответствии с усовершенствованной Кильской классификацией ЛПЗ [24]. Стадию заболевания определяли согласно клинической классификации, принятой в г. Анн Арбор (Соединенные Штаты Америки – США) в 1971 г. [26] и основанной на анатомических признаках наличия или отсутствия системных симптомов. При острых лейкозах использовали FAB-классификацию 1976 г., которая была принята группой экспертов Франции, США и Великобритании [14]. Данная классификация основана на морфологических исследованиях клеток крови и костного мозга, а также на цитохимических реакциях. В настоящее время дополнительно используют иммунофенотипирование и цитогенетическое исследование бластных клеток.

В зависимости от морфологической формы все больные были разделены на 2 группы. В группу больных, страдающих ЛПЗ, вошло 203 (56,23%) пациента, среди которых были 92 (45,32%) мужчины и 111 (45,15%) женщин. В группу больных, страдающих ОМЛ, вошло 158 пациентов, среди которых было 106 (67,09%) мужчин и 52 (32,91%) женщины. Средний возраст в группе больных ЛПЗ составил  $55,103 \pm 1,34$  лет, в группе больных ОМЛ –  $57,66 \pm 0,98$  лет ( $>0,05$ ).

Терапия проводилась по унифицированному протоколу для больных, страдающих ОМЛ. Клинико-гематологическая ремиссия достигнута после 1 курса индукции в 2 группах. Диагноз верифицированного (документированного) сепсиса был установлен на 7–10-е сутки от начала 2-го курса консолидации по программе «HiDAC» (цитарабин  $3000 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки – в 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни; идарубицин  $12 \text{ мг/м}^2$  1 раза в сутки – во 2-й, 4-й и 6-й дни) в период нейтропении [14] на основании критериев 3-го Международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока с использованием критериев оценки органной недостаточности (Sepsis-related Organ Failure-SOFA) [3]. Для скрининга пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса использовали критерии Quick SOFA (экспресс-qSOFA), позволяющие предполагать

наличие сепсиса по клиническим признакам без лабораторных исследований: снижение уровня сознания до 13 и менее баллов по шкале комы Глазго; снижение систолического артериального давления менее  $100 \text{ мм рт. ст.}$ ; частота дыхания 22 и более раз в мин. Дополнительно сепсис достоверно подтверждался при возникновении инфильтратов в различных областях тела и положительной прокальцитониновой пробе более  $3\text{--}4 \text{ мг/мл}$  [3]. Терапия больным, страдающим ЛПЗ, также проводилась по унифицированным протоколам – R-Chop (рутиксимаб+циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон), Veacorp (блеомицин, этапозид, доксорубицин (адриамицин), циклофосфан, онковин (винкристин), прокарбазин, преднизолон), R-Epoch (рутиксимаб+этапозид, преднизолон, винкристин, циклофосфан, доксорубицин) [14].

Математико-статистическая обработка данных проведена с помощью табличного редактора Excel и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Описание объекта исследования осуществлялось с помощью расчета средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы); определения характеристик колеблемости признаков; вычисления стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов; частотной и структурной характеристики показателей. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического  $\chi^2$ -критерия Пирсона [18].

Для проведения химиотерапии всем обследованным больным был установлен центральный венозный катетер (ЦВК). Использовались двух- и трехпросветные полиуретановые катетеры диаметром  $1,4 \text{ мм}$  фирмы «Vi-Braun» (Германия). Для постановки ЦВК применяли традиционную технику чрескожной катетеризации по Сельдингеру из традиционных точек [27]. Общая характеристика групп представлена в таблице 1.

Заметим, что такие осложнения, как сепсис, септический шок, рефрактерный сепсис, интоксикационный синдром и инфекционно-токсический шок в группах достоверно различались. У 30 пациентов ЛПЗ наблюдались В-симптомы (лихорадка, снижение массы тела, проливные ночные поты), у 25 из них имело место локальное опухолевое образование  $>5 \text{ см}$ , массивное поражение лимфатических узлов, у 83 пациентов наблюдалось вовлечение костного мозга, у 65 – поражение нелимфоидных органов.

При распределении больных гемобластозами по морфологическим типам основную часть, занимали пациенты, страдающие ЛПЗ и верифицированным диагнозом «В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» (26,04%) и «диффузная В-крупноклеточная лимфома» (14,4%). Среди больных гемобластозами, страдающими ОМЛ, больные с диагнозами M0, M1, M2, «острый промиело-

Таблица 1

Клиническая характеристика первичных больных гемобластозами, M±m

Показатель	ЛПЗ		ОМЛ		p	
	абс.	%	абс.	%		
Нет сепсиса	145	71,43	77	48,73	*	
Есть сепсис	58	28,57	81	51,27	*	
Сепсис	12	5,91	24	15,19	**	
Септический шок	17	8,37	21	13,29	**	
Рефрактерный сепсис	1	0,49	7	4,43	**	
Интоксикац. синдром	19	9,36	11	6,96	***	
Инф.токсический шок	9	4,43	18	11,39	***	
Общее количество пациентов в группах	203	56,23	158	43,77	*	
Исход (выжившие)	119	58,62%	75	47,47%	*	
Исход (смерть)	84	41,38%	83	52,53%	*	
Стадия (Ann Arbor)	I-II	54	26,6±3,99	24	15,19±3,43	*
	III-IV	149	73,4±3,38	134	84,81±3,43	*
Соматический статус ВОЗ, балл	0-1	118	58,13±3,55	85	53,8±4,41	**
	2-4	85	41,87±3,54	73	46,2±4,41	*

Примечание: \* – <0,05, \*\* – <0,01, \*\*\* – <0,001; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

моноцитарный лейкоз М4» составили 4,43; 5,82; 5,26 и 4,43% случаев соответственно (табл. 2).

В группе больных, страдающих ЛПЗ преобладали пациенты с диагнозами «В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфо-

цитов» (40,52%), «диффузная В-крупноклеточная лимфома» – (22,41%), «Фолликулярная лимфома I–III типа ЗЛ» (табл. 3).

В группе больных, страдающих ЛПЗ с индолентными ЗЛ, преобладали пациенты с диагнозами

Таблица 2

Распределение больных гемобластозами по морфологическим типам

Диагноз	Абс.	%
В-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (В-кл. ОЛЛ)	14	3,88
В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов	94	26,04
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	4	1,11
Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглоблинемия Вальденстрема	3	0,83
Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	4	1,11
Лимфома/лейкоз Беркитта/лейкемия из клеток Беркитта	9	2,49
Селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	3	0,83
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	52	14,4
Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	8	2,22
Фолликулярная лимфома	28	7,76
Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников	4	1,11
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	3	0,83
Анапластическая крупноклеточная лимфома	3	0,83
Периферическая Т-клеточная лимфома	3	0,83
ОМЛ-М0, недифференцированный ОМЛ (5%)	16	4,43
ОМЛ-М1, ОМЛ с минимальным созреванием (15%)	21	5,82
ОМЛ-М2, ОМЛ с созреванием (25%)	19	5,26
ОМЛ-М3, ОПЛ	13	3,6
ОМЛ-М3 вариант (моноцитарный ОМЛ)	9	2,49
ОМЛ-М4, миеломоноцитарный лейкоз (25%)	16	4,43
ОМЛ-М4, миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией	9	2,49
ОМЛ-М5А, моноцитарный лейкоз (5%)	7	1,94
ОМЛ-М5В, моноцитарный лейкоз с созреванием (5%)	9	2,49
ОМЛ-М6, эритролейкоз (5%)	6	1,66
ОМЛ-М-7, мегакариобластный лейкоз (10%)	4	1,11

Таблица 3

## Распределение больных, страдающих ЛПЗ, по морфологическим типам

Морфологический вариант	Абс.	%
Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	4	1,72
В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	94	40,52
Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема	3	1,29
Селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	3	1,29
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	4	1,72
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	52	22,41
Фолликулярная лимфома I–III типа	28	12,07
Анапластическая крупноклеточная лимфома	3	1,29
Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников	4	1,72
Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	8	3,45
В-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников	14	6,03
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	3	1,29
Лимфома Беркитта/лейкемия из клеток Беркитта	9	3,88
Периферическая Т-клеточная лимфома	3	1,29

«В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» (73,43%), «фолликулярная лимфома I–II типа» (15,62%), таблица 4.

В группе больных, страдающих ЛПЗ с агрессивными ЗЛ, преобладали пациенты с диагнозами «диффузная В-крупноклеточная лимфома» (50%), «В-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников» (13,46%), «лимфома Беркитта/лейкемия из клеток Беркитта» (8,65%), таблица 5.

В группе больных, страдающих ОМЛ, преобладали пациенты с диагнозами «ОМЛ-М0-недифференцированный ОМЛ» (5%) (12,4%); «М1-ОМЛ с минимальным созреванием» (15%) (16,28%);

«М2-ОМЛ с созреванием» (25%) (14,73%); «М4-ОМЛ, миеломоноцитарный лейкоз» (25%) (12,4%), а также «острый промиелоцитарный лейкоз М3» (10,08%), таблица 6.

**Результаты и их обсуждение.** После проведения ПХТ больные, страдающие гемобластозами, осложнившимися нейтропенией с сепсисом, распределились по группам следующим образом: в группе ЛПЗ без сепсиса выжившие составили 99 (48,77%), умершие с сепсисом – 38 (18,72%), без сепсиса умерли 46 (22,66%), с сепсисом выжили 20 (9,85%) человек. В группе больных, страдающих ОМЛ без сепсиса, выжившие составили 48 (30,38%), умершие с сепси-

Таблица 4

## Распределение больных, страдающих ЛПЗ с индолентными ЗЛ, по морфологическим типам

Морфологический вариант	Абс.	%
Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	4	3,13
В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	94	73,43
Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема	3	2,34
Фолликулярная лимфома I–II типа	20	15,62
Селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	3	2,34
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	4	3,13

Таблица 5

## Распределение больных, страдающих ЛПЗ с агрессивными ЗЛ, по морфологическим типам

Морфологический вариант	Абс.	%
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	52	50
Фолликулярная лимфома III типа	8	7,69
Анапластическая крупноклеточная лимфома	3	2,88
Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников	4	3,85
Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	8	7,69
В-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников	14	13,46
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	3	2,88
Лимфома Беркитта/лейкемия из клеток Беркитта	9	8,65
Периферическая Т-клеточная лимфома	3	2,88

Таблица 6

## Распределение больных, страдающих ОМЛ, по морфологическим типам

Морфологический вариант	Абс.	%
ОМЛ-М0, недифференцированный ОМЛ (5%)	16	12,4
ОМЛ-М1, ОМЛ с минимальным созреванием (15%)	21	16,28
ОМЛ-М2, ОМЛ с созреванием (25%)	19	14,73
ОМЛ-М3, ОПЛ	13	10,08
ОМЛ-М3 вариант (моноцитарный ОМЛ)	9	6,98
ОМЛ. –М4, миеломоноцитарный лейкоз (25%)	16	12,4
ОМЛ -М4, миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией	9	6,98
ОМЛ-М5А, моноцитарный лейкоз (5%)	7	5,43
ОМЛ-М5В, моноцитарный лейкоз с созреванием (5%)	9	6,98
ОМЛ-М6, эритролейкоз (5%);	6	4,65
ОМЛ М-7, мегакариобластный лейкоз (10%)	4	3,1

сом – 54 (34,18%), без сепсиса умерли 29 (18,35%), с сепсисом выжили 27 (17,09%) человек.

Наиболее значимые причины летального исхода в группе больных, страдающих ЛПЗ, составили инфекционные осложнения (сепсис) – 29 (35,37%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) – 17 (20,73%) и синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – 13 (15,85%) случаев ( $p < 0,01$ ). В группе больных, страдающих ОМЛ, инфекционные осложнения (сепсис) составили 32 (37,65%) ( $p < 0,01$ ), ОССН – 18 (21,18%) ( $p < 0,01$ ).

Среди неотложных состояний у больных, выживших без сепсиса после проведения ПХТ, достоверно больше было пациентов с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) и ТЭЛА – 26 (17,69%) и 13 (8,84%) ( $p < 0,01$ ) соответственно. Наиболее высокий процент умерших больных в группе с неотложными состояниями составили пациенты с кардиогенным шоком – 18 (19,57%) ( $p < 0,01$ ), с ОИМ 2-типа – 12 (13,04%) ( $p < 0,01$ ) и с ОССН – 12 (13,04%) человек.

Наиболее высокий процент пациентов с неотложными состояниями, умерших без сепсиса, составили пациенты с ДВС – 13 (17,33%) случаев ( $p < 0,01$ ), таблица 7.

Среди комбинированных состояний в группе больных без сепсиса с острой почечной недостаточностью (ОПН)+острой печеночной недостаточностью (ОПечН)+острой дыхательной недостаточностью (ОДН) 3 степени выжили 43 (29,25%) и умерли 13 (17,33%) человек ( $p < 0,01$ ). В группе больных с комбинированными состояниями (ОИМ 2-й тип+угрожающие нарушения ритма (АВ-блокада 3 степени, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, пароксизмальная полиморфная желудочковая тахикардия)) смертность составила 20 (21,74%) человек, что было выше, чем в других группах больных с такими же состояниями: 13 (14,13%) человек. Умершие пациенты с комбинированными состояниями, осложненными сепсисом, составили 92 (25,48%) человека, тогда как выжившие без сепсиса составили 75 (20,78%) человек.

Таблица 7

## Неотложные состояния у больных гемобластозами, осложненными сепсисом после проведения ПХТ, абс. (%)

Неотложные состояния у больных гемобластозами	Больные без сепсиса (выжили)	Больные без сепсиса (умерли)	Больные с сепсисом (выжили)	Больные с сепсисом (умерли)	p
ОИМ 1-й тип	8 (5,44)	4 (5,33)	4 (8,51)	9 (9,78)	–
ОИМ 2-й тип	17 (11,56)	9 (12)	5 (10,64)	12 (13,04)	**
Кардиогенный шок	11 (7,48)	5 (6,67)	14 (29,79)	18 (19,57)	*
ТЭЛА	13 (8,84)	7 (9,33)	5 (10,64)	9 (9,78)	*
Острый геморрагический инсульт	7 (4,76)	7 (9,33)	1 (2,13)	4 (4,35)	*
Нарушения ритма сердца (МА, ТП, АВ-блокады 1–2 ст.)	7 (4,76)	4 (5,33)	3 (6,38)	6 (6,52)	*
Угрожающие нарушения ритма сердца (ФЖ, ТЖ, АВ-блок. 3 ст.)	9 (6,12)	5 (6,67)	2 (4,26)	9 (9,78)	**
РДСВ	26 (17,69)	8 (10,67)	6 (12,77)	5 (5,43)	***
ОССН	12 (8,16)	6 (8,00)	5 (10,64)	12 (13,04)	*
Нейролейкоз	3 (2,04)	7 (9,33)	0	2 (2,17)	*
ДВС	34 (23,13)	13 (17,33)	2 (4,26)	6 (6,52)	*

**Примечание:** \* –  $< 0,05$ , \*\* –  $< 0,01$ , \*\*\* –  $< 0,001$ ; МА – мерцательная аритмия, ТП – трепетание предсердий, АВ – атриовентрикулярная блокада, ФЖ – фибрилляция желудочков, ТЖ – трепетание желудочков.



**Выводы**

1. Среди пациентов с различными видами сепсиса достоверно ( $p < 0,01$ ) преобладали пациенты, страдающие ОМЛ, осложнившимися сепсисом – 24 (15,19%), септическим шоком – 21 (13,29%) и инфекционно-токсическим шоком – 18 (11,39%) человек, по сравнению с пациентами, страдающими ЛПЗ, – 12 (5,91%), 17 (8,37%) и 9 (4,43%) случаев соответственно.

2. Наибольшее число умерших больных в группе с неотложными состояниями составили пациенты с кардиогенным шоком – 18 (19,57%) человек, с ОИМ 2-го типа – 12 (13,04%), с ОССН – 12 (13,04%) случаев.

3. В группе больных с комбинированными состояниями (ОИМ 2-й тип+угрожающие нарушения ритма (АВ-блокада 3 степени, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, пароксизмальная полиморфная желудочковая тахикардия)) смертность была достоверно выше, чем в других группах больных с комбинированными состояниями (20 (21,74%) и 13 (14,13%) случаев соответственно).

4. Наиболее значимые причины летального исхода в группе больных, страдающих ЛПЗ, составили инфекционные осложнения (сепсис) – 29 (35,37%) и ОССН – 17 (20,73%) случаев, синдром СПОН – в 13 (15,85%) наблюдениях ( $p < 0,05$ ).

5. В группе больных, страдающих ОМЛ, инфекционные осложнения (сепсис) составили 32 (37,65%) случая, ОССН – 18 (21,18%) случаев ( $p < 0,05$ ) соответственно.

6. Среди неотложных состояний у больных, выживших без сепсиса после проведения ПХТ, были РДСВ и ТЭЛА – 26 (17,69%) и 13 (8,84%) случаев соответственно.

7. При распределении больных гемобластозами по морфологическим типам основную часть составили пациенты, страдающие ЛПЗ с диагнозами «В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» (26,04%) и «диффузная В-крупноклеточная лимфома» (14,4%). Среди больных, страдающих ОМЛ, больных М0, М1, М2, острым промиелоцитарным лейкозом М4 было 4,43; 5,82; 5,26 и 4,43% соответственно, они и составили основной процент умерших от возникших неотложных состояний после проведения ПХТ на фоне сепсиса и нейтропении. У них доказанный сепсис был значимо выше, чем у пациентов с другими клиническими диагнозами.

**Литература**

- Абдулкадыров, К.М. Лечение острых лейкозов у взрослых / К.М. Абдулкадыров, С.И. Моисеев // Новости фармакотерапии. – 1997. – № 3. – С. 175–181.
- Богданов, А.Н. Изменения системы крови в клинической практике / А.Н. Богданов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2017. – 170 с.
- Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Б.Р. Гельфанд. – М.: Мед. информ. аг., 2017. – 406 с.
- Галстян, Г.М. Катетеризация легочной артерии у пациентов с заболеваниями системы крови // Г.М. Галстян [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 2013. – № 5. – С. 24–30.
- Галстян Г.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г.М. Галстян [и др.] // Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 3. – С. 231–240.
- Давыдов, М.И. Инфекции в онкологии / М.И. Давыдов. – М.: Практич. медицина, 2009. – 461 с.
- Демина, Е.А. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения / Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова // Онкогематология. – 2007. – № 2. – С. 24–30.
- Клясова, Г.А. Антимикробная терапия: сб. алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний систем крови / Г.А. Клясова // Практика. – 2012. – Т. II. – 1056 с.
- Новицкий, А.В. Клинико-иммунологические особенности и стратификация риска у больных злокачественными лимфомами: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.В. Новицкий. – СПб., 2011. – 29 с.
- Поддубная, И.В. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом / И.В. Поддубная, Е.А. Демина // Практич. онкология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 176–184.
- Птушкин, В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями / В.В. Птушкин, Н.С. Багирова // Клини. онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С. 507–528.
- Рябухина, Ю.Е. Проблема инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом / Ю.Е. Рябухина, Е.А. Демина, В.Б. Ларионова // Вестн. онкол. науч. центра АМН России. – 2008. – Т. 19, № 2. – С. 50–62.
- Савченко, В.Г. Стратегия терапии острых миелоидных лейкозов / В.Г. Савченко [и др.] // Тер. архив. – 1992. – № 7. – С. 4–17.
- Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012. – Т. 2. С. 155–245.
- Семелев, В.Н. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных острым миелоидным лейкозом и сепсисом / В.Н. Семелев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 43–46.
- Семелев, В.Н. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у больного острым миелоидным лейкозом с сепсисом / В.Н. Семелев [и др.] // Вестн. гематол. – 2016. – Т. XII, № 2. – С. 56–57.
- Шулутко, Е.М. Современные подходы к обеспечению венозного доступа для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и экстракорпоральных манипуляций с кровью / Е.М. Шулутко // Гемат. и трансфузиол. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 38–39.
- Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – 3-е изд., доп. / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.
- Юркин, А.К. Диагностика и прогнозирование инфекционных осложнений при проведении интенсивной терапии пациентам со злокачественными лимфомами в период нейтропении: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.К. Юркин. – СПб., 2013. – 24 с.
- Юркин, А.К. К вопросу о катетер-ассоциированных инфекциях крови в гематологии / А.К. Юркин, В.В. Тыренко // Сб. науч. работ врачей 442 ОВКГ МО РФ. – СПб., 2011. – С. 248–251.
- Юркин, А.К. Частота инфицирования центральных венозных катетеров у больных с лимфомами / А.К. Юркин, Т.Н. Суборова // Отеч. эпидем. в XXI веке: мат. Всеросс. науч. конф. – СПб., 2011. – С. 97–98.
- Юркин, А.К. Особенности использования центральных венозных катетеров в гематологии: учеб.-метод. пособие / В.В. Тыренко, А.В. Щеголев, А.К. Юркин. – СПб.: ВМА. – 2017. – 48 с.
- Hagiwara, M. Inhibitory effects of tetradecanoylphorbol acetate and diacylglycerol on erythropoietin production in human renal

- carcinoma cell cultures / M. Hagiwara [et al.] // Exp Cell Res. – 1987. – № 173 (1). – P. 129–36.
24. Kita, E. Mononuclear cell response in the liver of mice infected with hepatotoxic Campylobacter jejuni / E. Kita [et al.] // J. Med. Microbiol. – 1992. – № 37 (5). – P. 326–331.
25. Klastersky, J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic patients / J. Klastersky // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – Vol. 41 (Suppl D). – P. 13–24.
26. Lennert, K. Classification of malignant lymphoma / K. Lennert, A Feller. // Medizinische Klinik A, Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Germany Onkologie. – 1992. – № 25 (6). – P. 563–70.
27. Seldinger, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique / S.I. Seldinger // Acta radiol. – 1953. – № 39 (5). – P. 368–376.
28. Shiraki, M. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience / M. Shiraki [et al.] // Cancer. – 1989. – Vol. 15, № 64 (2). – P. 484–490.

A.K. Yurkin

**The most probable causes of a lethal outcome at various medical emergencies at immunokomprometirovanny patients of a gemoblastozama, complicated by sepsis after carrying out polychemotherapy**

**Abstract.** Probable causes of lethal outcomes at various options of medical emergencies at immunokomprometirovanny patients of a gemoblastozama with the proved sepsis against the background of a neutropeniya after carrying out polychemotherapy are presented. Some features of development of infectious complications after carrying out chemotherapy at patients of this category such as sepsis, septic shock, infectious and toxic shock, refractory sepsis are marked out. Moreover, among patients with various types of sepsis, patients with acute myeloid leukemia, complicated by sepsis, predominated – 15,19%, septic shock – 13,29%, and infectious-toxic shock – 11,39%; against patients suffering from lymphoproliferative diseases – 5,91, 8,37 and 4,43%, respectively. The urgent and combined states which authentically influence the current and an outcome of a disease are determined which allow to determine the volume and precedence of the carried-out anticipatory intensive therapy at patients from after the carried-out polychemotherapy in the period of a neutropeniya against the background of violation of an immune condition of patients are defined. Thus, the greatest number of deceased patients in the group with emergency conditions were patients with a diagnosis of cardiogenic shock – 19,57%, acute myocardial infarction of the 2nd type – 13,04%, and acute cardiovascular insufficiency – 13,04%. The most significant predictors of post-cytotoxic complications were identified, groups of patients who are most subject to post-cytotoxic infectious and medical emergencies are defined and studied.

**Key words:** hemoblastosis, lymphoproliferative conditions, acute leukemia, polychemotherapy, combined conditions, infectious complications, sepsis, septic shock, infectious-toxic shock, emergency conditions, neutropenia, agranulocytosis, malignant lymphomas.

Контактный телефон: +7-951-652-49-20; vmeda-nio@mil.ru

А.С. Мануилов<sup>1</sup>, А.Н. Бельских<sup>1</sup>, С.Н. Бардаков<sup>1</sup>,  
А.В. Апчел<sup>1</sup>, В.В. Тишко<sup>1</sup>, М.В. Захаров<sup>1</sup>,  
А.А. Соколов<sup>1</sup>, Т.С. Рябова<sup>1</sup>, К.Ю. Волков<sup>1</sup>,  
И.В. Кудрявцев<sup>2,3</sup>, М.К. Серебрякова<sup>2</sup>, А.С. Трулев<sup>2</sup>

## Возможности экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении ревматоидного артрита

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изложены результаты экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении ревматоидного артрита. Установлено, что процедуры экстракорпорального фотофереза в комбинации с базисной терапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома (уменьшение утренней скованности, интенсивности боли, припухания суставов). Выявлено, что включение экстракорпорального фотофереза в комплексную терапию ревматоидного артрита уменьшает гуморальный ответ (снижение иммуноглобулинов А и G, циркулирующих высокомолекулярных иммунных комплексов) и в большинстве случаев приводит к клинико-иммунологической ремиссии. Это подтверждается уменьшением жалоб на выраженность суставного синдрома и снижением клинико-лабораторной активности заболевания (значительное уменьшение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и фибриногена). Кроме того, комплексная терапия ревматоидного артрита, включающая экстракорпоральный фотоферез, оказывает положительное влияние на качество жизни больных, причем максимальное улучшение отмечается к 12 месяцу терапии. Так, у пациентов, получавших комплексную терапию, улучшились показатели физического и психологического здоровья: физического функционирования – на 45%, ролевого физического функционирования – на 52,7%, ролевого эмоционального функционирования – на 11,5%, психического здоровья – на 35%, общего здоровья – на 26%, социального функционирования – на 24,5%, жизненной активности – на 17%, а интенсивность болевого синдрома снизилась на 34,6% по сравнению с показателями до лечения. В целом комплексная терапия с применением экстракорпорального фотофереза удлиняет сроки ремиссии заболевания и может быть рекомендована больным ревматоидным артритом с недостаточным эффектом базисной терапии и непереносимостью более высоких доз цитостатических препаратов.

**Ключевые слова:** экстракорпоральный фотоферез, ревматоидный артрит, базисная терапия, суставной синдром, клинико-лабораторный индекс DAS 28срб, маркеры воспаления, качество жизни, иммуномодулирующая терапия, клеточный и гуморальный ответ, иммунная система.

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) – это мультифакториальное и генетически детерминированное заболевание соединительной ткани с иммунным механизмом повреждения периферических суставов, которое вызывает стойкую функциональную недостаточность опорно-двигательной системы и приводит к ранней потере трудоспособности [20]. РА является значимой медико-социальной проблемой XXI в., так как поражает средневозрастную группу населения преимущественно женского пола и без своевременно оказанной медицинской помощи приводит к тяжелой инвалидизации, а также требует высокочувствительного лечения и продолжительной реабилитации [4]. В последнее десятилетие прослеживается тенденция к распространенности РА среди взрослого населения в нашей стране. По данным Е.А. Галушко и Е.Л. Насонова [1], в России РА страдают от 800000 до 1000000 человек. Согласно последним статистическим данным, в 2016 г. первичная заболеваемость РА в Российской Федерации составила 33232 случая (22,7 на 100000 населения), всего зарегистрировано 302516 случаев болезни (206,4 на 100000 человек) [3].

РА относится к системным заболеваниям соединительной ткани и характеризуется нарушениями преиму-

щественно Т-клеточного звена иммунитета, а именно стимуляцией Т-лимфоцитов чужеродными антигенами к активации собственных макрофагов посредством синтеза провоспалительных цитокинов и медиаторов, запускающих аутоиммунный каскад развития и прогрессирования заболевания с формированием эрозивно-деструктивных изменений в суставах [18].

В настоящее время все современные методы лечения РА направлены для блокирования активации Т-клеточного звена иммунитета [19]. Для этого активно применяются симптом-модифицирующие (глюкокортикостероиды (ГКС)) и болезнь-модифицирующие лекарственные средства (цитостатики, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) [12]. Однако эти средства не лишены недостатков в виде побочных эффектов и осложнений. Все это способствует поиску и развитию новых высокотехнологичных способов лечения, связанных с «клеточной терапией», а именно с селективным воздействием на мононуклеарные клетки периферической крови [5].

Наше внимание привлек экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), отличающийся относительной безопасностью и высокой эффективностью при комбинации с иммуносупрессивными препаратами для лече-

ния заболеваний и синдромов с преимущественным поражением Т-клеточного звена иммунитета [2]. В настоящее время ЭКФ представляет собой низкотоксичную иммуномодулирующую терапию практически с отсутствием побочных эффектов [17]. Он состоит из сепарации лимфоцитов из периферической крови, экстракорпоральной обработки полученных мононуклеаров ультрафиолетом при активации фотосенсибилизатором и реинфузии их обратно пациенту [9].

ЭКФ снижает реактивность иммунной системы, способствуя формированию иммунологической толерантности к собственным тканям [10]. Эти эффекты способствуют иммунной целостности как клеточного, так и гуморального ответа на внешнее воздействие [23].

ЭКФ применяется в комплексном лечении различных нозологий, в механизмах патогенеза которых основная роль принадлежит Т-лимфоцитам [11]. Он также широко применяется для комплексного лечения острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» при формировании резистентности к цитостатическим препаратам [15]. В Соединенных Штатах Америки (США) ЭКФ используется для купирования отторжения трансплантата сердца, почек, легких [8, 13, 14, 21, 22].

**Цель исследования.** Изучение эффективности ЭКФ в комплексной терапии РА.

**Материалы и методы.** Обследованы 92 пациента (табл. 1) с достоверным диагнозом РА согласно критериям ACR/EULAR 2010 [6]. Критериями включения в исследование являлись достоверный диагноз РА, 2–3 степень активности заболевания, I–III рентгенологическая стадия, добровольное письменное информированное согласие пациента на проведение исследования. Критериями исключения были РА без признаков активности, IV рентгенологическая стадия заболевания, беременность и лактация. Распределение пациентов по группам проводилось методом стратификационной рандомизации. Пациенты основной группы (ОГ) получали ЭКФ в программном режиме (2 процедуры в 3 месяца на протяжении 1 года) и базисную иммуносупрессивную терапию метотрексатом (МТ) по 10–20 мг в неделю, больные контрольной группы (КГ) – только монотерапию МТ по 10–20 мг в неделю.

В основной группе 10 (23,8%) пациентов ранее получали ГКС. В контрольной группе 15 (30%) больных также ранее принимали ГКС. Клиническую эффективность ЭКФ оценивали по динамике суставного синдрома и клинико-лабораторному индексу DAS 28<sub>срб</sub> (оценка активности болезни), основанному на оценке припухлости,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА, абс. (%), Ме [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ (n=42)	КГ (n=50)	p=
Мужчины	25 (59,5)	23 (46)	0,19
Женщины	17 (40,5)	27 (54)	0,28
Возраст, лет	54,4±11,9	56,2±11,3	0,69
Длительность болезни, лет	5,5±2,5	8±7,1	0,78
Клиническая стадия: развернутая	14 (33,3)	20 (40)	0,5
поздняя	28 (66,6)	30 (60)	0,65
	3 [3; 3]	3 [2; 3]	0,06
Активность болезни: 2 степень	11 (26,2)	12 (24)	0,8
3 степень	31 (73,8)	38 (76)	0,81
	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,05
Рентгенологическое прогрессирование: II стадия	13 (30,95)	21 (42)	0,42
III стадия	29 (69,05)	33 (58)	0,55
	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,05
Наличие эрозий: эрозивный РА	29 (69,05)	37 (74)	0,6
неэрозивный РА	13 (30,95)	13 (26)	0,77
РФ: серопозитивный РА	20 (47,62)	27 (54)	0,54
серонегативный РА	22 (52,38)	23 (46)	0,68
АЦЦП: позитивный РА	35 (83,3)	43 (86)	0,72
негативный РА	7 (16,7)	7 (14)	0,95
ФНС: II степень	21 (50)	21 (42)	0,44
III степень	21 (50)	29 (58)	0,58
	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,22
Олигоартрит	13 (30,95)	16 (32)	0,9
Полиартрит	29 (69,05)	34 (68)	0,85
Системные проявления	33 (78,57)	37 (74)	0,97

**Примечание:** РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, ФНС – функциональная недостаточность суставов.

болезненности 28 суставов и уровня С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови (Европейские критерии эффективности терапии [7]). Для иммунологической оценки ЭКФ использовались показатели гуморального иммунитета: иммуноглобулины (Ig) А, М, G и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

**Методика выполнения ЭКФ.** Выделение лимфоцитов из сосудистого русла осуществляли клеточным сепаратором «Spectra Optia» фирмы «Terumo BTL» (США) по утвержденному протоколу с контролем клинического анализа крови перед выполнением процедуры лейкоцитафереза, внося в память аппарата общее содержание тромбоцитов, лейкоцитов, а также уровень гематокрита периферической крови. При помощи клеточного сепаратора обрабатывали 2–3 объема циркулирующей крови. За одну процедуру выделяли от 100 до 150 мл клеточного концентрата мононуклеаров, к которому добавляли 0,9% раствор NaCl до общего объема 250–300 мл. Приготовленную клеточную массу обрабатывали ультрафиолетовыми лучами «спектра А» при испускаемой длине волн 315–400 нм на аппарате «Masogenic G2» фирмы «Masopharma» (Франция). В качестве фотосенсибилизатора применяли раствор 8-метоксипсоралена в дозе 200 нг/кг, добавляя его к приготовленной клеточной массе, находящейся в специализированном герметичном мешке, проницаемом для ультрафиолетовых лучей, и выдерживали 15–20 мин в темном помещении. Затем обрабатывали клеточную суспензию в аппарате для фотофереза, при этом время облучения составляло от 10 до 15 мин, а общая доза экспозиции – 2 Дж/см<sup>2</sup>, после чего проводили реинфузию обработанной клеточной массы пациенту.

Для оценки эффективности терапии исследовали качество жизни (КЖ) больных РА обеих групп и сравнивали с показателями КЖ здоровых людей с помощью опросника SF-36 [16]. Проводился обязательный подсчет 8 показателей: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), жизненная активность (Ж), психическое здоровье (ПЗ), социальное функционирование (СФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ). Основные клинико-лабораторные параметры и КЖ определяли до терапии, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения, при этом контрольные точки определялись до и через 12 месяцев исследования. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программ «Statistica 10.0 for Windows». Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Полученные количественные признаки представлены в виде  $M \pm m$  (где М – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего), для неправильного распределения – медиану (Me) и интерквартильный размах [ИР]. Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа.

Сравнение совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух несвязанных групп применяли критерий Манна – Уитни.

Сравнение качественных признаков проводилось с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Достоверные различия между ОГ и КГ до лечения выявлены по количеству болезненных суставов и клинико-лабораторному индексу активности DAS 28<sub>срб</sub> (табл. 2), а также по Ig G, ЦИК и маркерам воспаления (скорости оседания эритроцитов – СОЭ и фибриногену), таблица 3.

Установлено, что процедуры ЭКФ в комбинации с базисной терапией МТ оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома у больных РА ОГ по сравнению с КГ. Также получены достоверные различия между основной и контрольной группами после применения терапии по количеству болезненных и припухших суставов, утренней скованности и интенсивности болевого синдрома по ВАШ (табл. 4).

Результаты иммунологических показателей подтверждают, что ЭКФ в сочетании с базисной терапией

Таблица 2  
Суставной синдром у больных РА до лечения,  $M \pm m$ , Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	60 [60; 120]	60 [60; 120]	0,47
Количество болезненных суставов	9 [8; 12]	12 [8; 18]	0,02
Количество припухших суставов	5 [3; 6]	4 [2; 6]	0,33
Общая оценка боли по ВАШ, мм	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,75
Активность по DAS 28 <sub>срб</sub> , балл	5,28±0,5	4,85 ±1,02	0,007

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Таблица 3  
Иммунологические показатели и маркеры воспаления у больных РА до лечения,  $M \pm m$ , Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Ig M, г/л	1,28±0,66	1,15±0,41	0,72
Ig G, г/л	13,65±3,35	20,6±6	0,00002
Ig A, г/л	2,62±0,9	3,07±1,28	0,06
ЦИК, ед.	22 [9; 32]	42 [26; 63]	0,0002
СРБ, мг/л	12,65±9,4	25,17±20,4	0,15
СОЭ, мм/ч	20,2±11,5	33,7 ±14,4	0,000008
Фибриноген г/л	3,93±1,08	5,03±1,26	0,00009

МТ значительно лучше купирует гуморальный ответ у пациентов ОГ по сравнению с КГ. Также определены достоверные различия между ОГ и КГ после применения терапии по уровню Ig G, Ig A, ЦИК, СРБ, СОЭ, фибриногену (табл. 5).

Таблица 4  
Суставной синдром у больных РА после терапии М±m, Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	30 [15; 40]	45 [45; 90]	0,00004
Количество болезненных суставов	3 [2; 4]	9 [7; 9]	0,000000
Количество припухших суставов	1 [0; 2]	2 [0; 4]	0,02
Общая оценка боли по ВАШ, мм	2 [1; 3]	5 [3; 6]	0,000000
Активность по DAS 28 <sub>срб</sub> , балл	3,7±0,56	3,86±0,81	0,45

Таблица 5  
Иммунологические показатели и маркеры воспаления у больных РА после терапии, М±m, Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Ig M, г/л	0,85±0,48	0,98±0,37	0,07
Ig G, г/л	10,32±3,6	17,5±4,6	0,000003
Ig A, г/л	1,77±0,64	2,8±1,2	0,0007
ЦИК, ед	27 [14; 35]	38 [23; 52]	0,002
СРБ, мг/л	9,7±7,4	17,3±12,4	0,36
СОЭ, мм/час	10,3±7,5	27,3±14,1	0,000000
Фибриноген, г/л	3,16±0,78	4,56±1,08	0,00006

Все значения показателей КЖ были значительно снижены у больных РА обеих групп по сравнению со здоровыми людьми. Так, у больных ОГ (до лечения) были снижены показатели как физического, так и психического здоровья: РФФ – 85%, ФФ – 72,5%, ПЗ – 69%, ОЗ – 61,5%, РЭФ – 50%, Ж – 44,6%, Б – 37,9% и СФ – 35,3% по сравнению со здоровыми людьми (рис. 1). Но после применения комплексной терапии ЭКФ и МТ у пациентов ОГ отмечается выраженное улучшение показателей физического и психологического здоровья: ФФ – 45%, РФФ – 52,7%, Б – 34,6%, ПЗ – 35%, ОЗ – 26%, СФ – 24,5%, Ж – 17%, РЭФ – 11,5% по сравнению с показателями КЖ до лечения.

У пациентов КГ (до лечения) также были снижены индексы как физического, так и психического здоровья: РФФ – 81,5%, ПЗ – 62,1%, ФФ – 70%, ОЗ – 41,5%, РЭФ – 72,7%, Ж – 32,2%, Б – 51,5% и СФ – 38,2% по сравнению со здоровыми людьми (рис. 2). При монотерапии МТ у пациентов КГ, страдающих РА, прослеживается умеренное улучшение индексов физического и психологического здоровья: РФФ – 40%, ФФ – 17,5%, Б – 15,1%, ПЗ – 38%, РЭФ – 44,5%, СФ – 23,5%, Ж – 5,4% и ОЗ – 3% по сравнению с показателями КЖ до лечения.

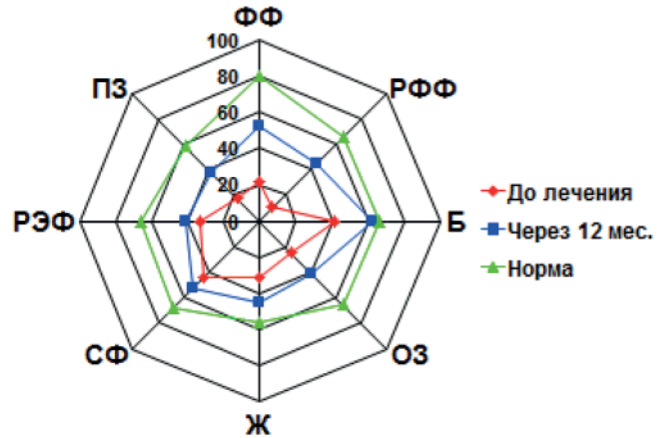


Рис. 1. Показатели КЖ у больных РА основной группы до и после комплексной терапии с применением программного ЭКФ

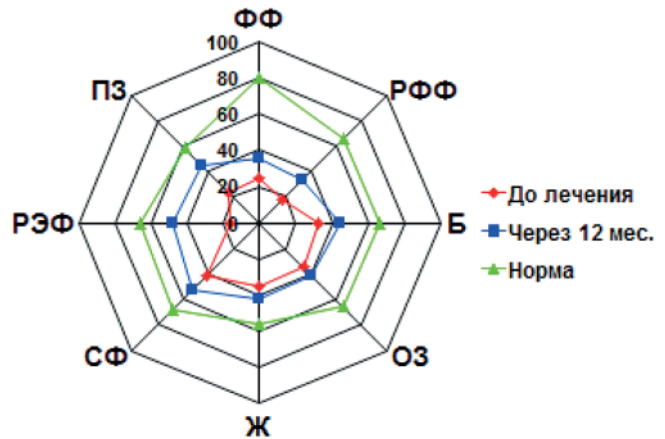


Рис. 2. Показатели КЖ у больных РА контрольной группы до и после монотерапии МТ

**Заключение.** Включение ЭКФ в комплексное лечение РА приводит к клинко-иммунологическому улучшению у большинства пациентов. Данный факт подтверждается уменьшением тяжести суставного синдрома и снижением активности по клинко-лабораторному индексу активности DAS 28<sub>срб</sub>. Также комплексное лечение с применением ЭКФ оказывает положительное влияние на КЖ больных РА, причем максимальное улучшение отмечается к концу года терапии. Следовательно, ЭКФ при программном применении оказывает выраженный терапевтический эффект, удлиняет сроки ремиссии заболевания и может быть рекомендован больным РА с недостаточным эффектом базисной терапии и непереносимостью более высоких доз цитостатических препаратов.

**Литература**

1. Галушко, Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 32–39.
2. Козлов, А.В. Роль экстракорпорального фотофереза в лечении острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Козлов. – СПб.: ПСПбГМУ, 2014. – 146 с.

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. – М., 2017. – 36 с.
4. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Терапевт. архив. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
5. Соколов, А.А. Эфферентные методы интенсивной терапии аутоиммунных и метаболических заболеваний (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Соколов. – СПб.: МАПО, 2007. – 505 с.
6. Aletaha, D. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 9. – P. 1580–1588.
7. Aletaha, D. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints / D. Aletaha, J. S. Smolen // Arthritis and Rheumatism. – 2011 – Vol. 63, № 12. – P. 3702–3711.
8. Barr, M. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group / M. Barr [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1744–1751.
9. Capuano, M. Current clinical applications of extracorporeal photochemotherapy / M. Capuano [et al.] // Therapeutic Apheresis and Dialysis – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 103–110.
10. Daniele, N. Evaluation of cell death after treatment with extracorporeal photopheresis / N. Daniele [et al.] // Transfus. Apher. – 2012. – Vol. 46. – P. 53–57.
11. Hart, J. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion / J. Hart [et al.] // Ther. Adv. Hematol. – 2013. – Vol. 4. – P. 320–334.
12. Knevel, R. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / R. Knevel [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 987–994.
13. Marques, M. Photopheresis in solid organ transplant rejection / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2006. – Vol. 21. – P. 72–77.
14. Marques, M. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2011. – Vol. 26. – P. 146–151.
15. Marshall, S. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD: can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? / S. Marshall [et al.] // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2006. – Vol. 3. – P. 302–14.
16. Matcham, F. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 123–130.
17. McKenna, K. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group / K. McKenna [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2006. – Vol. 154, № 1. – P. 7–20.
18. Schipper, L.G. Meta-analysis of a tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome / L.G. Schipper [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49. – P. 2154–2164.
19. Schipper, L.G. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry / L.G. Schipper [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2012. – Vol. 71, № 6. – P. 845–850.
20. Smolen, J.S. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 4. – P. 631–637.
21. Urbani, L. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients / L. Urbani [et al.] // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36. – P. 3068–3070.
22. Urbani, L. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers / L. Urbani [et al.] // Transplantation. – 2008. – Vol. 86. – P. 1666–1671.
23. Voss, C. Extending the horizon for cell-based immunotherapy by understanding the mechanisms of action of photopheresis / C. Voss [et al.] // Transfus. Med. Rev. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 22–32.

A.S. Manuilov, A.N. Belskih, S.N. Bardakov, A.V. Apchel, V.V. Tishko, M.V. Zakharov, A.A. Sokolov, T.S. Ryabova, K.Yu. Volkov, I.V. Kudryavtsev, M.K. Serebriakova, A.S. Trulyev

### The possibilities of extracorporeal photopheresis in the complex treatment of rheumatoid arthritis

**Abstract.** The results of extracorporeal photopheresis in the complex treatment of rheumatoid arthritis are presented. It has been established that extracorporeal photopheresis procedures in combination with methotrexate basic therapy in patients with rheumatoid arthritis have a significant effect on arresting the articular syndrome (reducing morning stiffness, pain intensity, swelling of joints). It has been revealed that the inclusion of extracorporeal photopheresis in the complex therapy of rheumatoid arthritis reduces the humoral response (reduction of immunoglobulins A and G circulating high-molecular immune complexes) and in most cases leads to clinical and immunological remission. This is confirmed by a decrease in complaints about the severity of articular syndrome and a decrease in clinical and laboratory disease activity (a significant decrease in the level of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen). In addition, complex therapy of rheumatoid arthritis, including extracorporeal photopheresis, has a positive effect on the quality of life of patients, with the maximum improvement noted by the 12th month of therapy. Thus, in patients receiving complex therapy, indicators of physical and psychological health improved: physical functioning by 45%, role-based physical functioning by 52,7%, role-based emotional functioning by 11,5%, mental health by 35%, general health by 26%, social functioning by 24,5%, vital activity by 17%, and the intensity of the pain syndrome decreased by 34,6% compared to the pre-treatment rates. In general, complex therapy using extracorporeal photopheresis lengthens the duration of remission of the disease and can be recommended for patients with rheumatoid arthritis with an insufficient effect of basic therapy and intolerance to higher doses of cytotoxic drugs.

**Key words:** extracorporeal photopheresis, rheumatoid arthritis, basic therapy, articular syndrome, clinical laboratory index DAS 28crb, inflammatory markers, quality of life, immunomodulating therapy, cellular and humoral response, immune system.

Контактный телефон: 8-911-713-85-00; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

А.Б. Сингаевский, А.Л. Луговой, Е.А. Ярцева,  
Ю.В. Гребцов, И.А. Агишев

## Технические и тактические особенности применения санационных релапароскопий в лечении перитонита

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

**Резюме.** Проведен анализ результатов обследования и лечения 280 больных с различными формами перитонита, пролеченных с использованием эндовидеохирургических методик в период с 2009 по 2016 г. У 50 пациентов, составивших основную группу, выполнялись санационные релапароскопии. В группу сравнения вошли 15 выживших пациентов, пролеченных за период 2015–2016 г., после выполнения одной или нескольких релапаротомий. Описаны наиболее оптимальные технические приемы санации брюшной полости эндовидеохирургическим способом. Определены основные показания к выполнению релапароскопии «по требованию» и «по программе» на основе клинической картины, интраоперационных данных, лейкоцитарного индекса интоксикации, показателей индекса брюшной полости и Мангеймского индекса перитонита. Установлены основные критерии прекращения релапароскопий в программируемом режиме. Отмечено, что необходимо стремиться использовать эндовидеохирургические методики (при отсутствии абсолютных противопоказаний). Полученные данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев возможно избежать лапаротомии, что особенно важно для больных, у которых выполнение релапароскопии «по программе» имеет диагностический характер и необходимо для контроля над состоянием брюшной полости с учетом запущенного патологического процесса, выявленного при первичной операции. Также было показано, что использование повторных эндовидеохирургических вмешательств как «по требованию», так и «по программе» позволяет снизить число послеоперационных осложнений и сроки пребывания в стационаре.

**Ключевые слова:** перитонит, эндовидеохирургия, санационная релапароскопия, релапароскопия «по программе», релапароскопия «по требованию», диагностическая лапароскопия, индекс брюшной полости, лейкоцитарный индекс интоксикации, Мангеймский индекс перитонита, воспалительный экссудат.

**Введение.** В последние годы наблюдается повышенный интерес к использованию эндовидеохирургии в комплексном лечении различных форм перитонита [6, 17, 19]. В настоящее время эндовидеохирургические методики стали широко применяться не только при первичной операции по поводу перитонита, но и для повторных санаций брюшной полости [5–7, 8, 12, 14, 16]. Тем не менее вопрос о применении эндовидеохирургических вмешательств в послеоперационном периоде продолжает оставаться актуальным [5].

**Цель.** Разработать оптимальные технические приемы санации брюшной полости и определить основные показания для выполнения релапароскопии «по требованию» и «по программе» при различных формах перитонита.

**Материалы и методы.** Основу работы составили результаты лечения 280 больных с различными формами перитонита, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» и «Городская Елизаветинская больница» в период с 2009 по 2016 г. Среди больных мужчин было 172 (61,4%), женщин – 108 (38,6%). Средний возраст больных – 49,9±20,5 лет. Источниками перитонита являлись деструктивный аппендицит (97 (34,6%) наблюдений), перфоративная гастродуоденальная язва (69 (24,6%) наблюдений), деструктивный панкреатит (46 (16,4%) наблюдений), деструктивный холецистит

(54 (19,3%) наблюдений), послеоперационный желчный перитонит (14 (5%) наблюдений). Во всех указанных случаях оперативное лечение начиналось с выполнения диагностической лапароскопии. Противопоказаниями к использованию эндовидеохирургического вмешательства являлся определенный до операции уровень внутрибрюшного давления более 18 мм рт. ст., а также подозрение на каловый перитонит. Конверсия доступа на срединную лапаротомию проведена в 35 (12,5%) случаях. Местные формы перитонита диагностированы у 80 (28,6%) больных, распространенный перитонит отмечен в 200 (71,4%) наблюдениях. Санационные релапароскопии были выполнены 50 (17,9%) больным, в том числе релапароскопия «по требованию» – в 35 наблюдениях, «по программе» – в 15 наблюдениях.

Группа сравнения была представлена 15 пациентами, которым была выполнена одна или более релапаротомия (мужчин было 10, женщин – 5). В состав группы сравнения вошли только выжившие пациенты, пролеченные за период 2015–2016 гг., сопоставимые по нозологии, возрасту, исходной степени тяжести перитонита, уровню внутрибрюшного давления перед первичной операцией. Средний возраст пациентов составил 46,5±13,6 лет.

Данные об использовании санационных релапароскопий и релапаротомий при различных формах перитонита представлены в таблице 1.



Таблица 1

**Санационные релапароскопии и релапаротомии при различных формах перитонита, n**

Источник перитонита	Основная группа	Группа сравнения
Деструктивный аппендицит	22	4
Деструктивный панкреатит	5	3
Деструктивный холецистит	9	2
Послеоперационный желчный перитонит	14	0
Перфоративная гастродуоденальная язва	0	6

Определение показаний к проведению релапароскопии основывалось на сочетанной оценке клинической картины, использовании инструментальных методик диагностики, величины индекса брюшной полости (ИБП) [10, 13], лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и Мангеймского индекса перитонита (МИП) [3, 10, 12, 13].

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что различий в технике выполнения релапароскопии «по требованию» и «по программе» нет. Первый этап вмешательства включал в себя обзорную ревизию брюшной полости с целью диагностики послеоперационного перитонита, а также оценки степени его распространенности. Он выполнялся в горизонтальном положении больного, что значительно снижало вероятность распространения воспалительного экссудата на интактные зоны. Оптический троакар, как и при первой операции, устанавливали над пупком. С учетом повторного характера оперативного вмешательства для снижения риска повреждения внутренних органов использовались следующие методики доступа и формирования карбоксиперитонеума:

- мирилапаротомия по Хассену [2, 4, 7, 9, 12, 14, 20];
- пальцевая ревизия в дефекте апоневроза, сформированном после первичной операции (для снижения риска эвентрации в послеоперационном периоде дефект в апоневрозе ушивался после каждого выполнения релапароскопии) [1–4, 20];
- подача углекислого газа в брюшную полость через дренаж, оставленный при первичной операции [2, 4, 7, 9].

На данном этапе оценивались следующие показатели:

- наличие и степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости;
- степень нарушения перистальтики кишечника;
- наличие и локализация воспалительного экссудата в брюшной полости, его характер, функционирование дренажей;
- возможность проведения санационного вмешательства.

После этапа обзорной ревизии устанавливали дополнительные рабочие троакары для проведения детальной ревизии и выполнения санации брюшной полости. При наличии в брюшной полости вос-

палительного экссудата с фибриновыми сгустками обязательным условием было использование 10 мм электроотсоса для удобства санационных мероприятий. Точки постановки рабочих троакаров зависели от локализации воспалительного экссудата в двух и более областях брюшной полости, выполнялась поэтапная санация, что достигалось изменением положения больного на операционном столе для предотвращения распространения воспалительного экссудата на интактные зоны. Вначале производилась санация верхних отделов брюшной полости. В данном случае применялось положение Фовлера с небольшим наклоном операционного стола на правую сторону – при локализации выпота в правом боковом канале; на левую сторону – при наличии выпота в левом боковом канале; в положении Тренделенбурга с небольшим наклоном на правую сторону – при локализации выпота в подпеченочном пространстве. При распространенном перитоните применялась методика «полоскания» кишечных петель в растворе антисептика, что заметно повышало эффективность санации. При наличии пареза кишечника с расширением его петель не более 4 см, но отсутствием показаний для назогастроинтестинальной интубации применялись методики для увеличения оптического объема в брюшной полости и тем самым улучшения визуализации: применение ретракторов, методики наклона пациента на противоположную от зоны исследования сторону [1, 2, 9, 11, 15, 17–20].

Релапароскопия «по программе» в группах выполнялась в 1–2 сутки после первичной операции. Распределение больных с программируемыми оперативными вмешательствами в группах представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение пациентов в соответствии с программируемым оперативным вмешательством, n**

Источник перитонита	Релапароскопия «по программе»	Релапаротомия «по программе»
Деструктивный аппендицит	10	2
Деструктивный панкреатит	1	–
Деструктивный холецистит	4	1
Перфоративная гастродуоденальная язва	–	2

Сроки выполнения релапароскопии «по требованию» отличались в зависимости от источника перитонита. Так, при деструктивном аппендиците, осложненном перитонитом, релапароскопия «по требованию» была выполнена в 12 наблюдениях через 2–3 суток от момента первичной операции; при деструктивном панкреатите, осложненным перитонитом, – у 4 больных в сроки 4–6 суток с момента первичной операции; при деструктивном холецистите, осложненным перитонитом, – у 5 больных (у 3 больных – на 3-и сутки, у 2 больных – на 7-е сутки с момента первичной операции); при послеоперационном желчном перито-

ните – у 14 больных (у 5 больных – через 2 суток, у 3 больных – через 3 суток, у 5 больных – через 5 суток, у 1-го больного – через 6 суток с момента первичной операции).

В группе сравнения релапаротомия «по требованию» была выполнена 10 больным: при перитоните, обусловленном перфоративной гастродуоденальной язвой, – у 4 больных на 3-и сутки с момента первичной операции; при деструктивном панкреатите – у 3 больных (у 1 больного релапаротомия «по требованию» была выполнена на 13-е и 22-е сутки; у 1 больного – на 10-е и 22-е сутки; еще у 1 больного – на 7-е сутки с момента первичной операции); при деструктивном аппендиците – у 2 больных на 3-и сутки с момента первичной операции; при деструктивном холецистите – у 1 больного на 3-и сутки с момента первичной операции.

Для оценки исходной степени тяжести перитонита использовали МИП (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение больных по степени тяжести перитонита на основании МИП при эндовидеохирургических вмешательствах**

Показатель	Степень тяжести					
	I		II		III	
	п	балл	п	балл	п	балл
Деструктивный аппендицит	12	15,7±3,9	7	24,3±2,1	3	33,7±3,1
Деструктивный панкреатит	4	12,8±2,6	1	27,0	–	–
Деструктивный холецистит	–	–	9	25,1±2,6	–	–
Послеоперационный желчный перитонит	7	18,6±2,4	3	21,7±0,6	4	27,3±0,5

Из таблицы 3 видно, что у больных, которым потребовалось выполнение повторных эндовидеохирургических вмешательств, имелись явные различия по исходной степени тяжести перитонита. Следовательно, использовать МИП для определения показаний к выполнению релапароскопии как «по требованию», так и «по программе» было нецелесообразно. При этом вне зависимости от степени МИП эндовидеохирургическая санация брюшной полости была возможна. Полученные результаты несколько отличаются от данных литературы, где при наличии МИП > 10 баллов эндовидеохирургическое вмешательство считается возможным лишь для верификации перитонита и оценки степени его распространенности. В качестве самостоятельного вида операции при распространенном перитоните эндовидеохирургическое вмешательство оправдано лишь при абсолютной уверенности в полноценности санации брюшной полости [4].

Основными показаниями для выполнения релапароскопии «по программе» выступали следующие критерии или их сочетание:

- наличие запущенного патологического процесса, выявленного при первичной операции;
- ИБП при первичной операции более 12 баллов;
- отрицательная динамика показателей ЛИИ перед первой операцией, перед выполнением релапароскопии «по программе».

Степень и характер поражения органов брюшной полости у больных, которым потребовалась релапароскопия «по программе», оценивались согласно ИБП. В основу были взяты показатели, применимые к релапаротомии «по программе»: ИБП менее 10 баллов – показание к прекращению программируемых оперативных вмешательств; ИБП 10–13 баллов (так называемая «слепая зона») – необходимость программируемых оперативных вмешательств сомнительна и решается индивидуально в каждом конкретном случае; ИБП более 13 баллов – показание к повторному оперативному вмешательству; ИБП более 23 баллов предполагает возможный неблагоприятный исход программируемых оперативных вмешательств, но не имеет альтернативы [2]. Было выявлено, что среднее значение ИБП, установленного в ходе первичной операции, составило 12±1 баллов, что являлось относительным показанием для выполнения повторного эндовидеохирургического вмешательства в программируемом режиме. В 1 наблюдении (у больного с деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом) ИБП равнялся 14 баллам, что уже являлось абсолютным показанием для выполнения релапароскопии «по программе».

Интраоперационные данные, выявленные в ходе выполнения релапароскопии «по программе», были представлены скоплением в брюшной полости небольшого количества гнойного выпота (7 больных), серозного выпота (1 больной); нефункционирующие дренажи выявлены у 2 больных. У 5 больных релапароскопия «по программе» имела исключительно диагностический характер, несмотря на интраоперационные данные, полученные при первой операции, исходные значения ИБП и отрицательную динамику показателей ЛИИ. Во время выполнения релапароскопии «по программе» было выявлено снижение ИБП до 8±2 балла. Таким образом, значения ИБП менее 10 баллов во время выполнения релапароскопии «по программе» могут являться одним из критериев прекращения релапароскопий «по программе».

Для оценки определения показаний к выполнению релапароскопии «по программе» использовали показатели ЛИИ. В норме ЛИИ составляет 1,08±0,45 у.е. При выполнении релапароскопии «по программе» оценивались показатели динамики ЛИИ перед первичным эндовидеохирургическим вмешательством, перед выполнением релапароскопии и через сутки после нее. Выявлено, что ЛИИ перед первой операцией составил 4±3,1 у.е. Показатель ЛИИ перед выполнением релапароскопии «по программе» составил 2,4±0,5 у.е. (p>0,05 по сравнению с первой операцией), что свидетельствует о сохранении воспалительных изменений в брюшной полости и может

являться одним из показаний для выполнения повторного эндовидеохирургического вмешательства в программируемом режиме. Величина ЛИИ через 1 сутки после выполнения релапароскопии «по программе» в среднем была равной  $1,5 \pm 0,2$  у.е. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о стихании воспалительных изменений в брюшной полости и явилось основанием для решения вопроса о дальнейшем прекращении повторных эндовидеохирургических вмешательств в программируемом режиме.

Установлено, что основными критериями для прекращения дальнейшего выполнения релапароскопий «по программе» являются:

- совокупность интраоперационных данных, полученных в ходе релапароскопии «по программе», таких как содержание серозного экссудата в брюшной полости не более 50 мл, отсутствие наложений фибрина и снижение гиперемии на париетальной и висцеральной брюшине, отсутствие пареза кишечника (с расширением его петель более 4 см), ИБП  $< 10$  баллов, снижение показателей ЛИИ до нормальных значений.

Для выполнения релапароскопии «по требованию» установлены следующие показания:

- появление лихорадки и нарастание интоксикации в послеоперационном периоде;
- нарастание показателей ЛИИ;
- неразрешающийся парез кишечника; появление симптомов раздражения брюшины;
- появление патологического отделяемого по контрольному дренажу из брюшной полости;
- появление признаков жидкостных скоплений в различных отделах брюшной полости при проведении ультразвукового исследования.

Исходные значения ИБП для оценки показаний к выполнению релапароскопии «по требованию» нами не использовались ввиду наличия в данной группе больных, у которых признаки послеоперационного перитонита появились после плановых оперативных вмешательств и патологий, не осложненных перитонитом. Средние значения ИБП при выполнении релапароскопии «по требованию» составили  $12 \pm 1$  балл. Полученные значения ИБП в ходе выполнения релапароскопии «по требованию» могут служить лишь ориентиром для дальнейшей тактики лечения больных данной группы. Показатели ЛИИ перед выполнением релапароскопии «по требованию» составили  $3,2 \pm 2,2$  у. е., а через 1 сутки после ее выполнения наблюдалось снижение ЛИИ с тенденцией к нормализации ( $1,2 \pm 0,5$  у. е.;  $p < 0,05$ ). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о стихании воспалительных изменений в брюшной полости и могут являться основанием для решения вопроса о прекращении повторных эндовидеохирургических вмешательств в программируемом режиме.

В группе сравнения основным показанием для выполнения релапаротомии «по программе» являлся запущенный патологический процесс, выявленный при первичной операции. Основными показаниями для выполнения релапаротомии «по требованию»

являлись ранняя спаечная кишечная непроходимость – у 6 больных; послеоперационный перитонит – у 4 больных.

Частота осложнений после эндовидеохирургического вмешательства и выполнения лапаротомии у пациентов, которым потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства была различной. Так, после лапаротомии осложнения наблюдались достоверно чаще (табл. 4).

Таблица 4

**Частота осложнений после выполнения лапароскопии и лапаротомии, абс. (%)**

Осложнения	Частота осложнений		p<
	после лапароскопии, n=50	после лапаротомии, n=15	
Нагноение операционной раны	2 (4)	4 (26,7)	0,05
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	0	6 (40)	0,05
Межкишечный абсцесс	1 (2)	2 (13,3)	0,05

Длительность пребывания в стационаре больных после выполнения релапароскопии составила  $13,9 \pm 7,6$  дней, после релапаротомии –  $20,7 \pm 8,1$  ( $p < 0,05$ ) дней.

Таким образом, при отсутствии абсолютных противопоказаний для выполнения повторных оперативных вмешательств необходимо стремиться использовать эндовидеохирургические методики. Это в ряде случаев позволяет избежать лапаротомии, что особенно важно для больных, у которых выполнение релапароскопии «по программе» имеет в основном диагностическое значение для контроля состояния и динамики изменений в брюшной полости с учетом запущенного патологического процесса, выявленного в ходе первичной операции. Кроме того, очевидными преимуществами повторных эндовидеохирургических вмешательств, по сравнению с релапаротомиями, являются уменьшение числа послеоперационных осложнений и снижение длительности пребывания в стационаре.

#### Литература

1. Галлямова, С.В. Осложнения при выполнении сложных эндохирургических вмешательств: состояние проблемы / С.В. Галлямова, В.Г. Ширинский, Э.А. Галлямов // Эндоскоп. хир. – 2008. – № 1. – С. 34–36.
2. Генко, В.Л. Эндоскопические технологии – метод профилактики осложнений / В.Л. Генко // Эндоскоп. хир. – 2008. – № 3. – С. 13–15.
3. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: руководство для врачей / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. – СПб.: Питер, 2003. – 588 с.
4. Зубарев, П.Н. Способы завершения операций при перитоните / П.Н. Зубарев, Н.П. Врублевский, В.И. Данилин // Вестн. хир. – 2008. – № 6. – С. 110–113.
5. Климович, И.Н. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / И.Н. Климович и др. // Вестн. хир. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 113–116.

6. Костюченко, К.В. Принципы определения хирургической тактики лечения распространенного перитонита / К.В. Костюченко, В.В. Рыбачков // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 9–13.
7. Ларичев, А.Б. Видеолапароскопические технологии в этапной санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / А.Б. Ларичев, В.В. Рыбачков // Хирургия. – 2015. – № 2. – С. 44–49.
8. Лебедев, А.Г. Оперативная тактика при хирургическом лечении перитонита / В.В. Лебедев и др. // Акт. вопр. хир.: тез. VI съезда хирургов Юга России с междунар. участием, посвящ. 70-летию Научн. хир. общества и 25-летию Ассоц. врачей хир. профиля на Кавказских минеральных водах. – Пятигорск: РИА-КМВ, 2016. – С. 215–216.
9. Лучкин, А.Н. Эндовидеохирургические технологии в диагностике и лечении перитонита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Н. Лучкин. – СПб., 2006. – 32 с.
10. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – М.: Триада-Х, 2004. – 640 с.
11. Савельев, В.С. Выбор лечебной тактики при распространенном перитоните / В.С. Савельев и др. // Анналы хирургии. – 1998. – № 6. – С. 32–36.
12. Савельев, В.С. Программируемая релапаротомия в лечении распространенного перитонита / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Г.В. Подачин // Анналы хирургии. – 2004. – № 2. – С. 42–48.
13. Савельев, В.С. Хирургические болезни / В.С. Савельев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 400 с.
14. Суковатых, Б.С. Показания, противопоказания и технология видеоэндоскопических санаций брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / Ю.Ю. Блинков, П.А. Иванов // Эндоскоп. хир. – 2011. – № 5. – С. 3–8.
15. Шаповальянц, С.Г. Применение видеолапароскопических вмешательств в лечении распространенного перитонита (методика и результаты) / С.Г. Шаповальянц и др. // Эндоскоп. хир. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 3–14.
16. Шугаев, А.И. Патогенетические аспекты распространённого перитонита, определяющие лечебную тактику / А.Л. Луговой, Ю.В. Гребцов, Е.А. Ярцева // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 18–23.
17. Ates, M. The Efficacy of Laparoscopic Surgery in Patients with Peritonitis / M. Ates [et al.] // Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 453–456.
18. Dunne, N. Establishing pneumoperitoneum: Verres or Hasson? The debate continues / N. Dunne [et al.] // Ann. R. Coll. Surg. – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 22–24.
19. Mandala, V. The Role of Laparoscopy in Emergency Abdominal Surgery / V. Mandala // Springer – Verlag Italia. – 2012. – Vol. 207. – P. 203.
20. Ruttinger, D. Clinical science Acute prognosis of critically ill patients with secondary peritonitis: the impact of the number of surgical revisions, and of the duration of surgical therapy / D. Ruttinger [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 204, № 1. – P. 28–36.

A.B. Singayevsky, A.L. Lugovoy, E.A. Yartseva, Yu.V. Grebtsov, I.A. Agishev

### Technical and tactical features of the use of sanation relaparoscopy in the treatment of peritonitis

**Abstract.** The analysis of the results of the examination and treatment of 280 patients with various forms of peritonitis treated with the use of endovideosurgical techniques in the period from 2009 to 2016 was carried out. Of these, 50 patients required the implementation of sanation relaparoscopy, which constituted the main group. The comparison group included 15 surviving patients after performing one or more relaparotomies treated for the period 2015–2016. The most optimal techniques for the sanation of the abdominal cavity by endovideosurgical method are described. The main indications for the implementation of relaparoscopy «on demand» and «according to the program» were determined on the basis of the clinical picture, intraoperative data, leukocyte intoxication index, abdominal index and Mannheim peritonitis index. The main criteria for termination of relaparoscopy in programmable mode are established. The study revealed that it is necessary to strive to use endovideosurgical techniques (in the absence of absolute contraindications). The materials obtained in a number of cases allow to avoid laparotomy, which is especially important for patients who perform relaparoscopy «according to the program» has a diagnostic nature and is necessary to control the condition of the abdominal cavity, taking into account the running pathological process revealed during the primary operation. It was also found that the use of repeated endovideosurgical interventions both «on demand» and «according to the program» can reduce the number of postoperative complications and the length of hospital stay.

**Key words:** peritonitis, endovideosurgery, diagnostic laparoscopy, sanation relaparoscopy, relaparoscopy «according to the program», relaparoscopy «on demand», abdominal index, leukocyte intoxication index, Mannheim peritonitis index, inflammatory exudate.

Контактный телефон: +7-981-733-85-83; e-mail: kobernyakova@yandex.ru

Э.Э. Топузов<sup>1</sup>, К.С. Абдухалимов<sup>2</sup>, М.А. Абдулаев<sup>1</sup>,  
А.М. Авдеев<sup>2</sup>, В.А. Шекилиев<sup>2</sup>

## Значение лапароскопии в диагностике и лечении кишечной непроходимости различной этиологии

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Городская Александровская больница, Санкт-Петербург

**Резюме.** Обосновывается значение лапароскопии в диагностике и лечении кишечной непроходимости различной этиологии. Показано, что в комплексе диагностических мероприятий при отсутствии абдоминального компартмент-синдрома, выраженного спаечного процесса в брюшной полости, высокого операционно-анестезиологического риска IV и более классов по шкале Американской ассоциации анестезиологов лапароскопия является наиболее информативной в диагностике некоторых видов острой кишечной непроходимости по сравнению с ультразвуковым исследованием и рентгенологической методикой. Возможность лапароскопического устранения острой спаечной, обтурационной тонкокишечной непроходимости (фитобезоар, желчный камень), странгуляционной кишечной непроходимости (инвагинация, заворот тонкой, сигмовидной кишки) при отсутствии оговоренных противопоказаний зависит от давности появления клинической симптоматики илеуса, выраженности спаечного процесса в брюшной полости. Установлено, что успешно выполненное без конверсии мини-инвазивное эндовидеохирургическое вмешательство опосредованно снижает количество послеоперационных осложнений и летальность и сокращает сроки пребывания больного в стационаре. Выявлено, что комплексный дифференцированный подход (разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм), основанный на применении малоинвазивных эндовидеохирургических способов в ранней диагностике и хирургическом лечении различных форм илеуса, в том числе при двухэтапном хирургическом лечении за период одной госпитализации больных, страдающих раком левой половины ободочной кишки, осложненным нарушением кишечной проходимости, способствует значительному снижению числа послеоперационных осложнений и летальности, обеспечивает раннюю медицинскую и социальную реабилитацию этой категории больных.

**Ключевые слова:** лапароскопия, острая кишечная непроходимость, хирургическое лечение, мини-инвазивная хирургия, традиционный хирургический способ, двухэтапная операция, рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование, интраабдоминальная гипертензия.

**Введение.** Острая кишечная непроходимость (ОКН) наблюдается в 2–3% случаев от всех хирургических заболеваний, а среди urgentных абдоминальных патологий встречается в 9,4% случаях [7, 9]. ОКН составляет около 60% от всех форм механической кишечной непроходимости [4, 12]. По данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова [2], заболеваемость раком ободочной кишки в нашей стране составляет 13,7 на 100 тысяч населения. Послеоперационная летальность при этих патологиях колеблется от 20 до 40% [8].

Одной из наиболее информативных и доступных традиционных методик инструментальной диагностики острой кишечной непроходимости является рентгенологическое исследование. А.В. Меньков, С.В. Гаврилов [6] считают, что общепринятые рентген-признаки ОКН чаще всего отмечаются на поздних стадиях развития заболевания.

Новые перспективы в экспресс-диагностике ОКН открывает лапароскопия. Описанные в литературе исследования показывают эффективность лапароскопии как диагностической методики при ОКН, которая составляет 60–100% [17–22]. В.А. Кашенко и др. [3] считают, что при выборе тактики опера-

тивного лечения толстокишечной непроходимости опухолевого генеза следует учитывать локализацию опухоли и тяжесть состояния пациента. Внедрение лапароскопической хирургии позволяет оптимизировать тактику ведения больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью с локализацией опухоли в левой половине ободочной кишки [10]. Традиционный способ хирургического пособия при раке левой половины ободочной кишки, осложненном ОКН, предусматривает (при резектабельной опухоли) выполнение обструктивной резекции ободочной кишки (операция Гартмана или по типу Гартмана) с последующим восстановлением ее непрерывности в среднем через 6 месяцев (двухэтапная операция за две госпитализации) [1, 5, 11, 16]. Однозначного суждения о преимуществах и недостатках указанных способов хирургического лечения ОКН в литературных источниках мы не встретили.

**Цель исследования.** Улучшить результаты диагностики и хирургического лечения больных, страдающих ОКН различного генеза, путем внедрения современных-311 пациентов в рамках ретроспективного и проспективного анализа: 153 (49,2%) больных,

прооперированы с использованием лапароскопии с диагностической и лечебной целью (основная группа (ОГ)) и 158 (50,8%) больных – пациенты, прооперированные «открытым» способом (группа клинического сравнения (ГКС)), таблица 1.

Таблица 1

**Распределение больных по форме кишечной непроходимости**

Форма непроходимости	ОГ		ГКС	
	п	%	п	%
Спаечная	80	52,3	82	51,9
Обтурационная толстокишечная:				
– левый фланк	37	24,3	40	25,3
– правый фланк	13	8,5	10	6,4
Обтурационная тонкокишечная:				
– фитобезоар	4	2,5	4	2,5
– ЖКБ	3	1,9	3	1,9
Инвагинация	2	1,3	4	2,5
Заворот тонкой кишки	5	3,4	7	4,4
Заворот сигмовидной кишки	8	5,2	8	5,1
ОКН, вызванная дивертикулом Меккеля	1	0,6	0	0

**Примечание:** ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 89 лет. Средний возраст в ОГ составил 57,2±1,3 года, в ГКС – 56,8±1,2 года. В ОГ было 93 женщины и 60 мужчин. В ГКС женщин было 93, мужчин – 65. Из исследования исключены пациенты на поздних стадиях кишечной непроходимости с абдоминальным компартмент-синдромом, с непроходимостью в грыжевом мешке, операционно-анестезиологическим риском IV и более классов по American association of anesthesiologists (ASA), во II–III триместре беременности.

Основными критериями включения явились соответствие пациентов по полу, возрасту, характеру сопутствующих заболеваний, степени тяжести по Simplified acute physiology score (SAPS), II уровню внутрибрюшного давления, давности начала клинической симптоматики ОКН и срокам начала оперативного вмешательства с момента госпитализации.

При обследовании больных соблюдались стандарты диагностических мероприятий согласно клиническим рекомендациям «Российского общества хирургов» [13, 14], применяемым при подозрении на ургентную хирургическую патологию органов брюшной полости.

Основными жалобами были: болевой синдром у 295 (94,8%) больных, задержка стула и газов более 3 суток – у 94 (30,2%) пациентов, тошнота – у 274 (88,1%) пациентов, рвота – у 93 (37,9%) больных.

Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости проведена 310 (99,7%) больным. Одной больной рентгенологическое исследование не применялось в связи с беременностью. У 247 (79,6%) пациентов выявлены рентгенологические признаки ОКН. В 94

(30,3%) случаях в связи с сомнительными клинорентгенологическими данными больным выполнен пассаж бария по кишечнику.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнено всем пациентам. УЗ-признаки ОКН (маятникообразное движение химуса в просвете кишки, раздутые петли кишечника, новообразования брюшной полости и подозрение на метастатическое поражение внутренних органов, свободная жидкость) выявлены у 219 (70,4%) больных. Фиброколоноскопия и мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости применены в основном на втором этапе хирургического лечения при раковом поражении левого фланка ободочной кишки в целях уточнения морфологии опухоли, распространенности процесса.

Оценка различий величин средних значений двух выборок, которые распределены по нормальному закону, проведена по критерию Стьюдента соответственно формам кишечной непроходимости. Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Диагноз ОКН у 69 (45,1%) пациентов ОГ был установлен до операции при первичном осмотре, все они были прооперированы в течение 2,4±0,1 ч с момента поступления в стационар. В 56 (36,6%) случаях в связи с сомнительными клинорентгенологическими данными больные прооперированы после нарастания клиники ОКН и проведения консервативной терапии в течение 16,2±0,8 ч. Остальным 28 (18,3%) больным ОГ диагноз установлен интраоперационно при диагностической лапароскопии, проведенной в течение 2,9±0,3 ч с момента поступления в стационар.

Всем пациентам ОГ применена лапароскопия с диагностической и лечебной целью. Первый троакар установлен выше или ниже пупка доступом по Хассену, карбоксиперитонеум – до 10–12 мм рт. ст. Установка дополнительных портов зависела от интраоперационной находки. В ГКС все пациенты изначально прооперированы «открытым» способом.

63 (78,7%) больных ОГ со спаечной кишечной непроходимостью прооперированы лапароскопически, лапароскопически ассистированно – 10 (12,5%), путем конверсии – 7 (8,8%). Причиной конверсии у 5 больных послужила поздняя стадия илеуса с выраженным (более 5–6 см) расширением петель тонкой кишки (отмечалось повышение интраабдоминального давления более 25 мм рт. ст.), некроз участка тонкой кишки наблюдался у одного больного, еще у одного пациента было интраоперационное повреждение стенки тонкой кишки при попытке лапароскопического рассечения спаек.

В ОГ по поводу раковой обтурации толстой кишки прооперировано 50 пациентов. Хирургические вмешательства проведены с соблюдением онкологических принципов: в два этапа – при нарушении обтурационной толстокишечной проходимости в стадиях субкомпенсации и декомпенсации на фоне опухолевого

поражения левого фланка; в один этап при нарушении обтурационной толстокишечной проходимости в стадии компенсации и опухолях правого фланка. 12 (24%) пациентам при опухолях правого фланка (слепая и восходящая ободочная кишки, печеночный угол и поражение правой половины поперечно-ободочной кишки) после установления диагноза при лапароскопии выполнена правосторонняя и правосторонняя расширенная гемиколэктомия. В этих случаях лапароскопия применена с диагностической целью при сомнительных клинических ситуациях.

37 (74,0%) пациентов прооперированы по поводу раковой обтурации левого фланка ободочной кишки. 27 (72,9%) больным на первом этапе сформирована лапароскопически ассистированная двухствольная колостома. У 8 (29,6%) пациентов из 27 основные технические трудности были связаны с дилатацией левого фланка ободочной кишки. В этом случае после установления зоны обтурации толстой кишки через мини-доступ в левой подвздошной области (при формировании сигмостомы) или левом подреберье (при формировании трансверзостомы) осуществлен доступ к противобрыжечной стенке толстой кишки проксимальнее опухоли. После накладывания кисетного шва и отграничения операционной раны произведено вскрытие просвета кишки электрокоагуляцией с последующей эвакуацией содержимого электроотсосом. При достижении достаточной декомпрессии толстой кишки кисетный шов затянут. Далее выведена петля толстой кишки на переднюю брюшную стенку через ранее сформированный мини-доступ в виде двухствольного ануса. У остальных 19 (70,3%) пациентов даже в поздних стадиях илеуса к выраженной дилатации был склонен только правый фланк ободочной кишки. Прибегнуть к традиционной методике после диагностической лапароскопии пришлось в 10 (27%) из 37 случаев. Причинами конверсии явились диагностическая перфорация толстой кишки – 2 случая, выраженное расширение тонкой кишки (более 5–6 см) с интраабдоминальной гипертензией IV степени – 4 случая, перфорация опухоли – 4 случая. После первого этапа на 6–9 (7,4±0,2) сутки после лапароскопически ассистированной колостомии выполнена радикальная операция с удалением пораженного опухолью участка и восстановлением непрерывности толстой кишки.

23 (15,1%) пациента ОГ прооперированы с такими формами острой кишечной непроходимости, как тонко-толстокишечная инвагинация, завороты тонкой и толстой кишки, обтурационные тонкокишечные непроходимости, вызванные желчным камнем, фитобезоаром, дивертикулум Меккеля. 11 (47,8%) больных прооперированы лапароскопическим доступом, лапароскопически ассистированно – 7 (30,5%). Конверсии подверглись 5 (21,7%) пациентов.

При обтурационных формах илеуса 7 пациентов ОГ прооперированы лапароскопически ассистированно. После установления зоны обтурации у 6 пациентов петля тонкой кишки с желчным камнем или фитобезоаром в просвете выведена на переднюю

брюшную стенку через мини-доступ. Далее выполнена продольная энтеротомия и удаление обтурирующего агента. В одном случае выполнена конверсия в связи с выраженным спаечным процессом в брюшной полости. В 3 из 5 случаев выполнена лапароскопическая деторсия тонкой кишки. У 2 больных пришлось прибегнуть к конверсии в связи с некрозом тонкой кишки. У 8 пациентов из 23 при диагностической лапароскопии выявлен заворот сигмовидной кишки. 6 больным выполнена лапароскопическая деторсия сигмовидной кишки. Конверсии подверглись 2 больных в связи с некрозом сигмовидной кишки.

В 1 (4,3%) случае интраоперационной находкой при лапароскопии явилась острая тонкокишечная непроходимость, вызванная дивертикулитом Меккеля. При этом тонкая кишка с дивертикулум Меккеля лапароскопически ассистированно выведена через мини-доступ на переднюю брюшную стенку с последующей его клиновидной резекцией.

Объем оперативных вмешательств в ГКС представлен в таблице 2.

Послеоперационные осложнения и летальность в группах сравнения представлены в таблицах 3–5.

Средний койко-день в ОГ составил 12,9±0,5 (от 3 до 45 дней), в ГКС – 4,1±0,4 (от 6 до 45 дней). Относительно небольшое преимущество лапароскопической методики, на первый взгляд, связано с включением в ОГ пациентов с двухэтапными вмешательствами при опухолевой обтурации левого фланка ободочной кишки. Но при этом эта тактика дала возможность восстановления непрерывности ободочной кишки после экстренной операции в период одной госпитализации,

Таблица 2

**Распределение больных ГКС по объему оперативного вмешательства**

Операция	n	%
Адгезиолизис «открытым» способом	82	51,8
Устранение обтурационной тонкокишечной непроходимости «открытым» способом (фитобезоар, желчекаменная ОКН)	7	4,6
Устранение тонко-толстокишечной инвагинации «открытым» способом	4	2,5
Устранение заворота тонкой кишки «открытым» способом	5	3,2
Резекция тонкой кишки (некроз) после устранения заворота	2	1,3
Устранение заворота сигмовидной кишки «открытым» способом	5	3,2
Резекция сигмовидной кишки (некроз) по типу Гартмана после устранения заворота	3	1,8
Правосторонняя гемиколэктомия (по поводу опухоли)	8	5,1
Симптоматические операции (по поводу опухоли) (обходная илеотрансверзостомия)	2	1,3
Операция Гартмана (по поводу опухоли)	3	1,8
Резекция сигмовидной кишки по типу Гартмана (по поводу опухоли)	25	15,8
Левосторонняя гемиколэктомия по типу Гартмана (по поводу опухоли)	12	7,6

Таблица 3

**Послеоперационные осложнения и летальные исходы у больных со спаечной кишечной непроходимостью**

Осложнения	ОГ, n=80		ГКС, n=82	
	п	%	п	%
Нагноение послеоперационной раны	0	0	2	2,4
Эвентрация	0	0	2	2,4
Перфорация острых язв тонкой кишки	0	0	2	2,4
Ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость	0	0	3	3,7
Декомпенсация ХСН	1	1,2	2	2,4
ТЭЛА	0	0	1	1,2
Острый инфаркт миокарда	1	1,2	0	0
Пневмония	1	1,2	6	7,4
Летальный исход	1	1,2	3	3,6

**Примечание:** ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 4

**Послеоперационные осложнения и летальные исходы у больных с нарушением толстокишечной проходимости опухолевого генеза**

Осложнения	ОГ, n=50		ГКС, n=50	
	п	%	п	%
Несостоятельность тонко-толстокишечного анастомоза (правосторонняя гемиколэктомия)	2	4	2	4
Ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость	1	2	1	2
Нагноение послеоперационной раны	1	2	4	8
Эвентрация	0	0	1	2
Декомпенсация ХСН	1	2	3	6
ТЭЛА	1	2	3	6
Острый инфаркт миокарда	0	0	1	2
Пневмония	3	6	5	10
Кровотечение из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки	0	0	1	2
Летальный исход	3	6	9	18

сократив сроки реабилитации с 6 месяцев (при «открытом» способе) до 25±0,6 дней (при лапароскопии).

При разработке лечебно-диагностического алгоритма, мы стремились достичь решения следующих задач:

- наиболее ранняя диагностика ОКН с момента поступления в стационар во избежание тяжелых интра- и экстраабдоминальных осложнений;

- использование наименее травматичного способа хирургического лечения (при отсутствии противопоказаний).

Таким образом, больные, поступающие в стационар с клиникой «острого живота», прошли 4 этапа:

1-й этап (обследование) – на данном этапе больные проходили комплекс диагностических мероприятий, включающих осмотр с учетом жалоб, анамнеза, объективных данных; лабораторные и инструментальные исследования.

Таблица 5

**Послеоперационные осложнения больных с другими формами ОКН (тонко-толстокишечная инвагинация; завороты тонкой и толстой кишки; тонкокишечные непроходимости, вызванные желчным камнем, фитобезоаром, дивертикулом Меккеля)**

Осложнения	ОГ, n=23		ГКС, n=26	
	п	%	п	%
Перфорация острых язв тонкой кишки	0	0	2	7,7
Ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость	0	0	1	3,8
Нагноение послеоперационной раны	1	4,3	2	7,7
Эвентрация	0	0	1	3,8
Декомпенсация ХСН	1	4,3	1	3,8
ТЭЛА	0	0	1	3,8
Пневмония	1	4,3	2	7,7
Летальный исход	1	4,3	3	11,5

2-й этап (сортировка) – на основании полученных данных после 1-го этапа (обследования) пациенты разделены на 2 группы: больные 1-й группы не имели противопоказаний к лапароскопии; у больных 2-й группы имелись противопоказания к лапароскопии.

Далее в каждой из этих групп выделены 3 подгруппы: а) пациенты, у которых диагноз не подтвердился; б) пациенты, у которых диагноз подтвердился; в) пациенты с сомнительными данными ОКН.

3-й этап (лечение) – при опровержении ОКН и другой экстренной хирургической патологии, требующей экстренной операции, больных в каждой из выделенных групп госпитализировали в хирургическое отделение, выполняли консервативную терапию, проводили дообследование (4-й этап).

При достоверных клинко-инструментальных данных ОКН больные, которым лапароскопия противопоказана, прооперированы «открытым» способом. При отсутствии противопоказаний к эндовидеохирургическим методикам применена лапароскопия.

Пациентам с сомнительными клинко-инструментальными данными илеуса, но с наличием противопоказаний к лапароскопии проведена проба Шварца и назначена консервативная терапия. Эти больные оперировались по мере нарастания клинической картины ОКН. В сомнительных случаях при отсутствии противопоказаний применялась экстренная лапароскопия в течение 2–3 ч с момента поступления больного в стационар.

**Выводы**

1. В комплексе диагностических мероприятий у пациентов, страдающих ОКН, лапароскопия позволяет поставить правильный диагноз в 96,1% случаях и является наиболее эффективной, по сравнению с рентгенологическим исследованием и УЗИ, при которых диагноз подтверждается в 79,6 и 70,4% случаев соответственно.



2. Использование эндовидеохирургических методов абсолютно противопоказано для 3,9% пациентов с поздней стадией илеуса, с интраабдоминальной гипертензией IV степени, а также при абдоминальном компартмент-синдроме, выраженном спаечном процессе брюшной полости и высоком операционно-анестезиологическом риске IV и более классов по шкале ASA.

3. Возможность лапароскопического устранения острой спаечной кишечной непроходимости зависит от давности заболевания, выраженности спаечного процесса в брюшной полости и составляет 91,2% случаев успешно выполненных операций, что опосредованно способствует снижению послеоперационных осложнений с 21,9% при традиционной операции до 3,6% при лапароскопии, снижению летальности с 3,7% при традиционном способе до 1,3% при лапароскопии, при этом время пребывания больного в стационаре сокращается с  $11,8 \pm 0,4$  суток при традиционном способе до  $7,7 \pm 0,2$  дней при лапароскопии.

4. При обтурационной тонкокишечной непроходимости (фитобезоар, желчный камень), странгуляционной кишечной непроходимости (инвагинация, заворот тонкой, сигмовидной кишки) лапароскопия дает возможность выявить причину илеуса в более ранние сроки и позволяет устранить ОКН мини-инвазивно в 82,6% случаях, что снижает количество осложнений с 38,5% при традиционной операции до 12,9% при лапароскопии и снижает летальность с 11,5% при традиционной операции до 4,3% при лапароскопии, сокращает время пребывания больного в стационаре с  $13,1 \pm 0,6$  суток при традиционном способе до  $8,6 \pm 0,6$  дней при лапароскопии.

5. Лапароскопическое формирование разгрузочной колостомы при раке левых отделов ободочной кишки, осложненном ОКН, позволяет в кратчайшие сроки устранить острую кишечную непроходимость, подготовить пациента к плановому радикальному хирургическому вмешательству в рамках одной госпитализации, что дает возможность сократить сроки реабилитации больных с 6–12 месяцев при традиционной двухэтапной операции за две госпитализации до  $25 \pm 0,6$  суток при двухэтапной операции за одну госпитализацию с применением лапароскопии.

6. Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм позволяет значительно (в 5 раз) сократить время диагностики при подозрении на кишечную непроходимость и при успешно выполненной лапароскопической операции способствует снижению риска развития послеоперационных осложнений с 42% при традиционном способе до 18% при лапароскопии, снижает послеоперационную летальность с 9,5% при традиционной операции до 3,2% при лапароскопии, сокращает сроки реабилитации пациентов в стационаре с  $14,1 \pm 0,4$  суток при традиционной операции до  $12,9 \pm 0,5$  дней при лапароскопии (с учетом двухэтапных операций за одну госпитализацию при раке левой половины ободочной кишки, осложненном острой кишечной непроходимостью).

## Литература

1. Брюсов, П.Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению больших раком ободочной кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью / П.Г. Брюсов, Ю.П. Малахов // Росс. онкол. журн. – 2004. – Т. 5. – С. 4–7.
2. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. – 250 с.
3. Кащенко В.А. Рак ободочной кишки: практические рекомендации: учебно-методическое пособие / В.А. Кащенко. – СПб., 2014. – 38 с.
4. Клевакин, Э.Л. Лапароскопические ассистированные операции в лечении больных с острой спаечной кишечной непроходимостью / Э.Л. Клевакин // Новые технологии в хирургии: Междунар. хир. конгр. 5–7 окт., 2005. – Ростов н/Д., 2005. – С. 213.
5. Ковалев, А.И. Диагностика и хирургическое лечение опухолевых заболеваний толстой кишки, осложненных непроходимостью / А.И. Ковалев, О.В. Мороз, Д.Ю. Петров // Сб. тез. VIII Всеросс. конф. общих хирургов с междунар. участием, посвящ. 95-летию СамГМУ. – Самара, 2014. – С. 70–74.
6. Меньков, А.В. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: современное состояние проблемы / А.В. Меньков, С.В. Гаврилов // Современные технологии в медицине. – 2013 – Т. 5, № 3. – С. 109.
7. Мерзликин, Н.В. Хирургические болезни: учебник. В 2-х томах. / Н.В. Мерзликин [и др.]. – М.: Гэотар-медиа, 2012. Т. 2. – 600 с.
8. Миннуллин, М.М. Диагностика и хирургическое лечение больных с острой кишечной непроходимостью / М.М. Миннуллин, Д.М. Красильников, Я.Ю. Николаев // Практическая медицина. – 2014. – Т. 2, № 78. – С. 46–51.
9. Рахматулин, Ю.Я. Результаты лечения острой кишечной непроходимости / Ю.Я. Рахматулин // Вестн. КазНМУ. – 2012. – № 1. – С. 281–283.
10. Сорогин, А.Б. Ранняя хирургическая реабилитация больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью / А.Б. Сорогин, К.И. Осмокеску, Д.В. Солдатов // Колопроктология. – 2011. № 53 (37). – С. 125.
11. Топузов, Э.Г. Реабилитация больного после паллиативной операции по поводу рака толстой кишки / Э.Г. Топузов, Д.М. Бондарчук // Вопр. онкологии. – 1992. – Т. 38, № 10. – С. 1259–1260.
12. Хаджибаев, А.М. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости / А.М. Хаджибаев, Н.А. Ходжимухамедова, Ф.А. Хаджибаев // Казанский мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 3. – С. 377–381.
13. Шаповальянц, С.Г. Национальные клинические рекомендации «Острая неопухоловая кишечная непроходимость» / С.Г. Шаповальянц [и др.]. – Ростов н/Д., 2015. – 36 с.
14. Шельгин, Ю.А. Клинические рекомендации: острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии / Ю.А. Шельгин [и др.]. – М., 2014. – 27 с.
15. Charbonnet, P. Results of emergency Hartmann's operation for obstructive or perforated left-sided colorectal cancer / P. Charbonnet [et al.] // World J. Surg Oncol. – 2008. – Vol. 6. – P. 90.
16. Cirocchi, R. Laparoscopic adhesiolysis in acute small bowel obstruction / R. Cirocchi [et al.] // Minerva Chir., 2007. – Vol. 62, № 6. – P. 477–488.
17. Dallemagne, B. Small bowel obstruction and adhesiolysis // Laparoscopic surgery. – New York: McGraw-Hill., 2003. – P. 301 – 303.
18. Dindo, D. Laparoscopy for small bowel obstruction: the reason for conversion matters / D. Dindo [et al.] // Surg. endosc. – 2009. – Vol. 24, № 4. – 792–797.
19. Farinella, E. Feasibility of laparoscopy for small bowel obstruction / E. Farinella [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2009. – Vol. 4. – P. 3.

20. Iorgulescu, R. Laparoscopic surgery for small bowel obstruction / R. Iorgulescu [et al.] // Chirurgia. – 2005. – Vol. 101, № 3. – P. 313–318.
21. Zerey, M. The laparoscopic management of small-bowel obstruction / M. Zerey [et al.] // Am. J. Surg. – 2007. – Vol. 194. – P. 882–887.

E.E. Topuzov, K.S. Abduhalimov, M.A. Abdulaev, A.M. Avdeev, V.A. Shekiliev

**The importance of laparoscopy in the diagnostics and treatment of the intestinal obstruction of various etiology**

***Abstract.** The importance of laparoscopy in the diagnosis and treatment of intestinal obstruction of various etiologies is substantiated. It has been shown that in the complex of diagnostic measures in the absence of abdominal compartment syndrome, pronounced adhesions in the abdominal cavity, high operative and anesthetic risk of IV and more classes on the American association of anesthetists scale, laparoscopy is the most informative in diagnosing some types of acute intestinal obstruction compared with ultrasound and radiological method. The possibility of laparoscopic elimination of acute adhesive, obstructive small intestinal obstruction (phytobezoar, gallstone), strangulated intestinal obstruction (invagination, torsion of the small, sigmoid colon), in the absence of specified contraindications, depends on the age of occurrence of clinical symptoms of ileus, the severity of adhesions in the abdominal cavity, in the abdominal cavity, in the abdominal cavity, in the abdominal cavity; It was established that a mini-invasive endovideosurgical intervention successfully performed without conversion indirectly reduces the number of postoperative complications and mortality and shortens the patient's stay in the hospital. It was revealed that a complex differentiated approach (a diagnostic and treatment algorithm developed by us), based on the use of minimally invasive endovideo-surgical methods in early diagnosis and surgical treatment of various forms of ileus, including two-stage surgical treatment during a single hospitalization of patients with cancer of the left colon, complicated violation of intestinal patency, contributes to a significant reduction in the number of postoperative complications and mortality and provides early honey Ch'ing and social rehabilitation of these patients.*

***Key words:** laparoscopy, acute intestinal obstruction, surgical treatment, minimally invasive surgery, traditional surgical technique, two-stage surgery, x-ray, ultrasound, intra-abdominal hypertension.*

Контактный телефон: 8-911-273-73-07; e-mail: akc\_goc@mail.ru

Б.Б. Бромберг, А.В. Денисов, Л.С. Онищенко,  
Е.В. Зиновьев, К.Н. Демченко, Д.В. Овчинников

## Особенности ультраструктуры поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите

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

**Резюме.** Представлены результаты исследования по моделированию острого панкреатита в эксперименте на крупных лабораторных животных. Авторами предложена оригинальная экспериментальная модель по изучению особенностей течения острого панкреатита, вызванного введением аутожелчи в протоки поджелудочной железы свиньи. Подробно изучен морфогенез экспериментального острого панкреатита в начальную фазу заболевания на ультраструктурном уровне с применением световой и электронной микроскопии. Показано, что при развитии острого деструктивного панкреатита в большей степени деструктивным изменениям подвергается левая доля и тело поджелудочной железы. В правой доле деструктивные изменения менее выражены. При использовании световой микроскопии в ткани поджелудочной железы обнаружены явления выраженного межтканевого отека, зернистая дистрофия панкреоцитов, расширение венозных и лимфатических сосудов на фоне артериоспазма. Расширение общего панкреатического протока сопровождалось сужением в его просвет эпителия и формированием микроэрозий. Изредка встречались свободные эритроциты, что может свидетельствовать о нарушении гематотканевого барьера. Электронная микроскопия позволила выявить наиболее характерные ультраструктурные изменения для ранней фазы заболевания – нарушение структуры ядра (апоптоз), эндоплазматической сети, митохондрий. При этом нарушается синтез и созревание зимогеновых гранул. Вследствие нарушения структуры пенистых (защитных) клеток поджелудочной железы не обеспечивалась защита ее структуры от вредных патогенных воздействий (в нашем эксперименте – аутожелчи). Патоморфологическим изменениям подвергается не только паренхима (клетки, образующие секрет), но и строма железы (фибробласты). Таким образом, весь комплекс установленных на ультраструктурном уровне морфологических нарушений свидетельствует о значительных патофизиологических нарушениях в работе поджелудочной железы и подтверждает обоснованность предложенной экспериментальной модели острого панкреатита.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, капилляростаз, экспериментальный панкреонекроз, световая микроскопия, электронная микроскопия, нарушение микроциркуляции, апоптоз ядер, вакуолизация стромы.

**Введение.** Острый панкреатит (ОП) занимает одну из ведущих позиций среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. На его долю приходится около трети от всего количества пациентов, поступающих в хирургические стационары [3–5, 20]. Особый интерес со стороны хирургов представляет острый деструктивный панкреатит (ОДП), который встречается в 15–20% наблюдений, а смертельный исход наблюдается практически у каждого третьего пациента [10]. В начале заболевания смертность связана с развитием панкреонекроза и эндотоксикоза, которые вызывают системную воспалительную реакцию, при прогрессировании которой больной погибает от полиорганной недостаточности. Летальность при деструктивном панкреатите зачастую обусловлена развитием гнойно-септических осложнений [11]. Во многих литературных источниках [1, 2, 10, 12, 16, 17] описаны патоморфологические исследования поджелудочной железы (ПЖ), касающиеся в основном действия различных токсикантов как в медицинской практике, так и в эксперименте.

**Цель исследования.** Провести углубленное морфологическое (гистологическое и электронно-

микроскопическое) исследование в эксперименте на крупных лабораторных животных для уточнения звеньев патогенеза ОДП.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на 5 биообъектах – свиньях породы «вьетнамская вислобрюхая» – массой от 40 до 68 кг в соответствии с существующими нормативными документами, регламентирующими проведение экспериментальных работ [9]. Оперативные вмешательства на животных проводились под общим обезболиванием на аппарате искусственной вентиляции легких (ветеринарный монитор «Zoomed IM10» с принадлежностями фирмы «Shenzhen Adecon Technology Co., Ltd», (Китай)). Выведение животных из эксперимента осуществлялось посредством передозировки КСI 40 мг/мл. Четыре животных составили опытную группу, одно животное было контрольным. ОДП воспроизводили путем интраоперационного введения в проток поджелудочной железы аутожелчи с целью последующего развития панкреонекроза.

Материал для светооптического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине и приготавливали по общепринятым методикам [6]. Из блоков,

залитых в парафин, изготавливали гистологические срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали в световом микроскопе.

Для электронно-микроскопического исследования отбирали биоптаты ПЖ, которые фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4). Постфиксацию осуществляли в 1% растворе четырехоксида осмия, приготовленном на фосфатном буфере с сахарозой (рН 7,4) и далее обрабатывали по стандартным методикам [7]. Полутонкие эпонаралдитовые срезы окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля и оценивали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали азотнокислым свинцом по Рейнольдсу и уранилацетатом, после чего изучали, используя электронный микроскоп «JEM-100СХ» (Япония). Всего исследовано 840 отсканированных электронограмм.

**Результаты и их обсуждение.** При светооптическом исследовании в некоторых фрагментах ткани ПЖ обнаруживаются явления межучточного отека, зернистая дистрофия панкреоцитов, в других участках – фрагменты жировой клетчатки с явлениями отека, артерии с извитой базальной мембраной (признак артериоспазма). Иногда визуализируются небольшие участки лимфатического узла. Диффузно в ткани ПЖ определяются одиночно расположенные, оптически пустые клетки со смещенным относительно центра небольшим ядром – адипоциты. Встречаются небольшие

(ацинарные) выводные протоки обычного строения. Наряду с указанным выше для общего панкреатического протока стенка выводного протока имеет обычное строение. Между дольками наблюдается выраженный межучточный отек соединительнотканного прослоек ПЖ и в нем – умеренно выраженная диффузная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами и моноцитами. Здесь же в несколько расширенных венах определяется явление краевого прилегания сегментоядерных лейкоцитов. Заметно расширен общий панкреатический проток, а часть его эпителия слущена в просвет с формированием эрозии на небольшом по протяженности участке. Кроме того, в ПЖ встречаются заметно расширенные вены и лимфатические сосуды, отек капсулы и спазм артерий.

При электронной микроскопии в правой доле ПЖ часто встречаются картины очагового некроза в виде разрушения в ряде клеток различных органелл цитоплазмы, наличия вакуолей и липидов, образующих бесформенные скопления. Вблизи этих скоплений находятся редкие каналцы гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС) и слабо осмиофильные гранулы (рис. 1). Иногда вокруг таких участков цитоплазма прозрачна, но вблизи разрушенных органелл встречаются плотные осмиофильные тельца и структуры неясного генеза с плотным осмиофильным ободком и прозрачной сердцевиной, напоминающие миелиновые волокна (рис. 2), которые, по некоторым сведениям, могут указывать на нарушение перекисного

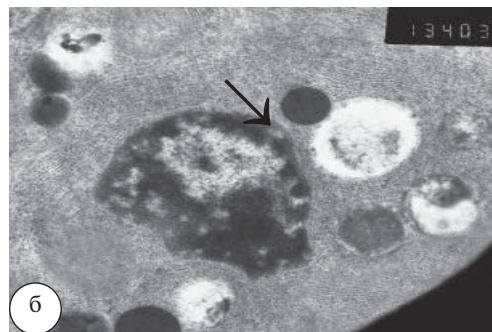
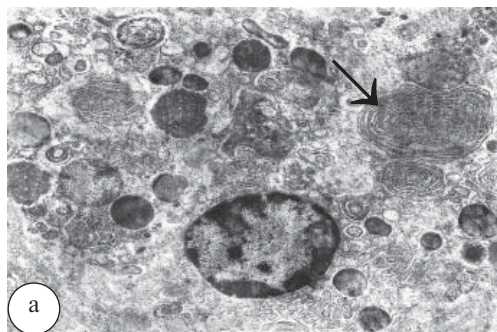


Рис. 1. Очаговый некроз клеток поджелудочной железы: а – клетка с зимогеновыми гранулами и закрученными каналцами ЭПС (стрелка), ув.  $\times 8300$ ; б – митохондрия гигантских размеров с сильно измененной структурой (стрелка) в окружении вакуолей и зимогеновых гранул, ув.  $\times 13000$

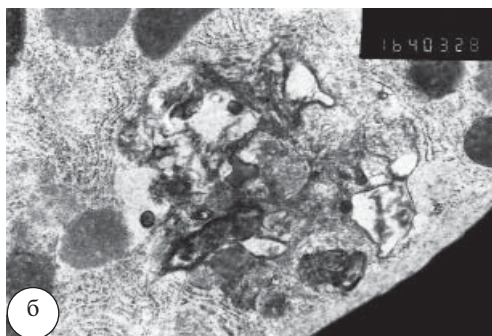
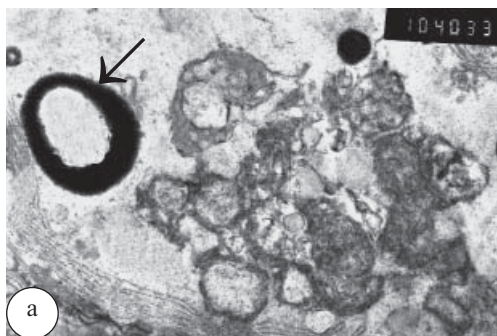


Рис. 2. Структуры различного, иногда неясного генеза вблизи органелл: а – участок с миелиноподобной структурой (стрелка), ув.  $\times 10000$ ; б – участки скоплений деструктивно измененных органелл, содержащих лизосомы, разрушенные митохондрии и ЭПС, ув.  $\times 16000$

окисления липидов [12]. Наличие таких структур также свидетельствует в пользу дегенерации части ткани ПЖ, аналогичной описанной при ряде нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний (расеянный склероз и другие).

В некоторых крупных клетках, синтезирующих зимогеновые гранулы, ядра имеют признаки апоптоза, неповрежденные гранулы единичны, и, напротив, большая их часть распалась. Кроме того, наблюдаются клетки с крупными, слабо осмиофильными, но незрелыми зимогеновыми гранулами. Изредка внутри даже в неизмененных участках ЭПС встречаются крупные вакуоли, содержащие волокнистые структуры. Митохондрии могут быть крупными, но слабо осмиофильными, и поэтому матрикс и кристы в них почти неразличимы.

Тело ПЖ при начальной фазе ОДП хорошо васкуляризировано, однако стенки капилляров изменены, и в их просвете в ряде случаев наблюдается капилляростаз (рис. 3). Вблизи некоторых сосудов часто встречаются сильно вакуолизованные клетки с распадающимися гранулами и отдельные очень крупные вакуоли с почти прозрачным содержимым.

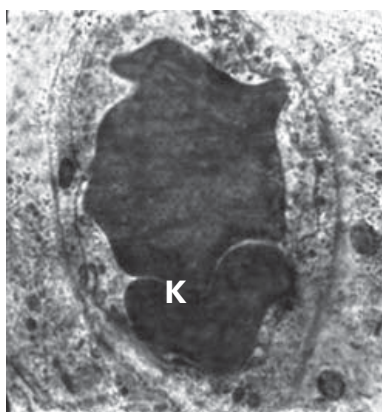


Рис. 3. Капилляростаз капилляров тела ПЖ. Капилляр (К) заполненный эритроцитами, ув.  $\times 10000$

Нередко в паренхиме ПЖ встречаются клетки с цитоплазмой пенистого вида. Пенистые клетки, возможно, играют роль макрофагов в ПЖ, но они редко сохраняются, и кроме того, среди них часть клеток имеет

ядра с выраженной картиной апоптоза вплоть до появления ядер в виде апоптоидных телец. При этом чем больше было изменено ядро, тем больше цитоплазма теряет типичный для пенистой клетки вид и в ней больше разрушенных органелл (рис. 4а). В этих клетках увеличивается вакуолизация одних участков цитоплазмы и становятся более плотными другие участки цитоплазмы, возможно, вследствие накопления лизосом. В отдельных случаях пенистые клетки подвергаются некрозу. Пространство вокруг таких разрушающихся пенистых клеток почти прозрачно, и в нем встречаются лишь единичные прерывистые коллагеновые волокна (рис. 4б).

Строма тела ПЖ также нередко сильно изменена, а составляющие ее клетки (фибробласты) частично разрушены и имеют вакуолизованную цитоплазму. Часто ядра их находятся в состоянии апоптоза вплоть до образования апоптоидных телец (рис. 5а). В связи с сильным изменением структуры фибробластов нарушается и структура коллагена. Так, например, он был либо коротковолокнистым, либо прерывистым (рис. 5б). Однако в некоторых участках ПЖ строма организована типичным образом, и коллагеновые волокна в ней сохранены, хотя наблюдалась вакуолизация между коллагеновыми волокнами (рис. 6а, б). Вследствие выраженных морфологических изменений пенистых клеток вплоть до их некроза их функции могут нарушаться (эти клетки выполняют в ПЖ противовоспалительные функции). Поэтому в нашем эксперименте противовоспалительная защита в ПЖ в целом отсутствует, что, по всей видимости, является одним из важнейших факторов, приводящим к появлению участков очагового некроза ПЖ при ОДП.

Бета-клетки ПЖ могут иметь гиперосмиофильные ядра с признаками апоптоза и достаточно большое количество гранул в цитоплазме. Они иногда контактируют с клетками, содержащими крупные (зимогеновые) гранулы, в которых каналцы ЭПС образуют закрученные плотные завитки (рис. 7).

В левой доле ядра фибробластов имеются признаки изменений по типу апоптоза. Цитоплазма содержит мелкие и плотные осмиофильные тельца, но какие-либо определенные органеллы в ней почти не встречаются, хотя наблюдавшиеся митохондрии

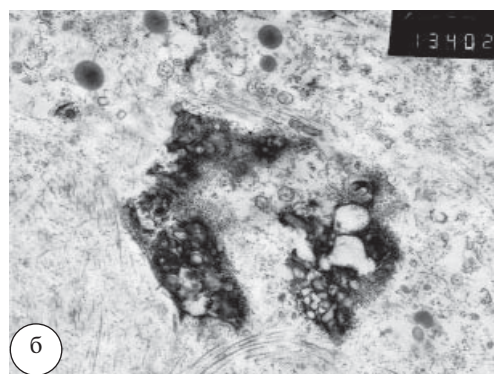
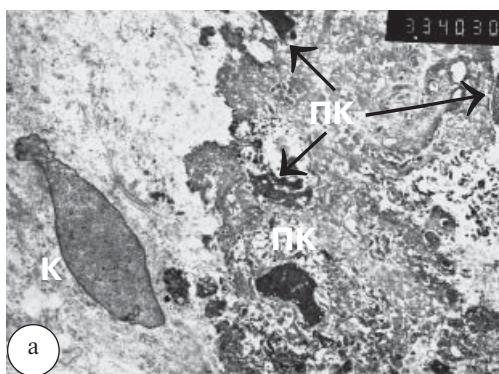


Рис. 4. Участки цитоплазмы пенистых клеток с разрушенными органеллами при ОДП: а – некроз фибробластов (Ф) через 40 мин от начала эксперимента, ув.  $\times 3300$ ; б – некроз пенистых клеток (ПК) через 2 ч от начала эксперимента, ув.  $\times 13000$

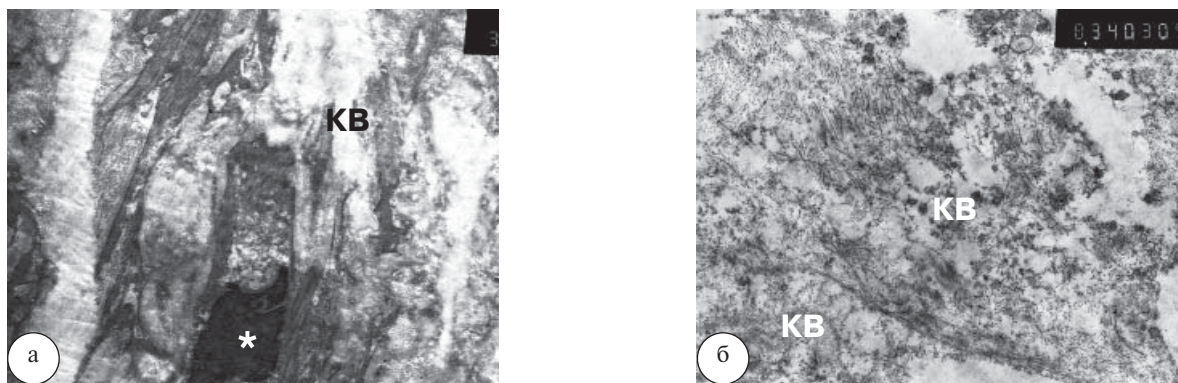


Рис. 5. Ядра клеток в состоянии апоптоза: а – измененные фибробласты (\*) и разрушенные пучки коллагеновых волокон (KB), ув. ×3300; б – тонковолокнистый неструктурированный коллаген (KB), ув. ×6600

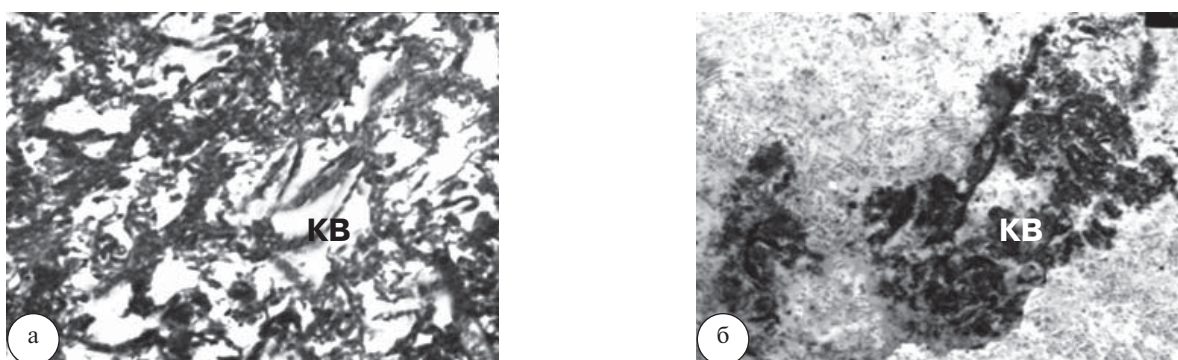


Рис. 6. Изменения в строме клеток поджелудочной железы: а – вакуолизация стромы ПЖ с хаотическим расположением коллагеновых волокон (KB), ув. ×3300; б – гранулярный, сильно измененный осмиофильный коллаген (KB) в почти пустом пространстве ПЖ, ув. ×6600

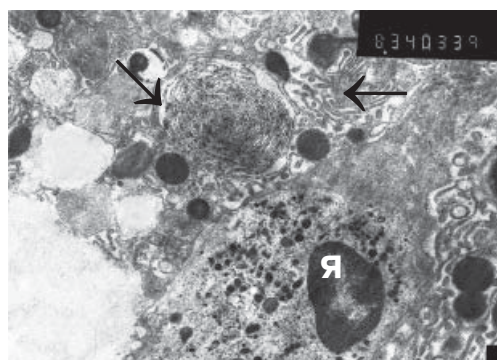


Рис. 7. Бета-клетка ПЖ. Я – бета-клетка ПЖ с гиперосмиофильным ядром, имеющим признаки апоптоза и большим количеством гранул в цитоплазме. Стрелками указаны две закрученные структуры, вероятно, образованные канальцами ЭПС, ув. ×8300

сильно не изменены. Отдельные фибробласты дегенерируют, и при этом участки их цитоплазмы образуют выросты, а в самой цитоплазме наблюдаются крупные вакуоли (рис. 8а). Кроме того, в структуре левой доли при ОДП встречаются скопления мелких гранул неясного генеза, а также участки каких-то клеток, цитоплазма которых заполнена как крупными осмиофильными тельцами неясного генеза и неправильной

формы, так и вакуолями. Можно предположить, что эти тельца представляют собой сильно измененные сосуды с разрушенной стенкой, содержащие эритроциты неправильной формы и располагающиеся вблизи разрушенной стенки сосуда (рис. 8б). Изредка в ткани ПЖ при ОДП встречаются свободные эритроциты, что косвенно свидетельствует о нарушении гематоканевого барьера.

S. Willemer, G. Adler [21] при остром панкреатите отмечали наличие аутофагосом и накопление полиморфных вакуолей с двойной мембраной и разрушенными органеллами. При этом в ацинарных клетках ПЖ уменьшается и количество зимогеновых гранул. Кроме того, наблюдается и специфическое разрушение крист митохондрий, приводящее к превращению их в миелоноподобные структуры. К такому превращению митохондрий (по мнению ряда авторов), возможно, приводит окислительный стресс либо функциональное перенапряжение [8, 12, 19]. Закручивание канальцев ЭПС, по нашему мнению, является свидетельством ее «выключения» из белок-синтезирующих процессов, что также наблюдалось нами после морфофункционального напряжения неросекреторных клеток гипоталамуса [8]. В литературе [17, 20] описаны и картины апоптоза, наблюдавшиеся нами в ПЖ в данном эксперименте. Таким образом,

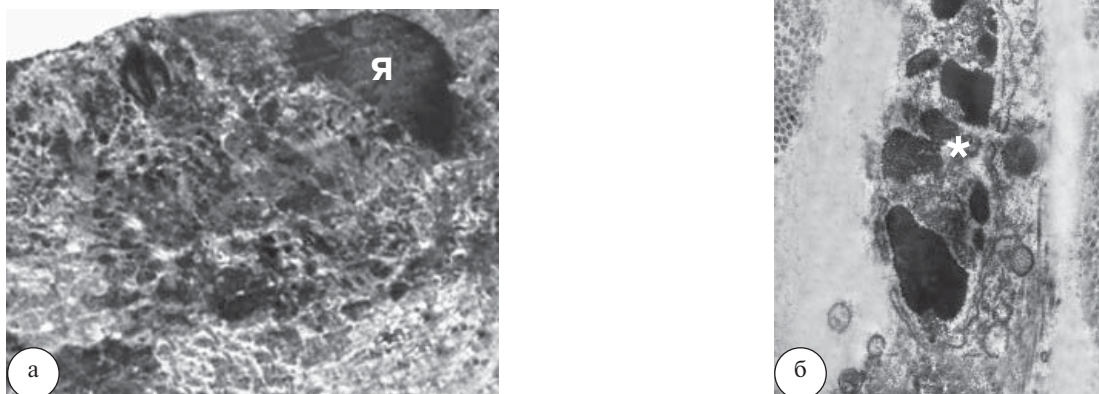


Рис. 8. Патологические изменения структурных элементов стромы ПЖ: а – сильно измененный, возможно, некротизированный фибробласт с очень гиперхромным ядром (Я) и сильно перерожденной цитоплазмой, ув.  $\times 5000$ ; б – структура неясного генеза (\*), напоминающая перерожденный сосуд, ув.  $\times 10000$

весь комплекс установленных на ультраструктурном уровне морфологических нарушений свидетельствует о значительных патофизиологических нарушениях в работе ПЖ.

#### Выводы

1. При развитии ОДП в большей степени деструктивным изменениям подвергается левая доля и тело поджелудочной железы. В правой доле деструктивные изменения менее выражены.
2. Наиболее характерными ультраструктурными изменениями для ранней фазы заболевания следует считать нарушение структуры таких важнейших клеточных органелл, как ядро (апоптоз), эндоплазматическая сеть, митохондрии. При этом нарушается синтез и созревание зимогеновых гранул.
3. Вследствие нарушения структуры пенистых (защитных) клеток ПЖ не обеспечивалась защита ее структуры от вредных патогенных воздействий (в нашем эксперименте – аутожелчи).
4. Патоморфологическим изменениям подвергается не только паренхима (клетки, образующие секрет), но и строма железы (фибробласты).

#### Литература

1. Андреева, С.Д. Морфофункциональные изменения экзокринной паренхимы поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите / С.Д. Андреева // Иппология и ветеринария. – 2011. – № 2. – С. 72–75.
2. Бархина, Т.Г. Ультраструктурные и молекулярные аспекты изменения клеточных мембран в норме и при патологии / Т.Г. Бархина // Морфология. – 2000. – № 3. – С. 117.
3. Вашетко, Р.В. К вопросу о терминологии и классификации острых панкреатитов / Р.В. Вашетко, К.С. Кремнев // Мат. VII Всеросс. конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» Межведомств. науч. совета по хирургии РАМН и МзиСР РФ. – Красноярск, 2012. – С. 15–19.
4. Гостищев, В.К. Лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите в зависимости от показателей

интегральных шкал тяжести / В. К. Гостищев [и др.] // Мат. VII Всеросс. конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» Межведомств. науч. совета по хирургии РАМН и МзиСР РФ. – Красноярск, 2012. – С. 66–71.

5. Ермолов, А.С. Хирургическая помощь при острых заболеваниях органов брюшной полости в Москве в 1995–2009 гг. / А.С. Ермолов, А.П. Турко, П.В. Карнаушенко // Мат. Всеросс. форума «Пироговская хирургическая неделя». – 2010. – С. 43–44.
6. Меркулов, Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 224 с.
7. Миронов, А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. – СПб.: Наука, 1994. – 400 с.
8. Онищенко, Л.С. Исследование функциональной морфологии преоптического ядра лягушки (*Rana temporaria* L) в связи с его физиологической регенерацией: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Л., 1984. – 23 с.
9. Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных: Приказ Министерства выс. и сред. спец. обр. от 13 нояб. 1984 № 742 // Мин. обр. СССР. – 1984. – 11 дек. – С. 14.
10. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. – М.: Мед. информ. аг-во, 2008. – 264 с.
11. Савищев, А.В. Ультраструктура клеток эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы в неонатальном периоде / А.В. Савищев // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 8. – С. 63–68.
12. Струков, А.И. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. – 5-е изд., стер. – М.: Литтерра, 2010. – 880 с.
13. Фирсова, В.Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, В.П. Градусов // Современные технологии медицины. – 2011. – № 2. – С. 127–134.
14. Andriewska, A. Effect of endothelin-1 receptor antagonists on histological and ultrastructural changes in the pancreas and trypsinogen activation in the early course of caerulein-induced acute pancreatitis in rats / A. Andriewska, J.W. Dlugosz, A. Augustynowicz // World J. Gastroenterol. – 2005. – № 11 (8). – P. 1115–1121.

15. Bhatia, M. Apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis: is it good or bad? / M. Bhatia // J. Cell Mol. Med. – 2004. – № 8 (3). – P. 402–409.
16. Bhatia, M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis / M. Bhatia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – № 286 (2). – P. 189–196.
17. Miyahara, T. Morphological study of pancreatic endocrine in an experimental chronic pancreatitis with diabetes induced by stress and cerulean / T. Miyahara [et al.] // Ultrastruct. Pathol. – 1999. – № 23 (3). – P. 171–180.
18. Takano, S. Ultrastructural study of the effects of stress on the pancreas in rats / S. Takano [et al.] // Pancreas. – 1994. – № 9 (2). – P. 249–257.
19. Tukaj, C. Ultrastructural aspects of acute pancreatitis induced by 2, 2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) in rats / C. Tukaj [et al.] // Folia Morphol. (Warsz). – 2012. – № 71 (3). – P. 136–141.
20. Vildiri, A. Effect of ischemia reperfusion on B cells of pancreas and protective effects of melatonin treatment / A. Vildiri [et al.] // Int. J. Morphol. – 2009. – № 27 (2). – P. 519–525.
21. Willemer, S. Mechanism of acute pancreatitis. Cellular and subcellular events / S. Willemer, G. Adler // Int. J. Pancreatol. – 1991. – № 9. – P. 21–30.
22. Yadav, D.I. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D.I. Yadav, A.B. Lowenfels // Gastroenterology. – 2013. – № 144. – P. 1252–126.

B.B. Bromberg, A.V. Denisov, L.S. Onischenko, E.V. Zinoviev, K.N. Demchenko, D.V. Ovchinnikov

### Features of the ultrastructure of the pancreas in experimental acute pancreatitis

**Abstract.** The article presents the results of a study on the modeling of acute pancreatitis in an experiment on large laboratory animals. The authors have proposed an original experimental model for studying the characteristics of the course of acute pancreatitis caused by the introduction of liver bile into the pancreatic ducts of the pig. The morphogenesis of experimental acute pancreatitis in the initial phase of the disease at the ultrastructural level using light and electron microscopy was studied in detail. It has been shown that with the development of acute destructive pancreatitis, the left lobe and the body of the pancreas undergo more destructive changes. In the right lobe, destructive changes are less pronounced. When using light microscopy in the pancreatic tissue, phenomena of pronounced interstitial edema, granular dystrophy of pancreatocytes, dilation of venous and lymphatic vessels on the background of arteriospasm was found. Expansion of the common pancreatic duct was accompanied by desquamation of the epithelium in its lumen and the formation of microerosions. Occasionally, free erythrocytes were encountered, which may indicate a violation of the hemato-tissue barrier. Results of electron microscopy data showed that the most characteristic ultrastructural changes for the early phase of the disease should be considered a violation of the structure of such important cellular organelles as the nucleus (apoptosis), endoplasmic reticulum, and mitochondria. In this case, the synthesis and maturation of zymogen granules is disturbed. Due to the disruption of the structure of the foamy (protective) cells of the pancreas, its structure was not protected from harmful pathogenic effects (in our experiment, liver bile). Not only the parenchyma (the cells that form the secret), but also the stroma of the gland (fibroblasts) is subject to pathological changes. Thus, the whole complex of morphological disturbances established at the ultrastructural level indicates significant pathophysiological disturbances in the work of the pancreas and confirms the validity propose of the experimental model of acute pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis, capillary stasis, experimental pancreonecrosis, light microscopy, electron microscopy, microcirculation disorder, apoptosis, vacuolation of stroma.

Контактный телефон: 8-911-757-81-68; e-mail: vmeda-nio@mil.ru



Т.М. Брук<sup>1</sup>, П.А. Терехов<sup>1</sup>, Н.В. Осипова<sup>1</sup>, А.В. Зюкин<sup>2</sup>

## Эффективность воздействия комплексного применения физических и эргогенных средств на показатели специальной физической подготовленности и анаэробной работоспособности высококвалифицированных спортсменов

<sup>1</sup>Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Смоленск

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассматривается эффективность воздействия комплексного применения физических и эргогенных средств на показатели специальной физической подготовленности и анаэробной работоспособности высококвалифицированных спортсменов. Установлено, что комплексное курсовое применение пищевых добавок «Билар» и «Мультикомплекс MDX» с последующими сеансами лазерной терапии приводит к выраженному тренирующему эффекту. Так, после приема пищевых добавок по отношению к исходному уровню спортивные результаты у легкоатлетов-спринтеров (женщин) в беге на 100 м улучшились на 3,3%. Высота вертикального прыжка повысилась на 11,4%, а среднее значение мощности 7 подскоков – на 22,1% ( $p < 0,05$ ). Применение низкоинтенсивного лазерного излучения после курса пищевых добавок привело к еще более выраженным изменениям данных показателей. Так, результат в беге на 100 м достиг  $12,9 \pm 0,1$  с, что на 3,5% выше исходного уровня. Высота вертикального прыжка с места повысилась на 21,2%. Среднее значение мощности 7 подскоков возросло на 35,2% ( $p < 0,05$ ). У высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) курсовой прием эргогенных пищевых добавок также привел к повышению результатов в беге на 100 м на 2,9%, высоте вертикального прыжка – на 17,5%, мощности 7 подскоков – на 17,9% выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ). После сочетанного действия низкоинтенсивного лазерного излучения и приема эргогенных средств у легкоатлетов-спринтеров (мужчин) отмечено дальнейшее повышение специальной физической подготовленности. Так, результат в беге на 100 м улучшился на 3,8% по отношению к исходному уровню, высота прыжка вверх с места повысилась на 29,4%, среднее значение мощности 7 подскоков возросло на 28,4% ( $p < 0,01$ ). В целом эффект комплексного применения физических и эргогенных средств у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров проявился в повышении скоростной, силовой компоненты мышечных сокращений, максимальной мощности при выполнении работы анаэробного характера. Это привело к увеличению силы отталкивания при выполнении движений взрывного характера, сокращению времени при взаимодействии с опорой и росту спортивного результата в беге на 100 м.

**Ключевые слова:** легкоатлеты-спринтеры, физическая подготовленность, специальная работоспособность работоспособность, биологически активные добавки, низкоинтенсивное лазерное излучение, максимальная анаэробная мощность.

**Введение.** Основной тенденцией подготовки современных спортсменов является неуклонное повышение тренировочных нагрузок. В ряде видов спорта такие воздействия достигли предельного уровня, следовательно, под их влиянием повышается риск перенапряжения, заболевания и преждевременного ухода из спорта [5, 8]. В связи с этим актуальным является поиск средств и методов, потенцирующих физическую подготовленность и способствующих повышению эффективности тренировочного процесса при подготовке к участию в ответственных соревнованиях.

В доступной научно-методической литературе [2, 9, 10], посвященной проблемам выбора способов повышения общей и специальной работоспособности, многие вопросы представлены достаточно широко. В частности, в спортивной практике применяются методики рефлексотерапии, электропунктурной диагностики, озонотерапии, вибротренинга, интер-

вально-гипоксической, нормобарической тренировки, нетрадиционной западной и восточной систем оздоровления.

Менее масштабно представлены нетрадиционные физиотерапевтические средства [4, 6], среди которых особое место занимает низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), способствующее активации физиологических ресурсов организма.

В последние годы с этой целью также применяются продукты пчеловодства (цветочная пыльца, перга, маточное и трутневое молочко). Апипродукты оказывают широкое профилактическое и разностороннее регулирующее действие на функции органов и систем организма, обладают иммуностимулирующим и иммунотропным действием [1, 3, 7].

В отличие от допингов, стимулирующих работоспособность организма за счёт снятия охранительного торможения, средства физиотерапевтического и природного происхождения направлены на воспол-

нение израсходованных при нагрузке резервов без стрессового импульсивно возбуждающего или резко тормозящего действия.

Вместе с тем имеющиеся сведения часто парадоксальны, носят фрагментарный характер, не учитывают динамику специальной работоспособности атлетов. Противоречивость и нерешенность данных вопросов и определили проблему исследования.

**Цель исследования.** Оценить эффективность воздействия комплексного применения физических и эргогенных средств на показатели специальной физической подготовленности и анаэробной работоспособности высококвалифицированных спортсменов.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 28 высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров, из них 14 мужчин (4 мастера спорта международного класса и 10 мастеров спорта) и 14 женщин (9 мастеров спорта и 5 кандидатов в мастера спорта), составивших экспериментальную группу (ЭГ). Оценка уровня специальной физической подготовленности испытуемых проводилась в три этапа: 1-й этап – до применения восстановительных средств; 2-й этап – после курсового применения биологических активных добавок (БАД) «Билар» и «Мультикомплекс MDX»; 3-й этап – после курсового воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ).

Для высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров учитывались результаты в беге на 100 м, высота прыжка вверх с места и среднее значение мощности, развиваемой в серии 7 подскоков.

Бег на 100 м выполнялся с низкого старта по командам стартера, результаты испытуемых фиксировались электронной хронометрической системой (мобильная система электронного хронометража «СТ-2153» общества с ограниченной ответственностью «Энергоинвест» (г. Омск)).

Значения высоты прыжка и среднее значение мощности подскоков определялись с помощью оптико-электронной системы регистрации параметров прыжков «OptoJump Next» фирмы «Microgate, Bologna» (Италия).

Для определения анаэробной работоспособности, имеющей исключительно важную роль в достижениях спринтеров, использовали модернизированную велоэргометрическую методику. Технологическое совершенствование методики заключалось во внесении изменений в конструкцию велоэргометра «Ergomedic 894E Peak Bike» фирмы «Monark Exercise AB» (Швеция). Так, для повышения точности определения изучаемых показателей в колесе велоэргометра проделаны четыре дополнительных отверстия. Напротив них установлен оптический датчик, сигнал с которого подается на аналогово-цифровой преобразователь (частота обработки сигнала 22050 Гц) и далее в персональный компьютер. Частота срабатывания датчика составляет 14,85 раза за один оборот педалей велоэргометра. Конструкция велоэргометра позволяла точно поддерживать величину механиче-

ской нагрузки на протяжении всей работы и во всем диапазоне скоростей. Таким образом, с высокой точностью определялась частота вращения педалей и ее колебания, а также мощность выполняемой работы (ошибка измерения не превышала 0,1%). Предлагаемая методика включает проведение серии проб:

- 6-секундная проба (1-я и 2-я проба, нагрузка 2 и 7% от массы тела) – кратковременные анаэробные пробы, достаточные, чтобы в полной мере отразить вклад алактатного источника энергии и оценить скоростные и скоростно-силовые способности;

- 15-секундная проба (нагрузка 5% от массы тела) – промежуточная анаэробная проба, отражающая параметры анаэробной мощности.

Для повышения спортивной работоспособности в течение 30 дней испытуемые ЭГ употребляли БАДы «Билар» и «Мультикомплекс MDX»: «Билар» – с 1-го по 10-й день из расчета 10 мг/кг массы тела, а с 11-го по 30-й день с учетом индивидуальной переносимости из расчета 15–20 мг/кг; «Мультикомплекс MDX» – с 1-го по 5-й день из расчета 0,5 г/кг массы тела; учитывая индивидуальную восприимчивость с 6-го по 10-й день из расчета 0,8–1 г/кг массы тела; и в последующие дни (с 11-го по 30-й день) из расчета 1,5 г/кг массы тела. Дневная доза делилась на 2 равные части. Первая половина принималась за 30 мин до тренировки, вторая половина – через 30 мин после завершения тренировки.

Для активизации обменных процессов и ускорения восстановления после тренировочных нагрузок испытуемым ЭГ дополнительно в течение 7 дней утром до начала первой тренировки с помощью медицинского лазерного прибора «Узор-ЗКС» проводили воздействие НИЛИ: длина волны 0,89 мкм, экспозиция – 6–8 мин, частота следования импульса – 1500 Гц. Процедура проводилась двумя излучателями на шее в области проекции сонных артерий. Мощность на выходе – 3,6 Вт.

Атлеты контрольной группы (КГ) не получали БАДы и сеансы НИЛИ.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследований (исходный уровень) значимых межгрупповых различий исследуемых показателей специальной физической подготовленности у легкоатлетов-спринтеров (женщин) не выявлено (табл. 1).

Курсовой прием атлетами ЭГ пищевых добавок оказал стимулирующее влияние на скоростно-силовые качества, следствием чего стало их существенное увеличение. Так, результаты в беге на 100 м улучшились на 3,3% по отношению к исходному уровню. Высота вертикального прыжка повысилась на 11,4%, а среднее значение мощности 7 подскоков – на 22,1% ( $p < 0,05$ ).

Курс НИЛИ, проведенный у испытуемых ЭГ после окончания приема БАДов «Билар» и «Мультикомплекс MDX», способствовал дальнейшему повышению исследуемых показателей. Так, результат в беге на 100 м достиг  $12,9 \pm 0,1$  с, что на 3,5% выше по сравнению с

Таблица 1

**Показатели специальной физической подготовленности высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) на отдельных этапах исследования,  $M \pm m$**

Показатель	Группа	Этап исследования			p
		1-й	2-й	3-й	
Бег на 100 м, с	ЭГ	13,47±0,13	13,03±0,12	12,99±0,13	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	КГ	13,4±0,12	13,44±0,14	13,38±0,13	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	-
Прыжок вверх с места, см	ЭГ	33,91±1,5	37,79±0,78	41,13±0,91	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	КГ	30,46±1,4	30,6±1,41	31,1±1,38	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	-
Мощность в серии из 7 подскоков, Вт/кг	ЭГ	32,73±1,54	39,95±1,36	44,28±0,78	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	КГ	30,78±1,04	31,24±1,12	31,61±1,09	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	-

исходным уровнем. Что касается высоты вертикального прыжка с места, то она повысилась на 21,2%. Среднее значение мощности 7 подскоков возросло на 35,2% ( $p < 0,05$ ).

Применение же НИЛИ после курса пищевых добавок привело к более выраженным изменениям данных показателей. Так, высота прыжка вверх увеличилась на 8,8%, а мощность подскоков – на 10,8% ( $p < 0,05$ ).

Приведенные выше различия между показателями высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) свидетельствовали о стимулировании обменных процессов в мышечной ткани у атлетов ЭГ за счет дополнительного приема пищевых добавок «Билар» и «Мультикомплекс MDX» и курсового воздействия НИЛИ. Отмеченная активация способствовала повышению уровня специальной физической подготовленности, что приводило к росту спортивно-технических результатов.

В ходе дальнейших исследований по аналогичной схеме определялись показатели специальной физической подготовленности у высококвалифицированных

легкоатлетов-спринтеров (мужчин). У них, так же как и у женщин, на 1-м этапе достоверных различий в изученных маркерах специальной физической подготовленности не обнаружено (табл. 2).

Курсовой прием испытуемыми ЭГ эргогенных пищевых добавок способствовал повышению результатов в беге на 100 м на 2,9%, высоте вертикального прыжка – на 17,5%, мощности 7 подскоков – на 17,9% выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ).

После сочетанного воздействия НИЛИ и приема эргогенных средств у испытуемых ЭГ отмечено дальнейшее повышение специальной физической подготовленности. Так, результат в беге на 100 м улучшился на 3,8% по отношению к исходному уровню, высота прыжка вверх с места повысилась на 29,4%, среднее значение мощности 7 подскоков возросло на 28,4% ( $p < 0,01$ ).

Анаэробная работоспособность имеет исключительно важную роль в достижениях спринтеров, поэтому дальнейшее исследование было направлено на изучение влияния комплексного приема пищевых

Таблица 2

**Показатели специальной физической подготовленности высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) на отдельных этапах исследования,  $M \pm m$**

Показатель	Группа	Этап исследования			p
		1-й	2-й	3-й	
Бег на 100 м, с	ЭГ	11,69±0,07	11,35±0,08	11,24±0,07	1:2 <0,01 1:3 <0,01
	КГ	11,71±0,07	11,63±0,04	11,71±0,08	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	-
Прыжок вверх с места, см	ЭГ	41,16±1,64	48,3±1,76	53,29±1,75	1:2 <0,05 1:3 <0,01
	КГ	41,53±2,02	42,04±2,25	41,57±2,28	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	-
Мощность в серии из 7 подскоков, Вт/кг	ЭГ	42,62±1,46	50,25±1,36	54,74±1,45	1:2 <0,05 1:3 <0,01
	КГ	44,22±1,28	44,95±1,32	44,36±1,27	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	-

добавок «Билар», «Мультикомплекс MDX» и НИЛИ на способность испытуемых выполнять кратковременную работу предельной мощности. Для её оценки применялась серия проб на велоэргометре «Ergomedic 894E Peak Bike» (Швеция).

На первом этапе исследований у испытуемых обеих групп значимых различий во всех пробах, отражающих скоростные и силовые способности, а также максимальную анаэробную мощность, не выявлено.

После применения эргогенных средств (2-й этап исследований) наблюдалось достоверное повышение большинства показателей, характеризующих скоростную и скоростно-силовую компоненту мышечных сокращений спортсменок (табл. 3).

В частности, у женщин ЭГ, по сравнению с исходным уровнем, скорость вращения педалей возросла на 5,1% в скоростной и на 4,9% в скоростно-силовой пробах ( $p < 0,05$ ). Градиент прироста мощности во время выполнения первого движения также достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился на 3,71%.

Курсовое же воздействие НИЛИ еще больше повысило скоростные и скоростно-силовые возможности легкоатлетов-спринтеров (женщин) ЭГ. Так, в первой 6-секундной пробе скорость вращения педалей увеличилась на 7,2%, во второй пробе – на 8,1% по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ ). Нарастание скорости в обоих случаях сопровождалось сокращением времени достижения частоты вращения педалей до 70% от максимальной частоты. При скоростной работе время выхода на заданную частоту сократилось на 10,7%, а при скоростно-силовой работе – на 9,9%. Градиент прироста мощности во время выполнения первого движения увеличился на 9,1% ( $p < 0,05$ ).

Характерно, что сочетанное применение лазерной терапии после курса приема БАДов во второй 6-секундной пробе также привело к потенцированию максимальной частоты движений на 3,1%, градиента прироста мощности во время выполнения первого движения – на 5,1% ( $p < 0,05$ ).

При увеличении продолжительности анаэробной работы до 15 с (табл. 4) различия между исследуемыми показателями до и после приема БАДов сохраняются в большинстве показателей. В частности, максимальная мощность увеличилась на 2,9%, относительная – на 3,7% ( $p < 0,05$ ).

Курсовое воздействие НИЛИ еще более повышало анаэробную работоспособность. Так, по сравнению с исходным состоянием, максимальная мощность увеличилась на 5,7%, относительная – на 6,2% ( $p < 0,05$ ).

В ЭГ до и после воздействия НИЛИ КВ достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился на 3,6%, что косвенно свидетельствует об увеличении скорости мобилизации фосфагенной энергетической системы за счёт повышенной мощности в начале 15-секундной пробы. Дальнейшая лазерная стимуляция не оказывала существенного влияния на процессы энергообеспечения интенсивной мышечной работы в смешанном (гликолитическом) режиме.

Аналогичные исследования были проведены среди легкоатлетов-спринтеров (мужчин). У них после приема пищевых добавок по сравнению с исходным состоянием скорость вращения педалей в первой 6-секундной пробе увеличилась на 5,4%, во второй – на 5,6% ( $p < 0,05-01$ ), таблица 5.

Выполнение велоэргометрических проб в обоих случаях сопровождалось сокращением времени достижения частоты вращения педалей до 70% от

Таблица 3

**Показатели скоростных и силовых способностей у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) на отдельных этапах исследования,  $M \pm m$**

Показатель	Группа	Этап исследования			p
		1-й	2-й	3-й	
1-я 6-секундная проба					
Fmax1, об/мин	ЭГ	165,15±2,09	173,56±2,43	177,10±1,82	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	КГ	163,75±6,03	164,77±6,15	165,39±6,41	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
t 70% 1, с	ЭГ	2,419±0,094	2,282±0,085	2,159±0,024	1:3 <0,05
	КГ	2,402±0,126	2,351±0,113	2,287±0,116	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
2-я 6-секундная проба					
Fmax2, об/мин	ЭГ	140,80±1,44	147,70±1,57	152,24±1,55	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	КГ	138,53±6,70	139,18±6,84	140,32±6,86	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
t 70% 2, с	ЭГ	2,606±0,123	2,385±0,123	2,298±0,083	1:3 <0,05
	КГ	2,594±0,17	2,506±0,155	2,496±0,174	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
J, Вт/с	ЭГ	245,12±8,32	254,23±9,82	267,42±8,16	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	КГ	240,07±6,93	243,73±22,3	245,32±21,8	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	

**Примечание:** Fmax – максимальная частота вращения педалей велоэргометра; t 70% – время достижения частоты вращения педалей велоэргометра, равное 70% от максимально возможной; J – градиент прироста мощности во время выполнения стартового движения на велоэргометре.

Таблица 4

**Показатели максимальной анаэробной мощности у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) на отдельных этапах исследования,  $M \pm m$**

Показатель	Группа	Этап исследования			p
		1-й	2-й	3-й	
15-секундная проба					
Nmax, Вт	ЭГ	522,24±6,86	537,58±6,75	552,45±5,21	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	КГ	515,11±4,67	517,50±8,43	520,5±14,54	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
Not, Вт/кг	ЭГ	7,38±0,09	7,66±0,09	7,84±0,04	1:3 <0,05
	КГ	7,20±0,24	7,24±0,26	7,21±0,24	>0,05
	p	>0,05	>0,05	<0,05	
КВ, у. е.	ЭГ	0,967±0,015	0,953±0,016	0,932±0,008	1:3 <0,05
	КГ	0,950±0,012	0,945±0,014	0,940±0,012	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	

**Примечание:** Nmax – абсолютная мощность работы; Not – относительная мощность работы; КВ – коэффициент выносливости.

Таблица 5

**Показатели скоростных и силовых способностей у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) на отдельных этапах исследования,  $M \pm m$**

Показатель	Группа	Этап исследования			p
		1-й	2-й	3-й	
1-я 6-секундная проба					
Fmax1, об/мин	ЭГ	196,32±3,01	207,02±2,91	211,34±2,91	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	КГ	193,57±3,96	194,23±4,38	196,34±3,90	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
t 70% 1, с	ЭГ	2,064±0,084	1,834±0,099	1,721±0,021	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	КГ	1,906±0,087	1,879±0,057	1,852±0,088	>0,05
	p	>0,05	>0,05	<0,05	
2-я 6-секундная проба					
Fmax2, об/мин	ЭГ	155,32±2,31	164,14±2,53	173,64±3,35	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	КГ	153,17±4,56	155,06±4,86	153,09±3,48	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
t 70% 2, с	ЭГ	2,212±0,103	2,033±0,043	1,969±0,067	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	КГ	2,189±0,109	2,105±0,108	2,053±0,108	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
J, Вт/с	ЭГ	416,02±29,45	429,32±36,95	440,04±37,3	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	КГ	411,75±65,23	433,34±64,84	432,18±64,37	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	

**Примечание:** обозначения те же, что и в таблице 3.

максимальной. При скоростной работе время выхода на заданную частоту сократилось на 11,2%, а при скоростно-силовой работе – на 8,1%. Градиент прироста мощности во время выполнения первого движения в ЭГ вырос на 3,2% ( $p < 0,05$ ). Лазерная терапия способствовала дальнейшему повышению скоростных и скоростно-силовых возможностей легкоатлетов-спринтеров (мужчин) ЭГ.

В результате по сравнению с исходным состоянием скорость вращения педалей сократилась на 7,7% при скоростной работе и на 11,8% при скоростно-силовой работе в 6-секундных пробах ( $p < 0,01$ ). Время достижения частоты вращения педалей до 70% от максимально возможной в обоих случаях сократилось на 16,6 и 10,1% соответственно. Одновременно нарастал и градиент скорости вращения педалей на 6,5% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6

Показатели максимальной анаэробной мощности у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) на отдельных этапах исследования,  $M \pm m$

Показатель	Группа	Этапы исследования			p
		1-й	2-й	3-й	
15-секундная проба					
Nmax, Вт	Э	792,79±21,23	845,53±17,57	870,32±18,6	1:2 <0,05 1:3 <0,05 2:3 <0,05
	К	794,44±36,65	800,91±36,58	796,86±36,6	>0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	
Not, Вт/кг	Э	8,37±0,12	8,98±0,20	9,13±0,23	1:2 <0,05 1:3 <0,05
	К	8,40±0,25	8,57±0,26	8,49±0,25	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
КВ	Э	0,973±0,011	0,951±0,011	0,939±0,012	1:3 <0,05
	К	0,959±0,020	0,956±0,022	0,948±0,018	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание: обозначения те же, что и в таблице 4.

Применение НИЛИ после курса приема пищевых добавок привело к повышению максимальной частоты движений на 5,8% и градиента прироста мощности во время выполнения первого движения на 2,5% во второй 6-секундной пробе ( $p < 0,05$ ).

При увеличении продолжительности анаэробной работы до 15 с (табл. 6) различия между исследуемыми показателями сохранились. В частности, максимальная мощность работы увеличилась на 6,6%, относительная – на 7,3% ( $p < 0,05$ ).

Курсовое воздействие НИЛИ по сравнению с исходным состоянием привело к значительному увеличению максимальной и относительной мощности работы на 9,8 и 9,1% соответственно ( $p < 0,01$ ).

У мужчин ЭГ КВ до и после воздействия НИЛИ, так же как и у женщин, достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился на 3,49%. Таким образом, применение НИЛИ в указанном режиме активизирует мобилизацию фосфагенной энергетической системы, не влияя на её емкость, что уменьшает объём работы. Кроме того, применение НИЛИ достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличило на 2,9% максимальную анаэробную мощность по сравнению с уровнем, отмеченным после курса приема эргогенных средств.

В КГ высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров, как женщин, так и мужчин, принимавших мнимый сеанс НИЛИ и сбалансированный пищевой рацион согласно требованиям избранного вида спорта, значимых изменений по результатам всех проб не выявлено.

**Заключение.** Подтверждена высокая эффективность спланированного варианта комплексного применения физических и эргогенных средств на показатели специальной физической подготовленности высококвалифицированных спортсменов. В частности, за время исследования (37 дней) у вы-

сококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин и мужчин) прирост результатов в беге на 100 м увеличился на 3,5 и 3,8%, в высоте прыжка вверх с места – на 21 и 29,5%, в мощности в серии из 7 подскоков – на 35,3–28,43% соответственно. Также выявлены существенные различия в потенцировании анаэробной работоспособности спортсменов обоего пола по результатам велоэргометрических проб. Так, в первой 6-секундной пробе максимальная частота движения увеличилась на 7,2 и 7,6%, во второй – на 8,1 и 11,8%, прирост градиента мощности во время выполнения первого движения – на 5,7 и 9% соответственно. В 15-секундной пробе максимальная мощность работы выросла на 5,8 и 9,7%, относительная – 6,2 и 9% соответственно ( $p < 0,05-01$ ).

Таким образом, установленные в ходе исследования улучшения в показателях специальной физической подготовленности и анаэробной работоспособности свидетельствуют о наличии выраженного кумулятивного эффекта, обусловленного комплексным воздействием физических и эргогенных средств на организм высококвалифицированных атлетов.

**Литература**

1. Аньшакова, В.В. Комплексные пищевые добавки из возобновляемого сырья для специализированного питания спортсменов / В.В. Аньшакова, А.В. Степанова, Д.М. Уваров // Техника и технол. пищ. производств. – 2017. – Т. 44, № 1. – С. 5–10.
2. Боровик, С.Г. Функциональная подготовленность легкоатлетов-спринтеров на этапе спортивного совершенствования в процессе реализации программы восстановительных мероприятий / С.Г. Боровик // Психол.-пед. и мед.-биол. пробл. физ. культ. и спорта. – 2014. – № 3 (32). – С. 15–20.
3. Гаврилова, Н.Б. Современное состояние и перспективы развития производства специализированных продуктов для питания спортсменов / Н.Б. Гаврилова, М.П. Щетинин, Е.А. Молибога // Вопр. питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – 100–106.
4. Zubovskiy, D.K. Пути и методы использования лечебных физических факторов в восстановлении и повышении

- работоспособности спортсменов / Д.К. Зубовский, Н.Г. Кручинский, В.С. Улащик // Спорт. мед.: наука и практи. – 2012. – № 1. – С. 20–27.
5. Каркищенко, В.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии / В.Н. Каркищенко, Н.Н. Каркищенко // Спорт. мед.: наука и практи. – 2013. – № 1. – С. 7–17.
  6. Наумова, Э.М. Программы адаптации в профессиональном спорте и принципы их коррекции / Э.М. Наумова, О.Н. Борисова, Е.А. Беляева // Вестн. новых мед. технол. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 240–249.
  7. Сейфулла, Р.Д. Адаптогены в спорте высших достижений / Р.Д. Сейфулла, И.М. Кондрашин // Спорт. мед.: наука и практи. – 2011. – № 1. – С. 54–55.
  8. Сергеева, Н.А. Техническая подготовка легкоатлетов-спринтеров группы спортивного совершенствования / Н.А. Сергеева, Е.А. Симонова // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2017. – № 12 (154). – С. 248–251.
  9. Солодков, А.С. Особенности утомления и восстановления спортсменов / А.С. Солодков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2013. – № 6 (100) – С. 131–143.
  10. Юшкевич, Т.П. Пути совершенствования процесса подготовки десятиборцев высокой квалификации / Т.П. Юшкевич, И.В. Романов // Мир спорта. – 2012. – № 3. – С. 3–9.

T.M. Brooke, P.A. Terekhov, N.V. Osipova, A.V. Zyukin

### The effectiveness of the impact of the integrated use of physical and ergogenic on indicators of special physical fitness, performance and recovery processes of highly skilled athletes

**Abstract.** The current article describes the effectiveness of influence of combined use physical and ergogenic means on indicators of special physical fitness and anaerobic performance of highly skilled athletes. The research has revealed that a combined course application of food supplements «Bilar» and «Multicomplex MDX» followed by sessions of laser therapy leads to a pronounced training effect. Thus, after consumption So, after taking nutritional supplements in relation to the initial level, the athletic performance of track and field sprinter women in running 100 meters improved by 3,3%. The height of the vertical jump increased by 11,4%. The average power of 7 jumps – by 22,1% ( $p < 0,05$ ). The use of low-intensity laser radiation after a course of food additives led to even more pronounced changes in these indicators. Thus, the result in 100 m running reached  $12,9 \pm 0,1$  s, which is 3,5% higher than the initial level. The height of the vertical jump from the spot increased by 21,2%. The average power of 7 jumps increased by 35,2% ( $p < 0,05$ ). In highly skilled male sprint athletes, the exchange intake of ergogenic nutritional supplements also led to an increase in running at 100 meters by 2,9%, a vertical jump height by 17,5%, and a capacity of 7 jumps – 17,9% above the initial level ( $p < 0,05$ ). After the combined action of low-intensity laser radiation and the use of ergogenic agents in male sprint athletes, a further increase in special physical fitness was noted. Thus, the result in the 100 m race improved by 3,8% compared to the initial level, the height of the jump up from the spot increased by 29,4%, the average power of 7 jumps increased by 28,4% ( $p < 0,01$ ). In general, this effect in highly skilled sprinter athletes is revealed in the increasing speed, power components of the muscle contraction, the maximum power in operation of an anaerobic nature, which led to an increase in repulsive forces when performing movements of explosive nature, reducing the time in the interaction with the support and growth of the sports result in a 100 m race.

**Key words:** sprint athletes, physical fitness, special performance health, dietary supplements, low-intensity laser radiation, maximum anaerobic power.

Контактный телефон: +7-915-658-47-64; e-mail: bryktmcenter@rambler.ru

Ю.В. Слустовская, М.В. Крысько,  
О.Ю. Стрелова, В.Н. Куклин

## Исследование волос с целью диагностики употребления психоактивных веществ

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

**Резюме.** Рассматривается возможность использования волос как одного из объектов исследования для диагностики употребления психоактивных веществ с целью установления не только факта употребления, но и выявления срока давности и продолжительности приема токсических веществ. Полученные результаты важны не только в медицинской практике для получения врачами полной картины ремиссии у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении (F10–F19), но и в судебной практике для решения социальных вопросов, например вопросов опеки. Для постановки эксперимента разработана модель длительного употребления лекарственных веществ (фенobarбитал и димедрол) на лабораторных животных – морских свинках белого, черного и рыжего природного окраса. Разработаны методики ферментативного гидролиза (химотрипсином, химопсином и папаином) для изолирования психоактивных веществ из шерсти лабораторных животных. Проведен эксперимент по обнаружению фенobarбитала и дифенгидрамина в шерсти животных через 28 дней после прекращения приема веществ. Фенobarбитал был обнаружен в количестве от 18,91 до 19,85 нг/мг, дифенгидрамин – от 5,71 до 7,04 нг/мг. Разработанные методики ферментативного гидролиза апробированы на экспертном материале (волосы) освидетельствуемых лиц, собранных согласно рекомендациям Приказа Минздрава Российской Федерации от 27.01.2006 г. № 40. Всего за время исследования было проанализировано 118 проб волос, 14 образцов показали положительный анализ на наличие наркотических, психотропных и других токсических веществ, таких как метамфетамин, метилэксгонин, кокаин, амфетамин, форметорекс, пировалерон, метадон, тетрагидроканнабинол, фенobarбитал, тропикамид, димедрол, сальбутамол, никотин. Установлено, что данные методики изолирования позволяют проводить скрининговое исследование с целью обнаружения психоактивных веществ для последующей диагностики факта их употребления.

**Ключевые слова:** волосы, психоактивные вещества, ферментативный гидролиз, кислотный гидролиз, щелочной гидролиз, освидетельствуемое лицо, фенobarбитал, дифенгидрамин, шерсть лабораторных животных.

**Введение.** В настоящее время все более актуальными становятся проблемы наркотической зависимости как среди взрослых людей, так и среди подростков и молодежи [2]. Наркомания – это общее название болезней, проявляющихся влечением к постоянному приему в возрастающих количествах наркотических, психотропных и иных токсических веществ вследствие стойкой психической и физической зависимости от них с развитием абстиненции при прекращении их приема, что приводит к глубоким изменениям личности и другим расстройствам психики, а также к нарушениям функций внутренних органов. Масштабы и темпы распространения наркомании в стране таковы, что ставят под угрозу здоровье молодежи и будущее значительной ее части, социальную стабильность российского общества в уже ближайшей перспективе [3].

Согласно блоку F10–F19 класса V Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), принятой в России в качестве единого нормативного документа для учета заболеваемости, причин обращения населения в медицинские учреждения всех ведомств, причин смерти, идентификация психоактивного вещества должна основываться на возможно большем числе источников информации. К ним относятся данные, сообщенные самим индивидом,

результаты лабораторных исследований биологических объектов (биологические жидкости, придатки кожи), характерные соматические и психологические признаки, клинические и поведенческие симптомы, а также другие очевидные данные, такие как вещество, находящееся в распоряжении пациента, или информация от третьих лиц [5].

Вопрос диагностики наркомании и токсикомании возникает в тех случаях, когда больной скрывает их наличие у него. При добровольном обращении за лечением, когда больной заявляет, какой препарат является предметом его злоупотребления, диагностика не представляет сложности. В случаях, когда больной скрывает наличие у него наркомании или токсикомании, диагностика крайне сложна. Приходится ориентироваться на обнаружение комплекса явлений, которые дали бы возможность диагностировать наличие заболевания. Диагностику наркомании или токсикомании можно проводить по следующим критериям [10]:

– выявление в анамнезе приема больным в качестве лечебного препарата какого-либо психоактивного вещества или самолечение этими веществами, сведения от родственников о регулярном употреблении обследуемым лицом психоактивного вещества;



– наличие на коже следов частых инъекций, рубцов от мелких абсцессов, пигментных пятен после кровоподтеков, в особенности на локтевых сгибах, на бедрах и т. д. Эти данные весьма характерны для людей, которые используют внутривенные вливания или подкожные инъекции;

– возникновение абстинентного синдрома после короткого периода госпитализации с прекращением доступа к психоактивным веществам или обращения к врачу за лечебной помощью в состоянии, которое можно расценивать как абстинентный синдром;

– наличие психических изменений, возникших в связи с длительным употреблением психоактивных веществ (изменение характера поведения, резкие перепады настроения, нарушение внутрисемейных отношений).

– соматические, в том числе неврологические, изменения, которые могут дать основание считать их возникшими в связи с длительным употреблением вышеуказанных веществ.

– обнаружение в биологическом материале (слюна, моча, пот, кровь, волосы, ногти) психоактивных веществ или их специфических метаболитов – лабораторные методы исследования [10].

В последнее время появилось достаточно большое число публикаций на тему методов обнаружения наркотических, психотропных и иных токсических веществ, а также их основных метаболитов в биологическом материале человека с использованием высокочувствительного аналитического оборудования. Но самой главной остается проблема надлежащей пробоподготовки биологических объектов, так как это основной и наиболее важный этап в лабораторном исследовании наличия токсических веществ.

Процесс пробоподготовки включает три основные стадии: изолирование токсиканта из биологического материала, очистку полученных извлечений и концентрирование экстракта с последующей в случае необходимости дериватизацией пробы. Самым важным этапом в процессе пробоподготовки является стадия изолирования ксенобиотика из биологического объекта, так как именно на данном этапе можно частично или полностью потерять токсикант и впоследствии не обнаружить его даже при использовании современного и высокочувствительного аналитического оборудования.

В практике химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий в настоящее время наиболее часто применяют методику кислотного и щелочного гидролиза с последующей жидкость-жидкостной экстракцией для изолирования токсиканта из биологического объекта и анализа извлечений.

Некоторые авторы [7, 12–14] для исследования основных классов наркотических, психотропных и других токсических веществ предлагают метод мягкого энзиматического (ферментативного) гидролиза биообъектов. Условия проведения их подбирают таким образом, чтобы фермент проявлял свою макси-

мальную активность и при этом лабильные вещества не подвергались гидролизу.

На базе Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета начиная с 2009 г. проводятся исследования по разработке методик ферментативного гидролиза следующих биообъектов: плазма крови [9], волосы (шерсть) [8] с применением протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, химопсин, пепсин и папаин).

Проведенные Н.А. Чувиной [9] исследования показали и доказали перспективность применения методик гидролиза трипсином, химотрипсином и химопсином для изолирования ряда лекарственных веществ из плазмы крови, что позволило продолжить исследования по разработке методик энзимного гидролиза, используя в качестве объектов волосы.

**Цель исследования.** Разработка методик изолирования ряда лекарственных средств из волос как объекта химико-токсикологического анализа с применением гидролиза протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, химопсин и папаин) и апробация их на экспертном материале.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили с использованием следующих реактивов: субстанция фенобарбитала по фармакопейной статье (ФС) 2.1.0041.15, субстанция дифенгидрамина гидрохлорид по ФС 42-0232-07, ферменты папаин фирмы «Вектон», трипсин, химотрипсин и химопсин фирмы «Самсон-Мед», субстанция трилона Б (чда), субстанция цистеина, микрогранулированная пудра для обесцвечивания волос (до 7 тонов) и 6% оксигент фирмы «Estel Princess Essex». Для проведения исследования использовали лабораторное оборудование: вибрационную шаровую мельницу «RetschMM-200», настольную центрифугу «Hettich Rotanta 460 R», роторную мешалку «Intelli — MixerRM-1L», аналитические весы «Sartorius CP224S», газовый хроматограф с масс-селективным детектором «Agilent 7890 A/5977 MSD» на колонке «HP — 5 ms» (30м × 0,25мм × 0,25 мкм), управление с помощью программы Mass Hunter GCMS. Полученные данные обрабатывали в программах Mass Hunter Qualitative Analysis и Mass Hunter Quantitative Analysis.

В проводимом эксперименте использовали шерсть лабораторных животных – морских свинок белого, рыжего и черного природного окраса, срезанную по истечении каждых 28 дней эксперимента. Животные ежедневно получали раствор фенобарбитала и димедрола в дозе, соответствующей суточной дозе для человека. Протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, химопсин и папаин – выбирали, основываясь на аминокислотном составе белков шерсти (волос). В качестве модельных лекарственных веществ (МЛВ) выбрали фенобарбитал и димедрол, которые ежедневно в виде 0,1 % водного раствора перорально вводили лабораторным животным [8].

Полученные навески шерсти промывали от внешних загрязнений (вода очищенная, метанол) и из-

мельчали в шаровой мельнице до порошкообразной массы (23 ГГц, 15 мин). Метанол, полученный после промывки образцов шерсти, анализировали в пред-ставленных ниже условиях.

Гидролиз химопсином, трипсином и химотрипси-ном проводили по следующей методике: к навеске шерсти добавляли раствор фермента в фосфатном буфере (рН 7,4) в соотношении 1:100, термостати-ровали (37°C, 3 ч), пробы центрифугировали (4600 об/мин, 10 мин), центрифугат отбирали. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента, вы-держивали следующие 3 ч в аналогичных условиях. Гидролиз папаином выполняли в следующих услови-ях: к навеске шерсти добавляли раствор фермента в ацетатном буфере (рН 4,7) в соотношении 1:100, термостатировали (37°C, 3 ч), пробы центрифугиро-вали (4600 об/мин, 10 мин), центрифугат отбирали. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента, выдерживали следующие 3 ч в аналогичных условиях. Общее время ферментативного гидролиза составило 6 ч. Извлечение фенобарбитала (рН=2) и дифенги-драмина (рН=9–10) проводили жидкость-жидкостной экстракцией порциями хлороформа по 3 мл 3 раза [8].

Для сравнения эффективности работы методик ферментативного гидролиза белков шерсти (волос) использовали методики кислотного и щелочного ги-дролиза как наиболее часто используемые в практике химико-токсикологических лабораторий и судебно-химических отделений [6, 7].

Полученные экстракты из проб шерсти иссле-довали с помощью газовой хроматографии на хро-матографе «Agilent 7890 A/5977 MSD». Ввод пробы осуществляли автоматически. Условия анализа: газ-носитель – гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 280°C, температура интерфейса МС детектора 290°C, температура колони-ки программируемая: начальная – 80°C в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50°C/мин до 100°C, далее 30°C /мин до 300°C с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току в диапазоне масс  $m/z$  40–500 а. е. м.

Количественное определение дифенгидрамина и фенобарбитала проводили с помощью газовой хро-матографии с масс-селективным детектированием (ГХ МС), расчет вели по градуировочному графику, построенному по стандартным растворам субстанции дифенгидрамина гидрохлорида и фенобарбитала. Методики количественного определения ГХ МС были валидированы [8]. На начальном этапе эксперимента проводили изучение фонового уровня эндогенных веществ в природно окрашенной (белая, черная и рыжая) шерсти контрольных животных, которым в течение эксперимента вводили воду очищенную.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что состав белых, черных и рыжих образцов шерсти сопоставимый, но интенсивность пиков существенно выше у природно рыжих образцов (рис. 1, 2).

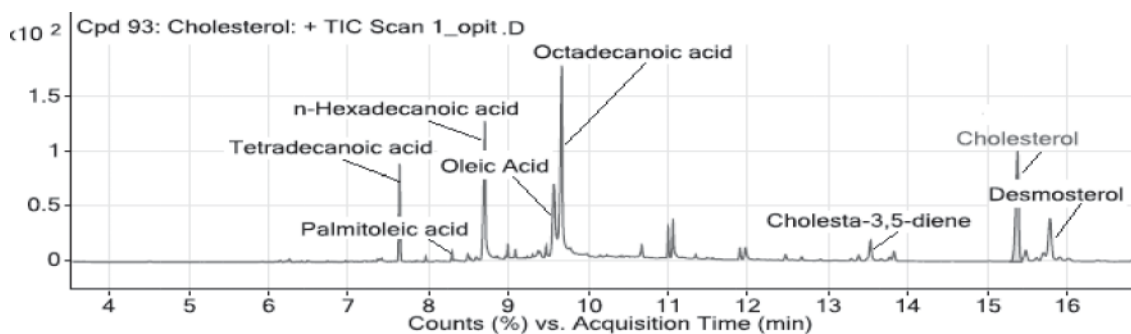


Рис. 1. Хроматограмма и масс-спектр экстракта после ферментативного гидролиза образцов белой шерсти контрольного животного

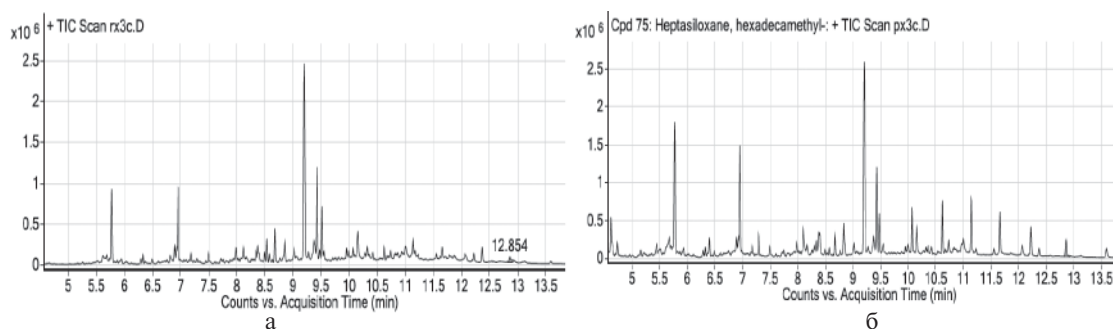


Рис. 2. Хроматограммы извлечений эндогенных веществ из черной (а) и рыжей (б) шерсти контрольных животных после ферментативного гидролиза

Таблица 1

Количественное содержание фенобарбитала и дифенгидрамина в образцах шерсти после ферментативного гидролиза, n=6 (p=95%)

Окрас шерсти	Метрологические характеристики	Протеолитические ферменты		
		химопсин	химотрипсин	папаин
Фенобарбитал				
Белая	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	29,26±0,65	30,78±0,91	29,13±0,43
	ε, %	2,23	2,94	1,48
	CV, %	0,87	1,15	0,57
Черная	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	20,23±1,24	22,60±1,51	24,07±1,08
	ε, %	6,15	6,70	4,49
	CV, %	2,67	2,74	1,95
Рыжая	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	22,19±0,75	6,95±3,58	26,11±3,49
	ε, %	3,37	13,29	13,36
	CV, %	1,31	4,18	5,19
Дифенгидрамин				
Белая	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	23,07±0,92	23,20±0,95	25,47±0,75
	ε, %	3,98	4,11	2,96
	CV, %	1,55	1,60	1,15
Черная	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	23,66±3,26	32,24±3,15	23,64±2,81
	ε, %	13,79	9,78	11,89
	CV, %	5,36	4,24	5,16
Рыжая	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	17,60±2,11	19,95±1,23	18,74±2,54
	ε, %	11,98	6,17	13,54
	CV, %	5,19	2,40	6,72

Показано, что наибольшее содержание фенобарбитала и дифенгидрамина в пробах шерсти получено в экстрактах после гидролиза папаином, химотрипсином и химопсином, что объясняется низкой специфичностью данных ферментов и сродством их к аминокислотам в последовательностях белков волос (шерсти) (табл. 1).

После последней стрижки животным прекратили давать раствор димедрола и фенобарбитала, отбор шерсти провели через 28 дней. Параллельно после прекращения приема веществ проводили забор мочи в течение нескольких дней. Из мочи проводили прямую жидкость-жидкостную экстракцию хлороформом

при pH 9–10 (для дифенгидрамина), при pH 2 (для фенобарбитала) и исследовали ГХ МС (табл. 2).

Димедрол в моче был обнаружен на 4-й день, фенобарбитал – на 11-й день в следовых количествах 2,40 мкг/мл и 0,90 – 1,50 мкг/мл соответственно. Эти результаты согласуются с данными литературы о фармакокинетических параметрах данных веществ [14, 15].

Разработанные методики ферментативного гидролиза были апробированы на образцах волос освидетельствуемых лиц, собранных согласно рекомендациям Приказа Минздрава Российской Федерации от 27.01.2006 г. № 40. Если масса образцов

Таблица 2

Количественное содержание фенобарбитала и дифенгидрамина в образцах черной шерсти после ферментативного гидролиза через 28 дней после прекращения приема веществ, n=6 (p=95%)

Фермент	Метрологические характеристики	Фенобарбитал	Дифенгидрамин
Химопсин	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	19,85±0,81	7,04±1,11
	ε, %	4,07	15,71
	CV, %	1,77	6,11
Папаин	$\bar{X} \pm \Delta X$ , нг/мг	18,91±0,73	5,71±1,68
	ε, %	3,88	29,39
	CV, %	1,93	11,43

волос была 300 мг и более, проводили параллельно кислотный, щелочной и ферментативный гидролиз. При наличии массы образцов волос 100 мг и менее проводили только ферментативный гидролиз. Всего за время исследования было проанализировано 118 проб волос. 14 образцов показали положительный анализ на наличие наркотических, психотропных и других токсических веществ, таких как метамфетамин, метилэксгонин, кокаин, амфетамин, форметорекс, пировалерон, метадон, тетрагидроканнабинол, фенобарбитал, тропикамид, димедрол, сальбутамол, никотин.

Применение разработанной методики гидролиза папином в образцах волос обследуемых лиц также позволило обнаружить в пробе флюконазол, который характеризуется длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать его однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз в сутки или 1 раз в неделю – по другим показаниям [4].

При проведении апробации разработанных методик ферментативного гидролиза были получены следующие результаты. У пациента «А» был произведен отбор волос в количестве, достаточном для проведения параллельно кислотного, щелочного и ферментативного гидролиза. На хроматограммах после кислотного (рис. 3а) и щелочного гидролиза (рис. 3б), кроме пиков эндогенных веществ, был обнаружен пик никотина. На хроматограмме после гидролиза папином (рис. 3в), кроме пиков эндогенных веществ и пика никотина, был идентифицирован пик пировалерона. Данное психотропное вещество (пировалерон) не было обнаружено в пробах волос после проведения кислотного и щелочного гидролиза даже на уровне базовой линии (на уровне шума) (рис. 3).

Полученные результаты показали достоинства и возможности методики ферментативного гидролиза папином с целью проведения скринингового исследования проб волос. В некоторых случаях (согласно направлению на химико-токсикологическое исследование) забор биоматериала (волос) осуществляли параллельно отбору другого биообъекта – мочи. Дополнительно забор волос проводили с целью доказательства наличия и отсутствия факта употребления наркотических, психотропных и иных токсических веществ или для подтверждения продолжительной ремиссии у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, так как обнаружение большинства токсических веществ в моче возможно лишь в сроки до 7 дней с момента последнего употребления. При проведении параллельного исследования проб мочи и волос пациента «Б», направленного для подтверждения ремиссии, были обнаружены только никотин и его метаболиты: котинин и гидроксикотинин. В образцах волос пациента «В», помимо никотина, был обнаружен амфетамин, что является доказательством факта употребления пациентом психотропного вещества (эпизодическое употребление без выраженной клинической картины и психического расстройства). Данный результат является основанием для продол-

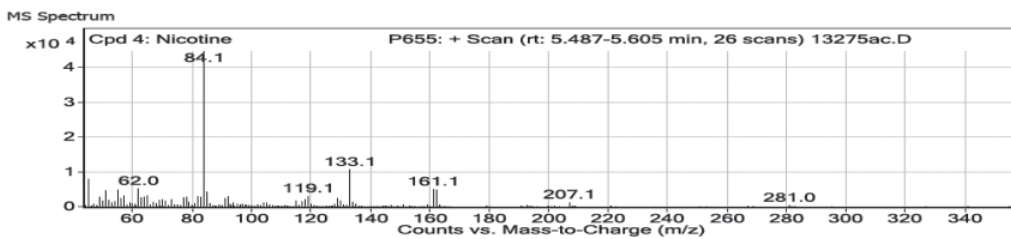
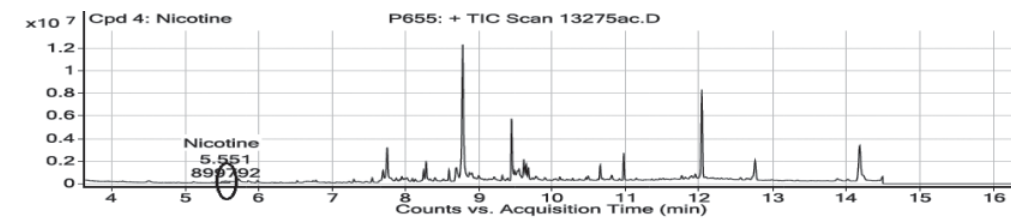
жения диспансерного наблюдения пациента «В» и повторного направления на химико-токсикологическое исследование.

**Заключение.** В последнее время вопросы, связанные с исследованием волос на предмет обнаружения психоактивных веществ, являются актуальными. Анализ волос позволяет не только установить факт употребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, но и выявить продолжительность, периодичность и срок давности их приема (обнаружение токсикантов в организме спустя недели, месяцы после окончания их приема). Все вышеизложенное показывает преимущество исследования волос перед исследованиями биожидкостей (плазма крови, кровь, моча).

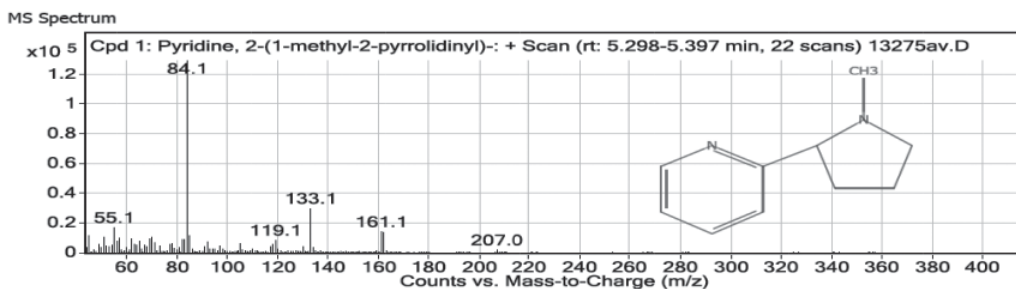
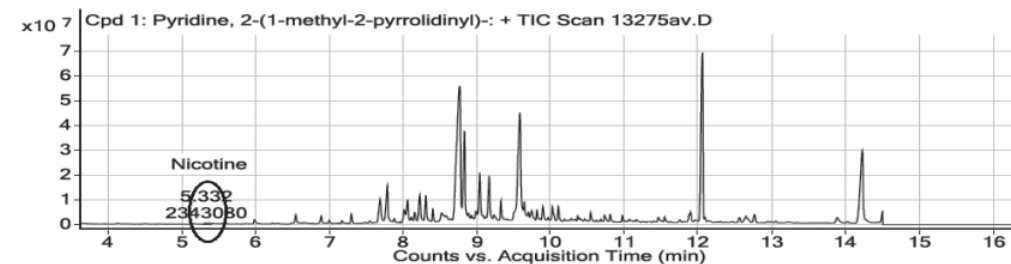
В последнее время с целью установления факта употребления запрещенных и (или) лекарственных веществ для решения социальных вопросов в рамках судебного разбирательства (опекунство, судебные разбирательства по вопросам наследства, уголовные преступления, связанные с употреблением наркотических или иных психотропных веществ) граждан по решению суда направляют для обязательного прохождения исследования на факт употребления психоактивных веществ, где в качестве биологического материала указаны волосы. Данная практика уже давно введена в странах Европы, например в Германии, где исследование волос является обязательным в случае окончания срока лишения лицензии на право управления транспортным средством водителем по причине управления в состоянии наркотического опьянения [11].

Химико-токсикологическое исследование волос позволяет психиатрам-наркологам контролировать ремиссию у пациента благодаря возможности установления эпизодического употребления (без выраженной клинической картины) психоактивных веществ в сроки от 1 до 6 месяцев (в зависимости от длины материала).

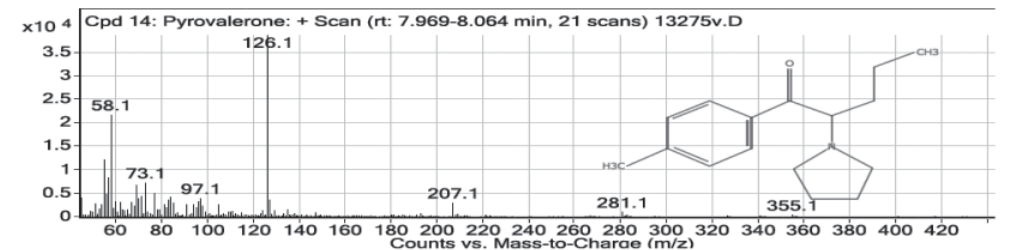
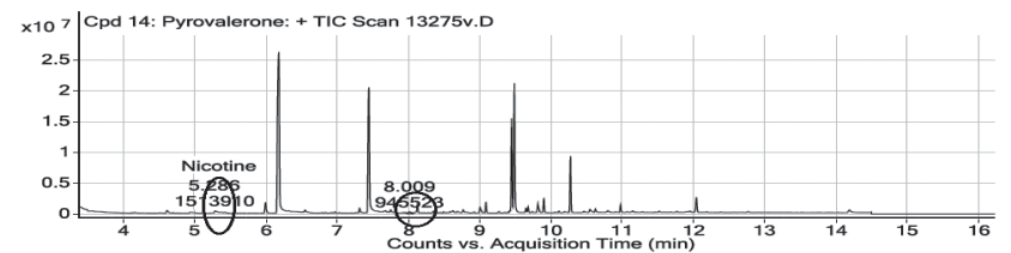
Отравления химическими веществами остаются весьма значимыми не только для гражданских лиц, но и для военнослужащих, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [1]. В этой связи использование волос в качестве объекта химико-токсикологического анализа в рамках проведения предварительных и периодических медицинских осмотров, включая медицинское освидетельствование, для военнослужащих частей постоянной боевой готовности и ряда военно-учетных специальностей (операторы боевых расчетов ракетных войск стратегического назначения, летчики военно-космических войск, личный состав надводных и подводных кораблей Военно-морского флота) является весьма актуальным. Проведение данного медицинского контроля позволяет диагностировать как острое, так и хроническое отравление различными токсикантами. Это позволит не только своевременно назначить соответствующее лечение, но и провести профилактические мероприятия по предупреждению распространения данных профессиональных заболеваний химической этиологии [1].



а



б



в

Рис. 3. Хроматограммы и масс-спектры экстрактов после кислотного (а), щелочного (б) и ферментативного гидролиза папайном (в) образцов волос пациента «А»

Литература

1. Гребенюк, А.Н. Профилактика отравлений химическими веществами в армии и на флоте / А.Н. Гребенюк [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2009. – Т. 330, № 11. – С. 15–19.
2. Исламова, А.А. Проблемы подростковой наркомании / А.А. Исламова // Психол., социол. и педагог. – 2016. – № 10 (61). – С. 78–80.
3. Ишимова, А.Е. Проблема наркомании в России / А.Е. Ишимова // Молодой ученый. – 2015. – № 6 (4). – С. 48–52.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд. – М.: РИА Новая волна, 2012. – 1216 с.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. – М.: Медицина, 2003. – 2466 с.
6. Савчук, С.А. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием: информационное письмо / С.А. Савчук [и др.]. – М.: ННЦ Наркологии, 2014. – 42 с.
7. Симонов, Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях / Е.А. Симонов [и др.]. – М.: Анахарсис, 2000. – 130 с.
8. Слустовская, Ю.В. Изолирование лекарственных средств из волос с применением протеолитических ферментов для химико-токсикологических исследований: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Ю.В. Слустовская. – СПб., 2018. – 24 с.
9. Чувина, Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов: дис. ... канд. фарм. наук / Н.А. Чувина. – СПб., 2013. – 140 с.
10. Шабанов, П.Д. Наркология: руководство / П.Д. Шабанов. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
11. Balikova, M. Hair analysis for drugs of abuse. Plausibility of interpretation / M. Balikova // Biomedical papers. – 2005. – № 149 (2). – P. 199–207.
12. Kintz, P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair / ed. by P. Kintz. – New York: Taylor & Francis Group, 2007. – 382 p.
13. Míguez-Framil, M. Enzymatic hydrolysis of human hair for illicit drug determination by gas chromatography mass-spectrometry / M. Míguez-Framil [and etc.] // Analytical Chemistry. – 2007. – № 79 (22). – P. 8564–8570.
14. Moffat, A.C. Clarke's analysis of drug and poisons / A.C. Moffat [and etc.]. – 4th edition. – London: The Pharmaceutical press, 2011. – 615 p.
15. Tomlin, M. Pharmacology and pharmacokinetics: A basic reader / M. Tomlin. – United Kingdom: Springer-Verlag London Limited, 2010. – 70 p.

Yu.V. Slustovskaya, M.V. Krysko, O.Yu. Strelova, V.N. Kuklin

**Hair research for the diagnosis of psychoactive substance use**

**Abstract.** *The possibility of using hair as one of the objects of research for the diagnosis not only the fact of use of psychoactive substances but also identification the statute of limitations and duration of using toxic substances is considered. These results are important not only in medical practice to provide doctors with a complete picture of remission in patients (F10–F19), but also in judicial practice to resolve social issues, for example, custody issues. A model of long-term use of substances (phenobarbital and diphenhydramine) was developed on laboratory animals – guinea pigs of white, black and red natural colour. Enzymatic hydrolysis techniques (chymotrypsin, hemopexin and papain) was developed to isolate psychoactive substances from the hair staff of laboratory animals. phenobarbital and diphenhydramine were detected in animal hair 28 days after the substance was discontinued. Phenobarbital was detected in an amount of from 18,91 to 19,85 ng/mg, diphenhydramine from 5,71 to 7,04 ng/mg. The developed methods of enzymatic hydrolysis were tested on expert material (hair) of the examined persons collected according to the recommendations of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 40 of January 27, 2006. In total, 118 hair samples were analyzed during the study, 14 samples showed a positive analysis for the presence of psychoactive and other substances: methamphetamine, methylecgonine, cocaine, amphetamine, formethorex, pirogerone, methadone, tetrahydrocannabinol, phenobarbital, tropicamide, diphenhydramine, salbutamol, nicotine. Developed methods of isolation allow screening search to detect psychoactive substances for the diagnosis of their use.*

**Key words:** *hair, psychoactive substances, enzymatic hydrolysis, acid hydrolysis, alkaline hydrolysis, examined person, phenobarbital, diphenhydramine, hair of laboratory animals.*

Контактный телефон: +7-909-585-39-22; e-mail: ulia.slustovskaya@pharminnotech

А.Е. Антушевич<sup>1</sup>, А.Н. Гребенюк<sup>2</sup>, А.Г. Климов<sup>3</sup>,  
А.А. Ярцева<sup>3</sup>, В.Г. Антонов<sup>1</sup>, А.В. Болехан<sup>1</sup>, Е.Г. Богданова<sup>1</sup>

## Противолучевая активность препаратов, содержащих дисульфиды глутатиона

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

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

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

**Резюме.** В экспериментах на белых беспородных мышцах, подвергнутых острому внешнему воздействию гамма-излучения, и в исследованиях на клеточной культуре A431 изучена противолучевая активность и возможный механизм фармакологического действия препаратов окисленного глутатиона. В качестве противолучевых средств исследовали глутоксим, моликсан и литан, которые вводили мышам внутривенно через 1, 24, 48 и 72 ч после облучения. Влияние дисульфидов глутатиона на состояние костномозгового кроветворения оценивали по количеству эндогенных колоний, выросших на селезенках мышшей-самцов BALB/c на 9 сут после облучения, об интенсивности пролиферации клеток костного мозга и уровне биосинтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты судили по включению <sup>3</sup>H-тимидина. Для изучения возможных механизмов фармакологической активности дисульфидов глутатиона применяли модель *in vitro* с использованием специализированной клеточной культуры A431, а также оценивали содержание интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-4 и эпидермального фактора роста в сыворотке крови лабораторных животных. Показано, что облучение в дозе 7,3 Гр приводит к гибели 80% мышшей. Применение препаратов дисульфидов глутатиона – глутоксима, литана и моликсана – в дозах 30 мг/кг в качестве средств терапии острых лучевых поражений снижает летальность облученных животных на 50–60%. Противолучевой эффект препаратов окисленного глутатиона может быть обусловлен их способностью ускорять репаративные процессы в клетках костного мозга, стимулировать продукцию зрелых клеток крови и восстанавливать функционально активную конформацию рецепторов гемопоэтических цитокинов. Препараты дисульфидов глутатиона оказывают стимулирующее влияние на рецептор эпидермального фактора роста, что проявляется в активации процессов фосфорилирования экстракционно регулируемых киназ 1, 2.

**Ключевые слова:** облучение, радиопротектор, окисленный глутатион, дисульфиды глутатиона, фармакологические эффекты, цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-4, эпидермальный фактор роста, рецепторы.

**Введение.** Вследствие расширения контактов с источниками ионизирующих излучений, возможности повторения аварийных ситуаций на объектах атомной энергетики, продолжения космических полетов риск переоблучения организма постоянно возрастает. Несмотря на разработку многочисленных лекарственных препаратов и биологически активных добавок для профилактики и лечения различных форм радиационных поражений, проблема поиска новых фармакологических средств противорадиационной защиты человека по-прежнему остается актуальной.

При острой лучевой болезни судьба облученного организма определяется прежде всего глубиной и длительностью лейко- и тромбоцитопении, которые, в свою очередь, зависят от величины сохранившегося после облучения пула стволовых клеток. В основе патогенетической терапии лучевой гемодепрессии лежит применение цитокинов [5, 7].

Однако одним из лимитирующих фармакологическую активность факторов является десенситизация соответствующих рецепторов к цитокинам, в качестве которых выступают эти регуляторы гемопозеза [6, 8, 9]. В последние годы внимание исследователей обращено на применение в качестве противолучевых средств эндогенных регуляторов тиол-дисульфидного обмена, в частности фармакологическим средствам, которые

содержат окисленный глутатион и обладают способностью восстанавливать чувствительность кроветворных клеток к гемопоэтическим цитокинам [5, 10].

**Цель исследования.** Провести сравнительную оценку противолучевой активности фармакологических препаратов, содержащих соли окисленного глутатиона.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на белых беспородных мышцах-самцах и линейных мышцах BALB/c массой 20–22 г. При моделировании острых радиационных поражений животных подвергали общему однократному гамма-облучению на установке «ИГУР-1» при мощности дозы 1,4–1,22 Гр/мин. Доза облучения составляла 7,3 Гр, что соответствовало 80% летальной дозе при 30-суточном наблюдении (ЛД<sub>80/30</sub>). Контроль поглощенной дозы проводили с помощью дозиметра «ИД-11».

В качестве противолучевых средств исследовали глутоксим, моликсан и литан. Глутоксим является фармакологическим аналогом окисленного глутатиона. Действующее вещество глутоксима – бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль. Моликсан – органическая соль дисульфида глутатиона и инозина. Его действующее вещество – инозина гли-

цил-цистеинил-глутамат динатриевая соль (рибофурозил-гипоксантина-глицил-цистеинил-глутамата динатрия). Литан является дилитиевой солью дисульфида глутатиона. Действующее вещество литана – бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин дилитиевая соль. Препараты вводили мышам внутрибрюшинно через 1, 24, 48 и 72 ч после облучения.

Влияние дисульфидов глутатиона на состояние костномозгового кроветворения лабораторных животных оценивали согласно методике эндогенного колониеобразования [15] по количеству колоний, выросших на селезенках мышей-самцов BALB/c на 9 сут после облучения в дозе 7,3 Гр.

Об интенсивности пролиферации клеток костного мозга и уровне биосинтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) судили по включению <sup>3</sup>H-тимидина, который вводили внутрибрюшинно из расчета 1 мкКи/г массы тела за 30–40 мин до эвтаназии животных. ДНК выделяли из костного мозга бедренных костей на 3-и, 9-е и 12-е сут после лучевого воздействия. Измерение радиоактивности ДНК производили на жидкостно-сцинтилляционном счетчике «RackBeta» фирмы «LKB» (Швеция). Радиоактивность ДНК характеризовали величиной удельной активности, которую выражали в количестве импульсов/мин/мг ДНК.

Содержание провоспалительного цитокина интерлейкина-1β (IL-1β), противовоспалительного цитокина IL-4 и эпидермального фактора роста (ЭФР) в сыворотке крови животных определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа «ELISA» фирмы «Endogen» (Соединенные Штаты Америки) по прилагаемым к наборам описаниям процедуры. Концентрацию цитокинов рассчитывали в пг/мл по калибровочным кривым.

Для изучения возможных механизмов фармакологической активности дисульфидов глутатиона применяли модель *in vitro* с использованием специализированной клеточной культуры A431. Приготовление клеточных лизатов, электрофоретическое разделение, электроперенос, иммуноокрашивание

белков и удаление с мембраны связавшихся антител проводили по методике Е.Б. Буровой [4].

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с расчетом среднего значения и ошибки среднего. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Показано, что как однократное, так и многократное (курсовое) введение глутоксима, моликсана или литана способствует сохранению жизни 60–70% облученных животных. Эффективность исследуемых веществ была практически сопоставимой.

Противолучевой эффект моликсана обусловлен ускорением репаративных процессов в клетках костного мозга и восстановлением необходимого пула кроветворных (стволовых и коммитированных) клеток костного мозга. Это подтверждается данными об увеличении почти в 2,5–3 раза количества стволовых клеток в методике эндогенного колониеобразования (табл. 1) и росту в среднем на 300% интенсивности включения меченого <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК клеток костного мозга (табл. 2).

Подтверждением активации пролиферативных процессов в облученном костном мозге мышей, получавших моликсан, могут служить результаты экспериментов с <sup>3</sup>H-тимидином. Установлено, что у облученных животных на 3-и сут после лучевой травмы интенсивность включения <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК клеток костного мозга была в 2 раза ниже, чем у необлученных животных. Однако на 9-е и 12-е сут после радиационного воздействия величина изучаемого показателя в 1,7 раза превышала его значения по сравнению с уровнем до облучения (см. табл. 2).

Выявлено, что все исследуемые препараты окисленного глутатиона при курсовом применении после облучения позволяют нормализовать процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток, в первую очередь миелобластов и мегакариобластов, что обеспечивает восполнение пула клеток

Таблица 1

**Влияние моликсана на массу селезенки и число эндогенных колоний в селезенке мышей-самцов BALB/c на 9-е сутки после острого гамма-облучения в дозе 7,3 Гр**

Показатель	Количество животных	Масса селезенки, мг	Число эндогенных колоний
Облучение (контроль)	17	42,8±3,1	5,7±1,1
Облучение + моликсан	18	75,5±3,2*	14,6±1,8*

**Примечание:** \* – различия по сравнению с контролем (по критерию Стьюдента),  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Влияние моликсана на интенсивность включения <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК клеток костного мозга мышей-самцов BALB/c, подвергнутых острому гамма-облучению в дозе 7,3 Гр, %**

Показатель	До облучения	После облучения, сут		
		3-и	9-е	12-е
Облучение (контроль), n=40	100±	55±	170±25	155±24
Облучение + моликсан, n=40	100±	145±23*	280±33*	350±48*

**Примечание:** \* – различия по сравнению с контролем (по критерию Фишера),  $p < 0,05$ .



периферической крови: не только лейкоцитов, но и тромбоцитов [1].

Согласно существующим в настоящее время представлениям, выраженность постлучевой гемодепрессии определяется состоянием систем пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга, активность которых находится под регуляторным контролем ЭФР и IL-1β (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что лучевое воздействие на животных контрольной группы сопровождалось увеличением в крови содержания ЭФР и IL-1β. Так, в плазме крови животных, облученных в дозе 4,5 Гр, содержание ЭФР увеличилось по сравнению с уровнем исходных величин в 1,5–1,8 раза. Уровень IL-1β повысился при этом более чем в 2 раза. В отличие от IL-1β содержание IL-4 повышалось в крови животных на пике лучевого синдрома лишь на 25–30%.

Казалось бы, повышение уровня ЭФР и IL-1β в крови животных, подвергшихся лучевому воздействию, является благом для организма и может свидетельствовать об активации репаративных процессов. Однако клинические наблюдения свидетельствуют об обратном: параллельно с ростом в крови животных концентрации исследуемых цитокинов увеличилась выраженность проявлений гемодепрессии. Применение моликсана в качестве средства лечения острых радиационных поражений значительно уменьшало выраженность клинических проявлений радиационных гематологических расстройств и способствовало нормализации концентрации изучаемых цитокинов.

Заметим, что основным компонентом исследуемых препаратов явился окисленный глутатион (GSSG), фармакологическим аналогом которого является глутоксим. Механизмы фармакологической активности глутоксима схожи с действием ряда цитокинов, но остаются до конца не выясненными. В этой связи на клетках A431 изучалось действие глутоксима на активность рецептора ЭФР, контролируемые им транскрипционные факторы STAT1 и STAT3, Ras-зависимые сигнал-передающие экстраклеточно регулируемые киназы (pERK) 1, 2 в сравнении с GSSG и ЭФР.

EGFR-рецепторная тирозинкиназа проявляет сродство к ЭФР и активность при образовании димера за счет дисульфидных связей. Глутоксим и GSSG стиму-

лируют EGFR при концентрациях 0,002–0,02 ммоль/л, что соответствует содержанию GSSG в межклеточной жидкости. Активность EGFR появляется через 5 мин после внесения исследуемых препаратов в среду инкубации и становится максимальной на 60-й мин. Действие глутоксима и GSSG на клетки сопровождается активацией pERK 1, 2, транскрипционного фактора STAT3, но не STAT1. Активация цитоплазматических белков носит волнообразный характер и определяется на 1-й, 4-й, 8-й, 16-й и 24-й ч после инкубации. Результаты исследований указывают на способность препаратов окисленного глутатиона восстанавливать функционально активную конформацию рецепторов цитокинов и соответственно чувствительность клеток к их воздействию [2, 4], что позволяет объяснить ряд фармакологических эффектов исследуемых средств действием эндогенных цитокинов.

Таким образом, противолучевой эффект препаратов окисленного глутатиона может быть обусловлен их способностью ускорять репаративные процессы в клетках костного мозга, стимулировать продукцию зрелых клеток крови и восстанавливать функционально активную конформацию рецепторов гемопоэтических цитокинов.

В исследованиях *in vitro* на клеточной культуре A431 установлено, что моликсан, вносимый в инкубационную среду, вызывает стимуляцию рецептора ЭФР в течение 8 ч наблюдения. Характер активации рецептора выражается в небольшом (в среднем в 3 раза) повышении уровня фосфорилирования рецепторных белков в течение первых 5 мин с последующим снижением до контрольного значения к 30-й мин (первая волна). Затем следует возрастание активации (в среднем в 11 раз) через 1 ч с последующим снижением через 4 ч и достижением максимума через 8 ч (вторая волна).

Особый интерес представляют данные по изучению влияния моликсана на состояние внутриклеточных сигнал-передающих систем, в частности на активность pERK 1, 2, которые, по мнению M. Adachi et al. [11], G. Filomeni et al. [12], играют одну из ключевых ролей в процессах клеточной пролиферации.

Установлено, что динамика активации pERK 1, 2 в клетках A431 при действии моликсана в целом аналогична изменению выраженности процессов фосфорилирования рецепторов ЭФР: активация pERK 1, 2

Таблица 3

**Влияние моликсана на содержание ЭФР, IL-1β и IL-4 в крови белых беспородных мышей-самцов, облученных в дозе 4,5 Гр, пг/мл**

Показатель		До облучения	Сроки после облучения, сут	
			3-и	10-е
ЭФР	Облучение (контроль), n=20	4,2±0,54	6,7±0,58*	7,8±1,1*
	Облучение + моликсан, n=20		4,7±0,51#	4,9±0,43#
IL-1β	Облучение (контроль), n=20	59,4±6,2	78,9±8,1*	134,2±12,6*
	Облучение + моликсан, n=20		60,5±6,3#	67,1±6,7#
IL-4	Облучение (контроль), n=20	23,8±2,5	29,9±4,1	33,1±4,3*
	Облучение + моликсан, n=20		52,5±6,3#	60,5±6,3#

**Примечание:** \* – различия по сравнению с исходным уровнем; # – по сравнению с контролем (по критерию Стьюдента), p<0,05.

регистровалась через 5 мин, а затем через 4–8 ч после начала инкубации. Следовательно, моликсан оказывает стимулирующее влияние на рецептор ЭФР, что проявляется в активации процессов фосфорилирования сигнальных белков, в частности MAP-киназы pERK 1.

**Заключение.** Выявлено, что глутоксим и моликсан способствуют активации процессов фосфорилирования рецепторов ЭФР, что проявляется в активации сигнальных белков. Митогенактивируемый протеинкиназный каскад используется клеткой для регуляции транскрипционных генов в ответ на изменения в окружающей среде [13, 14]. В целом препараты дисульфидов глутатиона способны восстанавливать функционально активную конформацию рецепторов цитокинов и соответственно чувствительность клеток к воздействию цитокинов, что позволяет объяснить ряд их фармакологических эффектов действием эндогенных цитокинов.

### Литература

1. Антушевич, А.А. Экспериментальное изучение лечебной эффективности литиевой соли дисульфида глутатиона в условиях острого внешнего  $\gamma$ -облучения / А.А. Антушевич [и др.] // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 451–458.
2. Антушевич, А.А. Патологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки / А.А. Антушевич [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 3 (43). – С. 32–37.
3. Бузова, Е.Б. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксимом в клетках A431 / Е.Б. Бузова [и др.] // Докл. РАН. – 2005. – Т. 40, № 4. – С. 1–3.
4. Бузова, Е.Б. Активация транскрипционных факторов STAT1 и STAT3 при окислительном стрессе в клетках A431 включает Src-зависимую трансактивацию рецептора EGF / Е.Б. Бузова [и др.] // Цитология. – 2003. – Т. 45, № 5. – С. 466–477.
5. Гребенюк, А.Н. Противолучевые свойства интерлейкина-1 / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза. – СПб.: Фолиант, 2012. – 216 с.
6. Гребенюк, А.Н. Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений / А.Н. Гребенюк [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2011. – Т. 332, № 2. – С. 13–17.
7. Рождественский, Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств / Л.М. Рождественский // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 513–520.
8. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.
9. Солнцева, О.С. Роль цитокинов в осуществлении апоптотических процессов клеток иммунной системы у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в малых дозах / О.С. Солнцева [и др.] // Иммунология. – 2000. – Т. 21, № 3. – С. 22–24.
10. Ярцева, А.А. Экспериментальное изучение механизмов гемостимулирующей активности органической соли дисульфида глутатиона и инозина в условиях острого радиационного воздействия / А.А. Ярцева, А.Е. Антушевич, А.Н. Гребенюк // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2016. – № 1. – С. 79–84.
11. Adachi, M. Nuclear export of MAP kinase (ERK) involves a MAP kinase kinase (MEK)-dependent active transport mechanism / M. Adachi [et al.] // J. Cell Biol. – 2000. – Vol. 148, № 4. – P. 849–856.
12. Filomeni, G. Cell signaling and the glutathione redox system / G. Filomeni [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2002. – Vol. 64. – P. 1057–1064.
13. Filomeni, G. Glutathione disulfide induces apoptosis in U937 cells by a redox-mediated p38 MAP kinase pathway / G. Filomeni [et al.] // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P. 64–66.
14. Fernandes, A.P. Holmgren A. Glutaredoxins: glutathione dependent redox enzymes with functions far beyond a simple thioredoxin backup system / A.P. Fernandes, A. Holmgren // Antioxid. Redox Signal. – 2004. – Vol. 6. – P. 63–74.
15. Till, J.E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells / J.E. Till, E.A. McCulloch // Radiat. Res. – 1961. – Vol. 14. – P. 213–222.

A.E. Antushevich, A.N. Grebenyuk, A.G. Klimov, A.A. Yartseva, V.G. Antonov, A.V. Bolechan, E.G. Bogdanova

### Anti-radiation activity of preparations containing glutathione disulfides

**Abstract.** Radioprotective activity and possible mechanism of pharmacological action of oxidized glutathione medicinal was studied in experiments on white inbred mice and on cell culture A431. Glutoxim, molixan and litan, which were administered intraperitoneally to mice 1, 24, 48 and 72 hours after irradiation, were examined as antiradiation agents. The effect of glutathione disulfides on the condition of bone marrow hematopoiesis was assessed by the number of endogenous colonies grown on the spleens of BALB/c male mice for 9 days after irradiation, the intensity of bone marrow cell proliferation and the level of Deoxyribonucleic acid biosynthesis were judged by the inclusion of  $^3\text{H}$ -thymidine. To study the possible mechanisms of the pharmacological activity of glutathione disulfides, an *in vitro* model was used using the specialized cell culture A431, and the content of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-4 and epidermal growth factor in the serum of laboratory animals was also assessed. It was shown that radiation at a dose of 7,3Gy resulted in the death of 80% of mice. The use of drugs containing glutathione disulfide – glutoxim, lithane and molixan in doses of 30 mg/kg as a means of treatment of acute radiation injuries reduced the mortality of irradiated animals by 50–60%. It was established that radioprotective effect of oxidized glutathione medicinal can be due to their ability to accelerate reparative processes in bone marrow cells, stimulate the production of mature blood cells and restore the functionally active conformation of hematopoietic cytokine receptors. Glutathione disulfide medicinals have a stimulating effect on the receptor of epidermal growth factor, which is manifested in the activation of phosphorylation processes of the Extracellularly regulated kinases 1, 2.

**Key words:** irradiation, radioprotector, oxidized glutathione, glutathione disulfides, pharmacological effects, cytokines, interleukin-1, interleukin-4, epidermal growth factor, receptors.

Контактный телефон: +7-921-946-52-70; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.И. Андриянов, А.Л. Сметанин, Т.И. Субботина,  
Ж.В. Плахотская, И.А. Коновалова, Н.И. Дарьина

## Результаты предварительных испытаний бортового рациона питания экипажей дальней и военно-транспортной авиации

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

**Резюме.** Летный состав дальней и военно-транспортной авиации подвержен воздействию пилотажных перегрузок, сопровождающихся развитием гравитационных отклонений и сложных функциональных перестроек, направленных на компенсацию происходящих гемодинамических изменений в организме летчика. Для компенсации неблагоприятного влияния факторов обитаемости на состояние здоровья летчиков во время полетов большой продолжительности необходима организация полноценного питания непосредственно на борту самолета. Новый опытный образец бортового рациона питания, подлежащий предварительным испытаниям, представляет собой набор продуктов для питания летчиков в длительном полете. Он должен обладать высокими органолептическими показателями, достаточной пищевой и энергетической ценностью, удовлетворять требованиям к хранению и удобству употребления в пищу непосредственно в полете. На современном научно-техническом уровне проведены предварительные испытания опытного образца бортового рациона питания с участием личного состава дальней и военно-транспортной авиации в реальных условиях служебно-боевой деятельности. Установлено, что употребление его в пищу военнослужащими на протяжении длительного полета не сопровождалось отрицательными изменениями состояния здоровья летчиков. Входящие в состав бортового рациона питания продукты обладают высокими органолептическими свойствами. Для снижения энергетической ценности целесообразно оптимизировать содержание основных нутриентов путем сокращения жировой составляющей. Полученные путем анкетирования и опроса потребителей данные свидетельствуют о необходимости расширения ассортимента рациона следующими продуктами питания: сыром плавленым, сухофруктами, шоколадом и др. Полученные в ходе выполнения данной работы результаты являются научной основой для совершенствования питания данной категории военнослужащих.

**Ключевые слова:** бортовой рацион питания, химический состав, энергетическая ценность, витамины, минералы, белки, жиры, углеводы, Воздушно-космические силы, экипажи самолетов.

**Введение.** В последние годы существенно возросла интенсивность служебно-боевой деятельности летного состава Воздушно-космических сил (ВКС) Российской Федерации (РФ). При этом возникли и требуют своего практического решения вопросы материально-технического обеспечения подразделений ВКС, в том числе продовольственное обеспечение экипажей. Кроме того, постоянное развитие авиационной техники предъявляет повышенные требования не только к состоянию здоровья авиационных специалистов, но и к уровню их военно-профессиональной работоспособности. Известно, что процессы управления современным самолетом автоматизированы и не требуют значительных физических усилий. Наряду с этим намного увеличилось количество контролируемых экипажем приборов, расширилось информационное поле, поэтому процесс пилотирования стал характеризоваться более выраженным нервно-эмоциональным напряжением. Летный состав дальней и военно-транспортной авиации подвержен воздействию пилотажных перегрузок, сопровождающихся развитием гравитационных отклонений и сложных функциональных перестроек, направленных

на компенсацию происходящих гемодинамических изменений в организме летчика. Это может привести к раннему ограничению профессиональной пригодности летного состава [1, 2].

В связи с этим важное значение имеет компенсация неблагоприятного влияния факторов обитаемости объектов военной техники и окружающей среды на состояние здоровья летчиков. Особая роль в профилактике указанных нарушений отводится питанию. Кроме того, указанная категория военнослужащих совершает полеты большой продолжительности, в течение которых необходима организация полноценного питания непосредственно на борту самолета.

Новый опытный образец бортового рациона питания, подлежащий предварительным испытаниям (ООБРП), представляет собой набор продуктов, способствующий поддержанию военно-профессиональной работоспособности и сохранению высокого уровня здоровья летного состава в период длительного полета. В состав ООБРП включены новые специальные продукты в удобной потребительской упаковке. Разработанный ООБРП должен обладать высокими органолептическими показателями, достаточной

пищевой и энергетической ценностью, удовлетворять требованиям к хранению, удобству употребления в пищу непосредственно в полете.

Все эти характеристики ООБРП существенно влияют на функциональное состояние, работоспособность и состояние здоровья экипажей самолетов в период длительных полетов, продолжающихся более четырех часов [4].

**Цель исследования.** Совершенствование организации питания членов экипажей самолетов, проверка приемлемости использования ООБРП для продовольственного обеспечения экипажей самолетов в период длительного полета.

Для достижения указанной цели необходимо определить оптимальную пищевую и энергетическую ценность ООБРП и ее соответствие потребностям экипажа в энергии и пищевых веществах в количествах, адекватных условиям профессиональной деятельности. Это необходимо для поддержания физической и военно-профессиональной работоспособности экипажа. Кроме того, необходимо проверить приемлемость и удобство использования ООБРП при организации питания экипажа при выполнении учебно-боевых задач в реальных условиях, оценить органолептические свойства и полноту потребления продуктов, входящих в состав ООБРП.

**Материалы и методы.** Испытания ООБРП проводились с участием семи экипажей самолетов дальней и военно-транспортной авиации ВКС Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ): ИЛ-76 – 2 экипажа, ТУ-22МЗ – 1 экипаж, ТУ-95МС – 2 экипажа, ИЛ-78 – 2 экипажа. Всего в испытаниях принимали участие 40 военнослужащих в возрасте от 25 до 48 лет.

На испытания представлены четыре варианта ООБРП, отличающиеся по составу вторых блюд. Особенностью ООБРП является обновленная комплектация консервированными продуктами питания (табл. 1).

Для определения качества продуктов по норме ООБРП каждый испытуемый заполнял дегустационные листы установленной формы, в которых по пятибалльной системе оценивал органолептические свойства (вкус, запах, цвет, консистенция, внешний вид) входящих в рацион продуктов питания.

Оценка органолептических свойств кофе натурального растворимого и чая черного байхового проводилась в стационарных условиях летной столовой в связи с отсутствием технической возможности получения горячей воды на борту самолета. Органолептические свойства кофе и чая оценены в 4,8 и 2,5 балла соответственно.

Проверка приемлемости и удобства использования ООБРП при организации питания экипажа во время выполнения длительного полета, исследование полноты потребления ООБРП проводились в ходе организации питания участников испытаний путем заполнения дневника самонаблюдения и опросника «Шкала оценки симптомов желудочно-кишечного тракта» (англ. – Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS) [5]. Опросник состоит из 15 вопросов, которые преобразуются в 5 шкал (характеризующих синдромы): DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, AP – абдоминальная боль, RS – рефлюксный синдром. В данном исследовании заполнение опросника проводили до приема ООБРП (до выполнения полетного задания) и после него.

Таблица 1

Состав опытного образца бортового рациона питания

Наименование	Количество на 1 чел., г			
	Варианты комплектования			
	1	2	3	4
Хлеб консервированный	120	120	120	120
Консервы мясоовощные (мясо тушеное с картофелем и овощами)	400	–	–	–
Консервы мясоовощные (рагу с овощами и мясом)	–	400	–	–
Консервы мясорастительные (фрикадельки с рисом)	–	–	400	–
Консервы мясорастительные (фрикадельки с макаронами)	–	–	–	400
Паштет «Нежный»	50	50	–	–
Паштет печеночный	–	–	50	50
Икра из овощей	100	100	–	–
Рагу из овощей	–	–	100	100
Пюре яблочное	100	100	100	100
Фруктово-ягодный концентрат (для напитка)	25	25	25	25
Фруктово-ореховая палочка	35	35	35	35
Кофе натуральный растворимый	2	2	2	2
Чай черный байховый	2	2	2	2
Сахар	60	60	60	60
Салфетки дезинфицирующие, шт.	1	1	1	1
Салфетки бумажные, шт.	1	1	1	1
Ложка пластмассовая, шт.	1	1	1	1

Среднесуточный уровень энерготрат военнослужащих определялся хронометражно-табличным способом с расчетом коэффициента физической активности. Уровень суточных энерготрат испытуемых, который используется для оценки энергетической адекватности рациона питания, определялся с помощью формулы Харриса – Бенедикта для определения основного обмена с учетом вида деятельности участников испытаний [3].

Показатели фактического питания были проанализированы при оценке функционального состояния организма летного состава и анализе показателей, характеризующих их статус питания до и после полета.

Соматометрические и функциональные методики исследований включали определение массы тела (МТ), индекса массы тела (ИМТ), индекса талии-бедр, содержания жира в организме, динамометрию кистей, артериального давления и пульса, жизненной емкости легких до и после полета. Исследование адекватности представленного на предварительные

испытания ООБРП проводилось в условиях реального выполнения военнослужащими служебно-боевых задач при совершении ими длительного полета (более 4 ч). Химический состав и энергетическая ценность ООБРП представлены в таблице 2.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что средняя энергетическая ценность ООБРП составляет 1657,9 ккал. Химический состав и энергетическая ценность ООБРП представлены в таблице 2.

Таким образом, при комплектовании ООБРП устранено существенное различие по ассортименту продуктов и их количеству между вариантами комплектования, имеющимися ранее в норме № 20, представленной в таблице 3 [6].

Коэффициент физической активности военнослужащих, участвовавших в испытаниях, составил 1,69. Расчетная потребность в энергии, или величина суточных энергозатрат, определялась перемножением значения данного коэффициента и величины

Таблица 2

**Химический состав и калорийность четырех вариантов ООБРП**

Показатель	ООБРП				
	вариант 1	вариант 2	вариант 3	вариант 4	Среднее значение
Калорийность, ккал	1562,4	1504,0	1782,7	1782,7	1657,9
Белки, г	48,9	30,9	39,5	39,5	37,7
Жиры, г	59,2	66,4	75,9	75,9	69,3
Углеводы, г	208,5	195,7	235,4	235,4	218,7

Таблица 3

**Норма № 20, бортовой паек для экипажей самолетов и вертолетов**

Наименование	Количество на 1 чел., г			
	варианты комплектования			
	1	2	3	4
Хлебцы (галеты) армейские из муки пшеничной 1 сорта	50	100	100	100
Консервы мясорастительные или мясоовощные	–	250	250	–
Консервы мясные	–	–	–	250
Консервы мясные фаршевые	100	100	–	–
Консервы первых обеденных блюд без мяса	–	–	250	–
Консервы овощные закусочные	–	100	–	–
Пюре картофельное сухое	60	–	–	–
Сметана сублимационной сушки	50	–	–	–
Масло коровье консервированное	30	–	–	–
Драже шоколадное	–	30	30	–
Кофе натуральный растворимый	–	2	–	–
Чай черный байховый	2	–	2	2
Соки плодовые и ягодные	330–400	330–400	330–400	330–400
Сахар	15	30	15	15
Соль поваренная пищевая	5	5	5	5
Перец	1	1	1	1
Салфетки дезинфицирующие, шт.	2	2	2	2
Вскрывать консервов, шт.	1	1	1	1
Ложка пластмассовая, шт.	1	1	1	1

основного обмена. Таким образом, средняя величина суточных энергозатрат в группе наблюдения равняется 3174 ккал/сут (1878 ккал/сут – 1,69). Диапазон колебания индивидуальных величин суточных энергозатрат у членов экипажа в условиях обычной повседневной деятельности находился в пределах от 2800,3 ккал (1657 ккал – 1,69) до 3456 ккал (2045 ккал – 1,69). Следовательно, энергетическая ценность трех комплектов ООБРП соответствует и даже превышает максимальный уровень суточных энергозатрат летного состава. Полагаем целесообразным сократить общую долю жиров в ООБРП для сокращения энергетической ценности рациона и оптимизации соотношения между макронутриентами.

Фактическое потребление пищи определялось путем разницы между выданными ООБРП и количеством остатков пищи данного образца. Установлено, что полнота потребления продуктов из состава ООБРП (варианты комплектования № 1, 2 и 4) членами экипажей в период длительного полета составляла около 90±3%, меньшая полнота потребления у варианта № 3 – 75±6,2%.

Качество продуктов ООБРП оценено летчиками так: мясорастительные консервы – 4,5 балла; икра из овощей – 3,8 балла; паштеты – 4,3 балла; палочка фруктовая – 3,4 балла (отмечено наличие частей сливовых косточек (скорлупы орехов), сам продукт избыточно дегидратирован (содержит много влаги)); пюре из яблок – 4,6 балла; хлеб ржаной простой консервированный – 4,6 балла; концентрат сухой натуральной напитка тонизирующего – 4 балла.

По итогам оценки органолептических свойств всех продуктов из состава ООБРП решено не включать в рацион палочки фруктовые и чай черный байховый (необходимо повысить сортность).

Необходимо решить проблемные вопросы, связанные с утилизацией пищевых отходов и потребительской упаковки, несмотря на непродолжительность ее хранения на борту самолета во время полета. Для сбора пищевых отходов было рекомендовано использовать штатную упаковку и предусмотреть дополнительно упаковочный материал в виде синтетической пленки толщиной не менее 200 мк, обладающей водо-непроницаемостью.

Летчиками отмечена необходимость расширения ассортимента ООБРП следующими продуктами питания: сыр плавленый, сухофрукты фасованные в вакуумной упаковке, различные виды соусов и др. Это позволит разнообразить рацион питания и повысит полноту его потребления.

Для повышения переносимости летчиками психоэмоциональных нагрузок рекомендовано включить в ООБРП шоколад темный (горький), карамель леденцовую за счет уменьшения количества сахара в ООБРП. Необходимо также решить вопрос о возможности дополнительной выдачи к данному рациону бутилированной питьевой воды в количестве не менее 500 мл на один рацион. Кроме того, требует организационного решения обеспечение экипажей посудой для приготовления и употребления 3-го блюда [7].

Установлено, что МТ, ИМТ и др. антропометрические показатели после длительного полета достоверно не увеличились (табл. 4).

В среднем содержание жира в организме обследованных военнослужащих незначительно превышало норму. При этом 36% военнослужащих имеют ожирение 1 степени, 8% – 2-й степени и только 54% нормальные показатели ИМТ.

Нормальным показателем, характеризующим содержание жира в организме для мужчин в возрасте 18–25 лет, является диапазон от 9 до 20%, а в возрасте 25–45 лет – от 10 до 22%.

Функциональное состояние систем кровообращения и дыхания (по показателям частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до полета и после имеют статистически значимые различия (табл. 5).

Из дневников самонаблюдения следует, что в течение всего периода испытаний не было выявлено каких-либо жалоб на состояние здоровья и (или) самочувствия, связанного с использованием ООБРП. Кроме того, изменений по степени выраженности гастроэнтерологических симптомов у летчиков после полета не выявлено (табл. 6).

Высокий уровень показателя абдоминальной боли до полета, по-видимому, связанный с наличием стрессовой ситуации, после употребления ООБРП в полете существенно снизился.

Таблица 4

Динамика показателей состава тела военнослужащих

Показатель	До полета		После полета		p=
	$\bar{O}$	S	$\bar{O}$	S	
МТ, кг	87,36	10,12	87,08	9,99	0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,27	2,98	27,18	2,98	0,059
Индекс талия- бёдра, у. е.	0,91	0,09	0,91	0,09	0,494
Процентный состав жира в организме, %	22,65	6,96	23,11	5,99	0,214
Тощая МТ, кг	67,07	5,2	66,51	5,02	0,062
Жировая МТ, кг	20,29	7,66	20,57	6,9	0,356

Примечание:  $\bar{O}$  – средние значения показателя по выборке; S – стандартное отклонение по выборке.

Таблица 5

**Динамика показателей, характеризующих функциональное состояние систем кровообращения и дыхания обследованных военнослужащих**

Показатель	До полета		После полета		p=
	$\bar{O}$	S	$\bar{O}$	S	
ЧСС, уд/мин	81,55	15,98	79,59	15,06	0,009
САД, мм рт. ст.	133,73	9,24	135,50	9,17	0,193
ДАД, мм рт. ст.	88,73	8,75	90,32	7,34	0,121
ЖЕЛ, мл	4256,00	911,54	4084,00	763,59	0,003

**Примечание:**  $\bar{O}$  – средние значения показателя по выборке; S – стандартное отклонение по выборке.

Таблица 6

**Гастроэнтерологические показатели по опроснику GSRS**

Показатель	До полета		После полета		p=
	$\bar{O}$	S	$\bar{O}$	S	
DS	1,01	0,07	0,99	0,24	0,603
IS	1,09	0,2	1,08	0,41	0,898
CS	1,01	0,07	0,99	0,36	0,574
AP	1,1	0,2	0,98	0,23	0,031*
RS	1,07	0,17	0,99	0,23	0,11

**Примечание:**  $\bar{O}$  – средние значения показателя по выборке; S – стандартное отклонение по выборке; \* – достоверные различия между показателями.

Таким образом, употребление летчиками ООБРП на протяжении длительного полета (более 4 ч) не вызвало статистически значимых изменений по исследуемым показателям. Общее состояние здоровья было стабильным, самочувствие – хорошим.

**Заключение.** Разработан и представлен на испытания ООБРП в четырех вариантах комплектования, его особенностью является комплектация новыми консервированными и готовыми к употреблению продуктами питания в современной потребительской упаковке.

Установлено, что употребление ООБРП в пищу летчиками дальней и военно-транспортной авиации на протяжении длительного полета (более 4 ч) не сопровождается отрицательными изменениями по всем исследованным показателям. Входящие в состав ООБРП продукты питания обладают высокими органолептическими свойствами (за исключением палочки фруктовой и чая черного байхового). Для повышения полноты потребления варианта комплектования № 3 необходимо предусмотреть замену основного блюда. Кроме того, необходимо сократить количество жиров для снижения энергетической ценности и оптимизации соотношения макронутриентов. Вместе с тем необходимо расширить ассортимент ООБРП следующими продуктами питания: сыром плавленым, сухофруктами, шоколадом и карамелью леденцовой.

Показана необходимость выдачи бутилированной питьевой воды в количестве не менее 500 мл на один

рацион, которая, помимо соответствия гигиеническим нормативам, должна быть физиологически полноценной [7].

Требует организационного решения обеспечение экипажей посудой для приготовления и употребления третьего блюда.

Установлено, что ООБРП оказался не пригоден для непосредственного употребления в пищу экипажами ТУ-22МЗ, которые нуждаются в питании с использованием туб (жидкая и пюреобразная консистенция продуктов).

Рекомендовано для более качественного изучения эргономических свойств ООБРП (в тубовом исполнении) провести исследование в стендовых условиях на базе Центрального научно-исследовательского института Военно-воздушных сил МО РФ для получения экспертного заключения.

**Литература**

1. Андриянов, А.И. Нормирование питания военнослужащих / А.И. Андриянов, А.Л. Сметанин, И.А. Коновалова // Вестн. акад. воен. наук. – 2014. – № 4 (14). – С. 33–45.
2. Барахатов, И.В. Применение гастроэнтерологического опросника GSRS в ранней диагностике синдрома хронической абдоминальной ишемии / И.В. Барахатов // Казанский мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 3. – С. 406–408.
3. Гребеньков, С.В. Военно-морская и радиационная гигиена: учебник / С.В. Гребеньков [и др.]. – СПб.: Редактор, 1998. – Т. 1. – С. 271–478 с.
4. О введении в действие Руководства по медицинскому обеспечению полетов авиации Вооруженных сил СССР: Приказ

- главнокомандующего Военно-воздушными силами от 12 апреля 1991 г. № 99. – М.: Воениздат, 1991. – 141 с.
5. Об утверждении Федеральных авиационных правил медицинского обеспечения полетов государственной авиации: Приказ министра обороны Российской Федерации от 27 апреля 2009 г. № 265. – М.: 12 Центральная типография, 2009. – 41 с.
6. Об утверждении Руководства по продовольственному обеспечению военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации и некоторых других категорий лиц, а также обеспечению кормами (продуктами) и подстилочными материалами штатных животных воинских частей в мирное время: Приказ министра обороны РФ от 21 июня 2011 г. № 888. – М.: Б. и., 2011. – 88 с.
7. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.1.4.1116-02. – М.: ФЦГСЭН МЗ РФ, 2002. – 27 с.

A.I. Andriyanov, A.L. Smetanin, T.I. Subbotina, Z.V. Plahotskaja, I.A. Konovalova, N.I. Darina

### Results of preliminary tests of an onboard food allowance of crews of distant and military-transport aircraft

**Abstract.** *The flight structure of distant and military-transport aircraft is subject to the influence of the flight overloads accompanied by the development of gravitational deviations and difficult functional reorganisations, the occurring haemodynamic changes directed on indemnification in an organism of the pilot. The organisation of a high-grade food is necessary for indemnification of the adverse influence of factors обумаемости on a state of health of pilots during flights of the big duration directly onboard the plane. New, subject to preliminary tests, the pre-production model of an onboard food allowance represents a set of products for a food of pilots in long flight. It should possess high organoleptic characteristics, sufficient food and power value, meet requirements to storage and convenience of the use in food directly in flight. At modern scientific and technical level preliminary tests of a pre-production model of an onboard food allowance with the participation of staff of distant and military-transport aircraft in real conditions of military activity are conducted. During carrying out of preliminary tests of an onboard food allowance it is established, that its use in food military men throughout long flight was not accompanied by negative changes of a state of health of pilots. Products apart an onboard food allowance possess high organoleptic properties. To reduce the energy value, it is advisable to optimize the content of basic nutrients by reducing the fat content. Received by questioning and interrogation of consumers data testify about the necessity of expansion of assortment of a diet the following foodstuff: raw milted, dried fruits, chocolate, etc. Received during a performance of the yielded work results is a scientific basis for the perfection of a food of the given category of military men.*

**Key words:** *Onboard food allowance, chemical compound, power value, Vitamins, minerals, fibres, fats, carbohydrates, Aerospace forces, crews of planes.*

Контактный телефон: 8-952-263-89-70; e-mail: vmeda-nio@mil.ru



Н.В. Зеленина<sup>1</sup>, С.С. Назаров<sup>1</sup>, А.А. Марченко<sup>1</sup>,  
С.А. Ранцева<sup>1</sup>, П.А. Выприцкий<sup>1</sup>,  
В.Я. Апчел<sup>1,2</sup>, В.В. Юсупов<sup>1</sup>

## Способ психофизиологической диагностики признаков парциального посттравматического стрессового расстройства у военнослужащих, выполнявших специальные задачи

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

**Резюме.** Разработан объективный психофизиологический способ диагностики признаков парциального посттравматического стрессового расстройства у здоровых военнослужащих-комбатантов. Он основан на линейных классификационных функциях, использующих показатели амплитуды систолической волны, полученные в результате стресс-тестирования на аппаратном программном комплексе «Реакор». Суть способа заключается в том, что военнослужащему на экране монитора и в наушники в соответствии с предварительно составленным сценарием поочередно предъявляют стресс-стимулы, состоящие из видео- (4 мин) и аудиоряда (1 мин), затем следует отдых (40 с), после которого на запястье левой руки воздействуют электрическими разрядами (1 мин 20 с), силу которых подбирают индивидуально перед обследованием. Одновременно при проведении тестирования на этапах старта, отдыха и финиша производят регистрацию фотоплетизмограммы и определяют амплитуду систолической волны. Всего обследование занимает 12 минут. По рассчитанным линейным классификационным функциям устанавливают наличие или отсутствие признаков парциального посттравматического стрессового расстройства. Применение этого способа позволяет объективизировать выявление признаков этого расстройства у здоровых военнослужащих-комбатантов и прицельно проводить медико-психологическую коррекцию и реабилитацию для профилактики развития у них дезадаптации в напряженных условиях деятельности.

**Ключевые слова:** военнослужащие-комбатанты, парциальное посттравматическое стрессовое расстройство, психофизиологическое стресс-тестирование, фотоплетизмограмма, амплитуда систолической волны, экспертная оценка, операторская деятельность.

**Введение.** Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является полиморфным тревожно-депрессивным расстройством. Оно отличается пролонгированным течением и проявляется в период от шести месяцев до десяти лет (иногда и более) после перенесения однократной или повторяющейся психической травмы. Особенности ПТСР определяются генетическими и психологическими детерминантами, интегрированными в социальный контекст [2, 6]. При субклиническом парциальном ПТСР (ППТСР) имеют место отдельные включения признаков этого расстройства. Человек при этом сохраняет трудоспособность в обыденной жизни, но в условиях стресса процесс адаптации может нарушиться. Доля таких состояний достаточно высока. Так, согласно результатам обследования ветеранов вьетнамской войны даже спустя 40 лет полное соответствие критериям ПТСР выявлялось у 12,5% комбатантов, а парциальное – у 25,6% [7].

В мировой клинической и исследовательской практике для диагностики ПТСР разработан комплекс специально сконструированных диагностических методик. Основными из них являются модули структурированного клинического диагностического интервью

и опросники для самооценки ПТСР. Наиболее часто используемый модуль – структурированное клиническое интервью по диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (СКИД, SCID – Structured Clinical Interview for DSM), а также клиническая ПТСР шкала (КПШ, CAPS – Clinical-Administered PTSD Scale). В модуле даны четкие инструкции, позволяющие экспериментатору при необходимости перейти к беседе по другому блоку вопросов. Шкала КПШ применяется дополнительно к модулю СКИД, если в ходе интервью диагностируется наличие каких-либо симптомов ПТСР. Эта шкала позволяет уточнить уровень клинической выраженности и частоты проявлений симптомов ПТСР [3].

К числу наиболее часто используемых в мировой практике методик самооценки симптомов ПТСР относится «Миссисипская шкала» (МШ), разработанная в 1987–1988 годах Т.М. Кеапе с соавторами для диагностики ПТСР у ветеранов боевых действий [8]. Популяционные исследования показали, что МШ обладает необходимыми психометрическими свойствами, достаточной внутренней согласованностью, а итоговый балл по шкале хорошо коррелирует с диагнозом «посттравматическое стрессовое расстройство» [3].

Несмотря на разработанность вышеуказанного подхода, в нем есть существенный недостаток – постановка диагноза носит субъективный характер и в значительной степени зависит от намерения обследуемого усилить или скрыть имеющиеся симптомы. В связи с этим поиск психофизиологических диагностических критериев ППТСР является актуальной задачей, решение которой позволило бы дополнить и объективизировать результаты психологического обследования.

**Цель исследования.** Разработать способ психофизиологической диагностики признаков ППТСР у здоровых военнослужащих, выполнявших специальные задачи.

**Материалы и методы.** С помощью опросника МШ обследованы 40 офицеров в возрасте  $33,4 \pm 0,8$  лет, выполнявших специальные задачи более полугода назад. Обследование носило индифферентный характер – военнослужащие не были заинтересованы в его результатах. Внешним критерием качества их профессиональной деятельности служила пятибалльная экспертная оценка (ЭО) командира подразделения по следующим аспектам: «успешность профессиональной деятельности», «воинская дисциплина», «качество выполнения служебных обязанностей», «действия в сложных (нестандартных) ситуациях», «авторитет в воинском коллективе». Для объективизации внешнего критерия использовали модуль оценки эмоциональной устойчивости методики автоматизированной системы психофизиологического контроля «Оператор» [1]. Основу этого модуля составляет задание, в ходе которого испытуемому необходимо выполнять совмещенную деятельность по восприятию и переработке разномодальной звуковой и зрительной информации на фоне звуковых помех индифферентного и стрессогенного содержания. В ходе выполнения задания регистрируются объективные показатели совмещенной деятельности: сенсомоторная реакция (СР), воспроизведение сообщения (ВС) и интегральный показатель эмоциональной устойчивости (ИПЭУ). Показатель ВС определяется по прослушиванию аудиозаписи специалистом, проводящим обследование, остальные показатели рассчитываются автоматически. Критерии оценки эмоциональной устойчивости определяли по ИПЭУ, где 7–10 баллов – высокий уровень эмоциональной устойчивости; 4–6 баллов – достаточный уровень эмоциональной устойчивости; 3 балла и менее – низкий уровень эмоциональной устойчивости.

Помимо психологического обследования, военнослужащие проходили стресс-тестирование на аппаратном программном комплексе (АПК) «Реакор» фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог). Суть методики заключается в том, что обследуемому на экране монитора и в наушники в соответствии с предварительно составленным сценарием поочередно предъявляют стресс-стимулы, состоящие из видео- (4 мин) и аудиоряда (1 мин), затем следует отдых (40 с), после

которого на запястье левой руки воздействуют электрическими разрядами (1 мин 20 с), силу которых подбирают индивидуально перед обследованием. Перед предъявлением стимульного материала проводится аудиоинструкция. Видеоряд выстроен в соответствии с модифицированной шкалой Холмса – Раге [4], известной как шкала выраженности психотравмирующих воздействий. Видеоряд составлен после ранжировки набора изображений по каждой позиции на группе военнослужащих-курсантов. Всего обследование занимает 12 мин. В ходе стресс-тестирования регистрируются следующие физиологические параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), дыхательная аритмия сердца (ДАС) по ЧСС, рекурсия дыхания (РД), кожно-гальваническая реакция (КГР), амплитуда систолической волны (АСВ) по фотоплетизмограмме. Полученные результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 7,0.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам кластерного анализа методом k-means данных МШ обследуемые были разделены на две группы с достоверно различающимися центрами кластеров: 56,94 баллов – 16 человек и 40,3 баллов – 24 человека,  $p < 0,000$ . Таким образом, группа с признаками ППТСР составила 40% от всех обследуемых. Остальные военнослужащие были отнесены в контрольную группу (КГ).

Сравнение групп по ЭО не выявило значимого различия ни по одному из оцениваемых аспектов профессиональной деятельности. Отсутствие различий в качестве профессиональной деятельности подтвердили и результаты по методике «Оператор». Показатель СР составил 8,65 и 8,84 у. е. ( $p > 0,05$ ), показатель ВС 8,8 и 8,9 у. е. ( $p > 0,05$ ), а ИПЭУ – 8,27 и 8,87 у. е. ( $p > 0,05$ ), что соответствует высокому уровню эмоциональной устойчивости. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наличие признаков ППТСР не сказывается на профессиональной деятельности военнослужащих. Кроме того, ни один из исследуемых показателей (ЧСС, ДАС, РД, КГР) на АПК «Реакор» не имел групповых отличий за исключением АСВ, которая начиная с этапа аудиостимуляции была статистически значимо ниже в группе с признаками ППТСР (табл. 1).

На рисунке 1 изображена динамика изменения АСВ по этапам стресс-тестирования у военнослужащих с признаками ППТСР и у военнослужащих КГ.

По всей базе полученных данных был проведен корреляционный анализ. Выраженность признаков ППТСР статистически значимо коррелировала с величиной АСВ и не была связана ни с показателями ЭО, ни с показателями методики «Оператор» (табл. 2).

Таким образом, у 40% военнослужащих-комбатантов в условиях регистрации физиологических показателей при предъявлении стресс-стимулов обнаружены проявления измененной реактивности, коррелирующие с показателями МШ. Судя по снижению амплитуды систолической волны в ответ на предъявление стресс-стимулов, эта реакция может

Таблица 1

Результаты обследования военнослужащих с признаками ППТСР и КГ (критерий Манна – Уитни)

Показатель	Военнослужащие с признаками ППТСР	КГ	P <sub>расч</sub>
	Me [Xmin; Xmax]		
Миссисипская шкала	56,94 [52; 68]	40,3 [34; 48]	0,000*
ЭО (успешность профессиональной деятельности)	4,44 [4; 5]	4,39 [3; 5]	0,95
ЭО (воинская дисциплина)	4,19 [3; 5]	4,39 [2; 5]	0,36
ЭО (качество выполнения служебных обязанностей)	4,19 [2; 5]	4,30 [3; 5]	0,76
ЭО (действия в сложных ситуациях)	4,25 [2; 5]	4,22 [3; 5]	0,95
ЭО (авторитет в воинском коллективе)	4 [2; 5]	4 [2; 5]	0,93
Оператор (ИПЭУ)	8,27 [3,03; 10]	8,87 [6,9; 9,91]	0,85
Оператор (BC)	8,8 [1; 10]	8,9 [4; 10]	0,6
Оператор (CP)	8,65 [5,64; 10]	8,84 [7,34; 9,96]	0,69
АСВ <sub>аудио</sub> , отн.ед.	1,72 [0,26; 4,31]	3,05 [0,49; 7,88]	0,03*
АСВ <sub>отдых</sub> , отн.ед.	1,67 [0,32; 5,02]	3,06 [0,46; 7,86]	0,005*
АСВ <sub>инструкция 3'</sub> , отн.ед.	1,27 [0,33; 3,19]	2,24 [0,45; 7,57]	0,04*
АСВ <sub>электростим</sub> , отн.ед.	0,84 [0,30; 2,03]	1,43 [0,27; 3,71]	0,05*
АСВ <sub>итоговый фон</sub> , отн.ед.	1,96 [0,51; 5,14]	2,97 [0,55; 6,28]	0,03*

**Примечание:** Me – медиана по выборке; [Xmin; Xmax] – размах выборки; P<sub>расч</sub> – уровень значимости; \* – статистически значимое межгрупповое различие.

Таблица 2

Коэффициент корреляции Спирмена (уровень значимости) между выраженностью ППТСР и показателями ЭО, методики «Оператор» и стресс-тестирования

Показатель	ППТСР
ЭО (успешность профессиональной деятельности)	-0,06 (0,72)
ЭО (воинская дисциплина)	-0,1 (0,56)
ЭО (качество выполнения служебных обязанностей)	-0,17 (0,31)
ЭО (действия в сложных ситуациях)	-0,02 (0,92)
ЭО (авторитет в воинском коллективе)	-0,11 (0,51)
Оператор (ИПЭУ)	-0,01 (0,94)
Оператор (BC)	0,12 (0,47)
Оператор (CP)	0,01 (0,93)
АСВ <sub>инструкция 1</sub>	-0,38 (0,02)*
АСВ <sub>видео</sub>	-0,34 (0,04)*
АСВ <sub>инструкция 2</sub>	-0,34 (0,04)*
АСВ <sub>аудио</sub>	-0,39 (0,02)*
АСВ <sub>отдых</sub>	-0,47 (0,003)*
АСВ <sub>инструкция 3</sub>	-0,36 (0,02)*
АСВ <sub>электростим</sub>	-0,37 (0,02)*
АСВ <sub>итоговый фон</sub>	-0,34 (0,04)*

**Примечание:** \* – статистически значимая корреляция.

быть соотнесена с симптоматическим кластером В («вторжение») диагностических критериев ПТСР, согласно диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам IV издания (DSM IV) [5], как вспышка ассоциативных негативных эмоций. Полученные результаты свидетельствуют о снижении порога чувствительности к стрессу у комбатантов с признаками ППТСР. В благоприятных условиях быденной жизни эти нарушения не оказывают заметного влияния на профессиональную деятельность.

Однако эти военнослужащие нуждаются в проведении медико-психологической коррекции и реабилитации с целью профилактики развития дезадаптации в напряженных условиях.

Для разработки математической модели выявления признаков ППТСР с помощью психофизиологических показателей был проведен дискриминантный анализ. Показано, что значимыми для диагностики ППТСР являются показатели АСВ на этапах отдыха (АСВ<sub>отдых</sub>), старта (АСВ<sub>старт</sub>) и финиша (АСВ<sub>финиш</sub>). По-

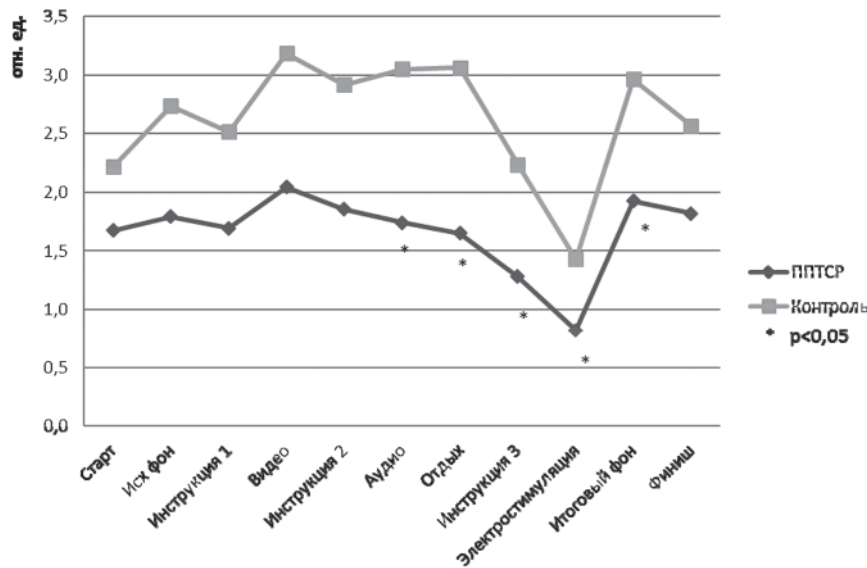


Рис. 1. Динамика изменения АСВ по этапам стресс-тестирования у военнослужащих с признаками ППТСР и у военнослужащих КГ

лучены следующие линейные классификационные функции (ЛКФ) для группы с признаками ППТСР (F1) и КГ (F2):

$$F1 = -1,13671 \times ACB_{\text{отдых}} + 0,67812 \times ACB_{\text{старт}} + 1,55106 \times ACB_{\text{финиш}} - 1,91536$$

$$F2 = 1,57987 \times ACB_{\text{отдых}} - 0,48947 \times ACB_{\text{старт}} + 0,08717 \times ACB_{\text{финиш}} - 2,53516$$

Модель статистически значима (Wilks' Lambda 0,65173;  $F(3, 34) = 6,0562$ ;  $p < 0,002$ ). Процент правильных классификаций составляет 81,58%. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение соответствующие значения АСВ конкретного обследуемого, можно рассчитать ЛКФ, после чего по наибольшему значению сделать заключение о наличии или отсутствии у него признаков ППТСР. Приведем методику использования ЛКФ на конкретных примерах нескольких военнослужащих-комбатантов.

Пример 1. Военнослужащий N, выполнявший специальные задачи, по результатам стресс-тестирования имеет  $ACB_{\text{отдых}} = 2,63$  отн. ед.,  $ACB_{\text{старт}} = 2,41$  отн. ед.,  $ACB_{\text{финиш}} = 3,39$  отн. ед. Подставляем эти значения в формулы для ЛКФ и получаем, что  $F1 = 1,99$ , а  $F2 = 0,74$ .  $F1 > F2$ . Заключение: у военнослужащего присутствуют признаки ППТСР.

Пример 2. Военнослужащий M, выполнявший специальные задачи, по результатам стресс-тестирования имеет  $ACB_{\text{отдых}} = 0,85$  отн. ед.,  $ACB_{\text{старт}} = 0,96$  отн. ед.,  $ACB_{\text{финиш}} = 0,89$  отн. ед. Подставляем эти значения в формулы для ЛКФ и получаем, что  $F1 = -0,85$ , а  $F2 = -1,58$ .  $F1 > F2$ . Заключение: у военнослужащего присутствуют признаки ППТСР.

Пример 3. Военнослужащий L, выполнявший специальные задачи, по результатам стресс-тестирования имеет  $ACB_{\text{отдых}} = 3,05$  отн. ед.,  $ACB_{\text{старт}} = 2,62$  отн. ед.,

$ACB_{\text{финиш}} = 2,62$  отн. ед. Подставляем эти значения в формулы для ЛКФ и получаем, что  $F1 = 0,46$ , а  $F2 = 1,23$ .  $F2 > F1$ . Заключение: у военнослужащего отсутствуют признаки ППТСР.

**Заключение.** Разработан способ психофизиологической диагностики признаков ППТСР у здоровых военнослужащих-комбатантов на основе ЛКФ, использующих показатели АСВ, полученные в результате стресс-тестирования на АПК «Реакор». Предлагаемый способ отличается от общепринятой диагностики с помощью интервью и самооценки по опроснику «Миссисипская шкала» объективностью. Применение этого способа позволит объективизировать выявление признаков ППТСР у здоровых военнослужащих-комбатантов и прицельно проводить медико-психологическую коррекцию и реабилитацию для профилактики развития у них дезадаптации в напряженных условиях деятельности.

### Литература

1. Зотов, М.В. Способ оценки эмоциональной устойчивости / М.В. Зотов, В.М. Петрукович, О.П. Журавлева // Патент 2240038 С1 Российская Федерация, МПК 7 А61В5/16. – № 2003134495/14; опублик. 20.11.2004. – М. – 24 с.
2. Лазебная, Е.О. Преодоление психологических последствий воздействия экстремального (травматического) стресса: посттравматическая стрессовая адаптация / Е.О. Лазебная // Психология адаптации и социальная среда: современные подходы, проблемы, перспективы. – М.: Институт психологии РАН, 2007. – С. 561–575.
3. Психиатрия войн и катастроф / под ред. В.К. Шамрея. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 431 с.
4. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / под ред. Д.Я. Райгородского. – М.: Бахрах-М, 2015. – 672 с.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Next Revision (DSM-IV-TR). – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000. – 943 p.

6. Auxemery, Y. Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context / Y. Auxemery // *Encephale*. – 2012. – Vol. 38, № 5. – P. 373–380.
7. Steenkamp, M.M. Latent classes of PTSD symptoms in Vietnam veterans / M.M. Steenkamp, A. Nickerson, S. Maguen [et. al.] // *Behav. Modif.* – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 857–874.
8. Wisco, B.E. Screening, diagnosis, and treatment of post-traumatic stress disorder / B.E. Wisco, B.P. Marx, T.M. Keane // *Mil. Med.* – 2012. – Vol. 177, Suppl. 8. – P. 7–13.

---

N.V. Zelenina, S.S. Nazarov, A.A. Marchenko, S.A. Rantseva, P.A. Vyipritskiy, V.Ya. Apchel, V.V. Yusupov

**Method of psychophysiological diagnosis of signs of partial posttraumatic stress disorder in military personnel performed special tasks**

***Abstract.** An objective method for psychophysiological diagnostics of partial posttraumatic stress disorder in healthy military combatants is developed. It based on linear classification functions using the systolic wave amplitude parameters obtained as a result of stress testing on the program hardware «Reakor». The essence of the method is that the subject according to the preliminarily designed scenario is alternately presented on the monitor and in headphones with stress stimuli consisting of a video sequence (4 min), then an audio session (1 min), followed by a rest (40 s) and, finally, the subject is exposed to electric discharges on the wrist of his left hand (1 min 20 s), the strength of which is selected individually before the stress testing procedure. Simultaneously during testing at the stages of rest, start and finish, the photoplethysmogram is recorded and the amplitude of the systolic wave is determined. In total stress, testing procedure is 12 minutes. According to the calculated linear classification functions, the presence or absence of signs of partial post-traumatic stress disorder is determined. The use of this method will make it possible to objectify the identification of partial posttraumatic stress disorder signs in healthy military combatants and aimed to conduct medical and psychological correction and rehabilitation to prevent the development of maladaptation intense conditions of activity.*

***Key words:** military combatants, partial posttraumatic stress disorder, psychophysiological stress testing, photoplethysmogram, systolic wave amplitude, expert evaluation, operator activity.*

Контактный телефон: 8-905-258-43-45; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.Н. Болахан, А.В. Кривцов, А.И. Андриянов,  
Е.Ф. Сороколетова, И.А. Коновалова,  
А.Л. Сметанин, Ж.В. Плахотская

## Гигиенические аспекты питания и водообеспечения специалистов Военно-морского флота в условиях длительного морского похода: проблемы и пути решения

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

**Резюме.** Военно-профессиональная деятельность личного состава надводных кораблей, особенно в период длительных морских походов, характеризуется высоким эмоциональным и нервно-психическим напряжением, сенсорной и моторной депривацией. Питание моряков должно не только соответствовать принципам рационального питания, но и иметь лечебно-профилактическую направленность. Анализ действующих продовольственных пайков экипажей надводных кораблей показывает, что многие из них по ассортименту продуктов, химическому составу и энергетической ценности не в полной мере отвечают потребностям организма военнослужащих в энергии и питательных веществах. В первую очередь это касается содержания и сбалансированности эссенциальных нутриентов: белков, особенно животного происхождения, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов. Помимо питания, одним из решающих факторов обитаемости кораблей Военно-морского флота, напрямую определяющим успешность выполнения задач специалистов, является водоснабжение. Обеспечение личного состава экипажей кораблей доброкачественной пресной питьевой водой всегда было трудной многоэтапной гигиенической и технической задачей. Проведена гигиеническая оценка питания и водоснабжения специалистов, выявлены проблемные аспекты в питании и водообеспечении экипажей надводных кораблей, определены пути их решения. Установлена необходимость комплексного подхода к питанию и водообеспечению личного состава, направленного на профилактику алиментарно-обусловленных заболеваний среди военнослужащих надводных кораблей и поддержание высокой трудо- и боеспособности экипажей, включающего совершенствование рациона питания личного состава кораблей, технологии водоподготовки. Кондиционирование питьевой воды биологически значимыми макро- и микроэлементами будет являться важным средством профилактики заболеваемости военнослужащих.

**Ключевые слова:** питание, надводные корабли, водообеспечение, длительный морской поход, белки, жиры, углеводы, витаминно-минеральные комплексы.

**Введение.** В последнее время существенно возросла интенсивность служебно-боевой деятельности экипажей кораблей (судов) Военно-морского флота Российской Федерации (ВМФ РФ), которому отводится особое место в структуре Вооруженных сил (ВС) РФ из-за целого ряда специфических элементов боевой подготовки, кадрового подбора и др. [3, 6].

В рамках программы модернизации ВС РФ осуществляется строительство серии судов нового класса надводных кораблей (НК), имеющих специфику комплектования личного состава (л/с) и особенности выполнения задач по предназначению [6]. Указанные суда обладают большой автономностью и способны осуществлять длительные морские походы (ДМП). При этом проблема питания и водообеспечения л/с в указанных условиях приобретает особую актуальность.

Пункты базирования находятся в суровых климатогеографических условиях, характеризующихся продолжительной зимой с коротким световым днем или его отсутствием, частыми штормами, типичны-

ми метеорологическими условиями прибрежных северных широт (низкая температура, высокая влажность, обильные осадки, высокая скорость ветра, преимущественно пониженное атмосферное давление и др.), что непосредственно сказывается на состоянии здоровья л/с [2, 4]. Военно-профессиональная деятельность л/с надводных кораблей (НК), особенно в период ДМП, характеризуется высоким эмоциональным и нервно-психическим напряжением [2, 4]. В этой связи питание моряков должно соответствовать принципам рационального питания и иметь лечебно-профилактическую направленность. При этом физиолого-гигиеническая оценка питания на НК ранее не проводилась.

Анализ действующих продовольственных пайков экипажей НК показывает, что многие из них по ассортименту продуктов, химическому составу и энергетической ценности не в полной мере отвечают требованиям рационального питания, потребностям организма военнослужащих в энергии и питательных веществах. В первую очередь это касается содержания и сбалансированности эссен-

циальных нутриентов: белков, особенно животного происхождения, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминов, макро- и микроэлементов [1, 7, 10].

Несбалансированность качественного состава продовольственных пайков оказывает влияние на работоспособность военнослужащих и требует совершенствования системы питания НК. Особенно необходимы принятие управленческих решений и разработка практических мероприятий, направленных на обеспечение соответствия рационов питания физиологическим потребностям организма на основе современных научных данных и соответствующей нормативно-правовой базы [8, 10].

Помимо питания, одним из решающих факторов обитаемости кораблей ВМФ, напрямую определяющим успешность выполнения задач специалистов, является адекватное водоснабжение. Обеспечение л/с экипажей кораблей доброкачественной пресной питьевой водой всегда было трудной многоэтапной гигиенической и технической задачей [2, 9].

**Цель исследования.** Провести гигиеническую оценку питания и водоснабжения специалистов, выявить проблемные аспекты в питании и водообеспечении экипажей НК, определить пути их решения.

**Материалы и методы.** Химический состав и энергетическая ценность среднесуточного рациона питания для л/с НК определялись на основании накладных на продукты, полученных на продовольственных складах для ДМП. Оценка состава ежедневного рациона питания осуществлялась расчетным способом, а также на основе анализа химического состава и энергетической ценности проб готовой пищи, выдаваемой на столы [12].

Исследования проб воды, получаемой в период ДМП при помощи опреснительных установок, на содержание макро- и микроэлементов проведены методом капиллярного электрофореза с использованием системы «Капель 105-М», атомно-абсорбционной спектрометрии с использованием прибора «МГА-915М» фирмы «Люмэкс» (Россия), а также фотометрическим методом с использованием фотоэлектроколориметра «КФК-3» Загорского оптико-механического завода.

**Результаты и их обсуждение.** Продовольственное обеспечение экипажей НК осуществляется в соответствии с нормой № 3 (морской паек). Содержание белков составляло 119,5 г/сут, что на 17 г (119,5 г – 136,5 г = –17 г), или на 12,5% меньше значения, регламентируемого медико-техническими требованиями (МТТ) к морскому пайку (87,5% – 100% = – 12,5%). При этом содержание белков животного происхождения было ниже рекомендуемой величины на 16,6% (55,5 г против 75,5 г/сут); содержание жиров составляло 119,3 г/сут, что на 20,7 г (119,3 г – 140 г = –20,7 г), или на 14,8%, меньше значения, регламен-

тируемого МТТ к морскому пайку (85,2% – 100% = –14,8%). В то время как содержание растительных жиров было ниже рекомендуемой величины на 15% (30 г против 40 г/сут), а содержание ПНЖК (20,1 г) соответствовало нормативному значению, равному 20 г/сут; содержание углеводов составляло 548,1 г/сут и было ниже значения, регламентируемого МТТ к морскому пайку, на 50,9 г (548,1 г – 599 г = –50,9 г), или на 8,5% (91,5% – 100% = – 8,5%).

В целом величина энергетической ценности продуктов, полученных для первого этапа ДМП, составила 3744,1 ккал/сут, что на 455,9 ккал (3744,1 ккал – 4200 ккал = 455,9 ккал), или на 10,9% (89,1% – 100% = –10,9%), меньше должного содержания установленного МТТ к норме № 3 для данного контингента. В то же время доли белков, жиров и углеводов в общей энергетической ценности рациона питания практически соответствовали рекомендуемым нормативным значениям.

Доля жиров была незначительно ниже рекомендуемой нормы (28,7% при норме 30%). В свою очередь доля углеводов в общем энергосодержании рациона питания была незначительно завышена и составляла 58,6% при нормативном значении 57%.

Таким образом, весовое соотношение содержания белков, жиров и углеводов в продуктах составило в среднем 1:1,1:4,6 и в основном соответствовало требованиям МТТ к морскому пайку № 3.

Содержание всех минеральных веществ и витаминов в продуктах, полученных для первого этапа ДМП, было существенно ниже значений, регламентируемых МТТ к морскому пайку. При этом выраженность дефицита минеральных веществ составляла: калия – 62,7%; кальция – 64,2%; фосфора – 46,8%; магния – 58,5%; железа – 52,5% (рис. 1).

Содержание всех витаминов в продуктах, полученных для первого этапа ДМП, также было значительно ниже значений, регламентируемых МТТ к морскому пайку (рис. 2).

В соответствии с данными, представленными на рисунке 2, дефицит витаминов составлял: -каротина – 76%; тиамин – 62,5%; рибофлавин – 67,5%; ниацин – 18,5%.

Обращает на себя внимание крайне низкое содержание аскорбиновой кислоты – 19 мг, составившее всего 9,5% регламентируемой МТТ нормы, которая равна 200 мг/сут. Приведенные данные не учитывают вклад входящего в норму поливитамина «Гексавит».

При гигиенической оценке среднесуточного состава рациона питания на втором этапе ДМП, установлено, что содержание белка составляло 137,3 г/сут, что соответствовало МТТ к морскому пайку (136,5 мг/сут). Но содержание белков животного происхождения по-прежнему было ниже рекомендуемой величины уже на 31% (52,1 г против 75,5 г/сут). Содержание жиров составляло 149,8 г/сут, что на 9,8 г (149,8 г – 140 г = 9,8 г), или на 7% (107% – 100% = 7%), превышало значение, регламентируемое МТТ к морскому пайку. При этом содержание растительных жиров по-прежнему было

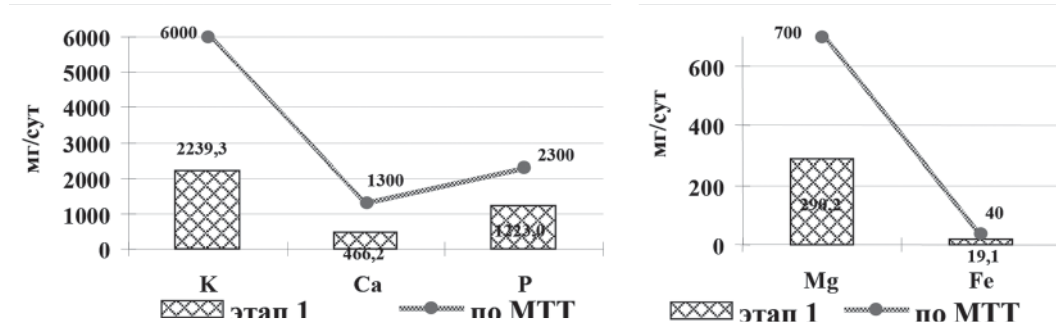


Рис. 1. Среднесуточное содержание минеральных веществ в рационе питания военнослужащих во время длительного морского похода (этап 1)

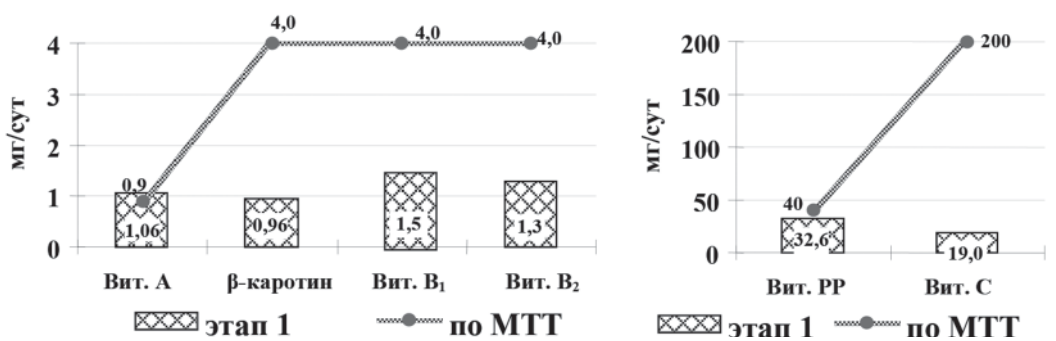


Рис. 2. Среднесуточное содержание витаминов в рационе питания военнослужащих во время длительного морского похода (этап 1)

ниже рекомендуемой величины уже на 31,3% (27,5 г против 40 г/сут) и составляло 18,4% от общего содержания жира. В свою очередь содержание ПНЖК (25,6 г) не только соответствовало нормативному значению, равному 20 г/сут, но и существенно превышало его. Содержание углеводов составляло 504,4 г/сут и было ниже значения, регламентируемого МТТ к морскому пайку, на 94,6 г, или на 15,8% (84,2% – 100% = –15,8%). Но при этом имело место значительное превышение пищевых волокон, содержание которых в продуктах составляло 40,8 г, или 163,2% от нормативного значения, равного 25 г/сут.

В целом величина энергетической ценности продуктов, полученных для второго этапа ДМП, составила 3915 ккал/сут, что на 85 ккал (3915 ккал – 4200 ккал = 85 ккал), или на 6,8% (93,2% – 100% = –6,8%), меньше должного содержания по требованиям МТТ к норме № 3 для данного контингента военнослужащих.

В то же время доля белка в общем эннегосодержании рациона питания даже несколько превышала рекомендуемую норму (14% при норме 13%); доля жира в общем эннегосодержании рациона питания превышала рекомендуемый уровень на 4,5% (34,5% при норме 30%); доля углеводов в общем эннегосодержании рациона питания была занижена на 5,5% и составляла 51,5% при нормативном значении 57%.

Весовое соотношение содержания белков, жиров и углеводов в продуктах составило в среднем 1:1,1:3,7 и не соответствовало требованиям МТТ к морскому пайку № 3 (1:1,1:4,4) в основном за счет превышения процента жиров и занижения процента углеводов.

Содержание ряда минеральных веществ в продуктах, полученных для второго этапа ДМП, было существенно выше значений, регламентируемых МТТ к морскому пайку (рис. 3).

Имело место преимущество продуктов, полученных для выполнения второго этапа ДМП, перед продуктами, полученными ранее, по содержанию калия, кальция и фосфора: 114,1, 106,3 и 102,6% соответственно от значений, регламентируемых МТТ к морскому пайку. В меньшей степени это преимущество касалось магния и железа: 85,6 и 87,3% соответственно.

Содержание всех витаминов в продуктах, полученных для второго этапа ДМП, также было значительно ниже значений, регламентируемых МТТ к морскому пайку (рис. 4).

Несмотря на то, что на втором этапе ДМП, по сравнению с первым этапом, отмечалось более высокое содержание витаминов в среднесуточной норме питания: β-каротина (с 0,96 до 1,06 мг/сут), тиамина (с 1,5 до 2,2 мг/сут), рибофлавина (с 1,3 до 2,7 мг/сут), аскорбиновой кислоты (с 19 до 157,7 мг/сут), тем не



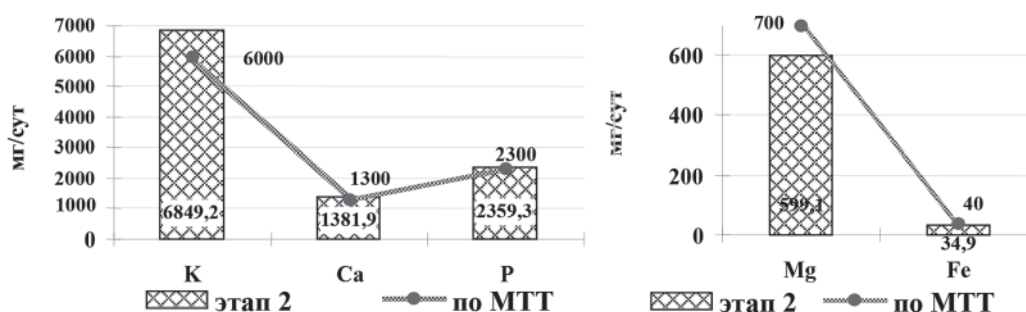


Рис. 3. Среднесуточное содержание минеральных веществ в рационе питания военнослужащих (этап 2)

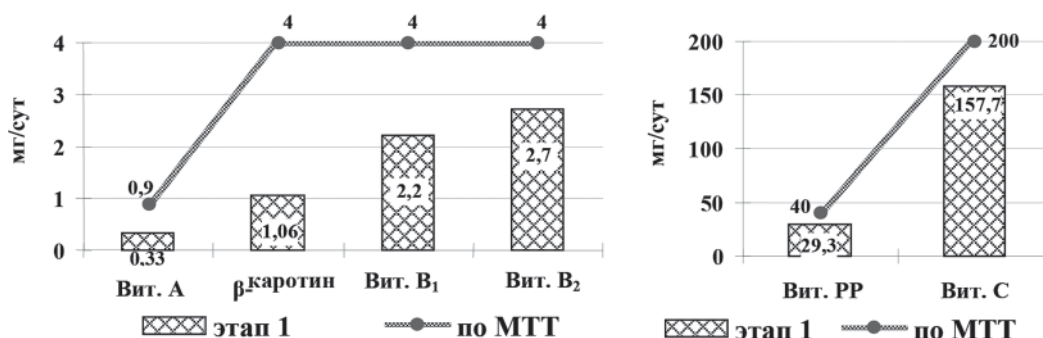


Рис. 4. Среднесуточное содержание витаминов в рационе питания военнослужащих во время длительного морского похода (этап 2)

менее, оно не соответствовало МТТ к морскому пайку: содержание β-каротина составляло 26,5%; тиамин – 55%; рибофлавин – 67,5%; аскорбиновой кислоты – 78,9% соответственно. К тому же по сравнению с первым этапом снизилось содержание ретинола – с 117,8 до 36,7%, ниацин – с 81,5 до 73,3% от нормативного значения.

Таким образом, показатели химического состава и энергетической ценности продуктов, полученных для второго этапа ДМП, существенно отличались от показателей первого этапа.

В целом химический состав и энергетическая ценность продуктов, полученных для двух этапов ДМП, не в полной мере отвечали требованиям МТТ к морскому пайку № 3. Данное несоответствие выражалось в следующем:

- энергетическая ценность продуктов на всех этапах ДМП не достигала нормативных значений;
- содержание белков и жиров в продуктах, полученных для первого этапа ДМП, было ниже второго; углеводов – снижено на всех этапах;
- низкая доля белков животного происхождения на протяжении всего периода ДМП (73,4% и 69% белков соответственно);
- доля жиров растительного происхождения в продуктах была ниже рекомендуемой;
- недостаточное содержание витаминов на всех

этапах ДМП и недостаточное содержание минералов на первом этапе.

В ходе сравнительного исследования проб воды из городской распределительной водопроводной сети, а также воды, полученной при помощи опреснительных установок в период ДМП, выявлено, что качество воды соответствует требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 по физико-химическим показателям [11].

В пробах воды как в пункте базирования, так и в период ДМП НК крайне незначительное (по сравнению с водопроводной водой Санкт-Петербурга) содержание как макроэлементов (магний, кальций, натрий, калий), так и некоторых эссенциальных микроэлементов, таких как марганец, медь (табл. 1).

Содержание макро- и микроэлементов в пробах воды из водопроводных сетей воинского городка ниже, чем в городской водопроводной сети Санкт-Петербурга. Содержание макро- и микроэлементов в пробах воды, полученной при помощи опреснительных установок в период ДМП, в несколько (по содержанию калия – в десятки) раз ниже, чем в городской водопроводной сети Санкт-Петербурга.

Изучив проблему кондиционирования воды в ВС РФ, мы пришли к выводу, что единственной методикой, определенной руководящими документами МО РФ для минерализации воды, является методика, изложенная в Инструкции по организации водоснаб-

Таблица 1

Содержание макро- и микроэлементов в пробах воды

Место отбора пробы	Магний, мг/л	Кальций, мг/л	Натрий, мг/л	Калий, мг/л	Марганец, мкг/л	Селен, мкг/л	Медь, мкг/л
Водопровод (Санкт-Петербург)	2,3	10,1	12	2,5	35	0,72	29
Водопровод (воинский городок)	1,2	2,4	6,8	1,6	17	0,4	6
Вода, полученная при помощи опреснительных установок в период ДМП	0,02	1,2	1,9	0,14	10,3	0,12	3

жения кораблей и судов ВМФ, введенной в действие Приказом главнокомандующего ВМФ (ГК ВМФ) от 31.03.95 г. № 109 [5].

На кораблях и судах ВМФ для минерализации должны использоваться наборы солей следующего состава (указаны в порядке растворения на тонну воды) (Приказ ГК ВМФ от 31.03.95 г. № 109): компонент 1: натрий сернокислый – 96 г и магний сернокислый – 81 г; компонент 2: кальций хлористый кристаллический – 322 г; компонент 3: натрий двууглекислый – 262,6 г и фтористый натрий – 1,5 г.

Эти наборы должны довести солесодержание воды до 500 мг/л. При воспроизведении данной методики в лабораторных условиях были получены следующие результаты. После растворения в воде компонента 1 и внесения в раствор компонента 2 в емкости выпал осадок, который не растворялся при перемешивании и после внесения компонента 3. Данный осадок сохранялся в емкости на протяжении всего срока эксперимента.

Содержание минералов в воде (над осадком), внесенных в составе солевых компонентов, представлено в таблице 2.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что сразу после внесения солевых компонентов в опресненную воду, кальция содержится в растворе только 4,4% от внесенного в составе соли кальция, магния – 2,3% от внесенного с солью количества. Фтор отсутствует в растворе после внесения сухих солевых компонентов.

На третьи сутки содержание эссенциальных элементов в воде не достигает нижней границы физиологического норматива для кальция, магния и фтора.

Из приведенного солевого состава, вводимого в дистиллят по Приказу ГК ВМФ от 31.03.95 г. № 109, следует, что внесение в опресненную воду такого важного эссенциального элемента, как йод, не предусмотрено.

Состав минерализующих солей не учитывает их растворимость и образование труднорастворимых соединений в результате взаимодействия в растворе.

**Закключение.** В организации фактического питания экипажа НК имелись недостатки, связанные со снижением энергетической ценности пайка, дисбалансом минерального и витаминного составов. Предложено увеличить содержание белков в рационе питания при равноценном по энергетической ценности сокращении жировой доли и простых углеводов до рекомендуемых величин соотношения белков, жиров и углеводов с использованием рациональных замен. Для коррекции рациона питания ввести свежие фрукты и овощи, имеющие в своем составе максимальное содержание клетчатки и пектинов, с целью улучшения пищеварения и перистальтики кишечника.

Для рационального распределения продуктов, входящих в состав рациона питания, по приемам пищи необходимо разработать типовые раскладки продуктов, отвечающие требованиям, предъявляемым к планированию питания данного контингента военнос-

Таблица 2

Кондиционирование опресненной воды

Сутки	Содержание элементов в воде над осадком, определенное путем химического анализа ( $m \pm \Delta$ ), мг/л				Сумма элементов в воде, мг/л (по суткам)
	кальций	магний	натрий	фтор	
0	5,1±0,2	0,37±0,02	15,1±1,8	0	20,57±1,9
1	7,4±0,3	0,97±0,04	19,6±2	0,10±0,01	28,0±1,7
2	11,5±0,9	1,4±0,3	32,1±3,8	0,12±0,01	45,0±3,4
3	20,5±1,1	2,3±0,6	56,7±4,1	0,14±0,02	79,5±6,1
7	65,7±3,2	5,9±1,2	96,0±6,7	0,16±0,03	101,9±10,2
Расчетная величина*	117	16,2	103	0,68	236,2
Физиологическая норма	25–130	5–65	ПДК=200**	0,5–1,5	–

**Примечание:** m – средняя арифметическая двух измерений, удовлетворяющих принципу сходимости; Δ – аналитическая неопределенность; \* – расчетное содержание химического элемента в кондиционированной воде в соответствии с формулой соли; \*\* – указана предельно допустимая концентрация для натрия по СанПиН 2.1.4.1116–01

лужащих с учетом специфики их профессиональной деятельности и распределения бюджета рабочего времени в течение суток.

Вода, получаемая при помощи опреснительных установок в период ДМП, имеет крайне низкое содержание макро- и микроэлементов и не является физиологически полноценной. Необходимо разработать альтернативную методику и способ кондиционирования дистиллированной (опресненной) воды. Кондиционирование питьевой воды биологически значимыми макро- и микроэлементами будет являться важным средством профилактики заболеваемости военнослужащих, обусловленной дисбалансом биогенных элементов в организме, и будет способствовать повышению трудо- и боеспособности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что необходим комплексный подход к питанию и водоснабжению личного состава, направленный на профилактику алиментарно-обусловленных заболеваний среди военнослужащих НК и поддержание высокой трудо- и боеспособности экипажей, включающий совершенствование рациона питания, технологий водоподготовки (применение систем минерализации), а также использование витаминно-минеральных комплексов.

#### Литература

1. Андриянов, А.И. Динамика показателей компонентного состава организма моряков в условиях длительного морского похода / А.И. Андриянов, И.А. Коновалова, А.Л. Сметанин // Мор. мед. – 2018. – № 3. – С. 75–82.
2. Азаров, И.И. Питьевая вода моряков. История и современность / И.И. Азаров, С.С. Бутаков, Б.И. Жолус // Мор. мед. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 22–32.
3. Благинин, А.А. Актуальные вопросы медицинского обеспечения авиационных специалистов в арктическом регионе / А.А. Благинин, А.В. Вислов, И.А. Лизогуб // Воен.-мед. журн. – 2015. – Т. 336, № 1. – С. 50–54.
4. Воронов, В.В. Совершенствование организации питания подводников / В.В. Воронов, В.Ф. Беляев, Е.С. Загаров // Перспективы развития питания населения и военнослужащих: тез. докл. науч. конф. – СПб.: ВМА, 2006. – С. 38.
5. Инструкция по организации водоснабжения кораблей и судов ВМФ, введенная в действие Приказом главнокомандующего ВМФ (ГК ВМФ) от 31.03.95 г. № 109. – Росс. газета. – 2004. – № 1198. – С. 6.
6. Квятковский, Ю.П. Шаги возрождения Военно-морского флота России / Ю.П. Квятковский // Мор. вести. – 2005. – № 1. – С. 8.
7. Кузьмин, С.Г. Гигиеническая оценка фактического питания и статуса питания операторов ВМФ при выполнении ими задач учебно-боевой деятельности в современных условиях / С.Г. Кузьмин, П.П. Макаров, В.А. Майдан // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 2. – С. 328–329.
8. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. – М.: Б. и., 2008. – 42 с.
9. О коррекции качества питьевой воды по содержанию биогенных элементов: Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 11 июля 2000 г. № 5. – М.: Б. и., 2000. – 35 с.
10. Об утверждении Руководства по продовольственному обеспечению военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации и некоторых других категорий лиц, а также обеспечению кормами (продуктами) и подстилочными материалами штатных животных воинских частей в мирное время: Приказ министра обороны РФ от 21 июня 2011 г. № 888. – М.: Б.и., 2011. – 88 с.
11. СанПиН 2.1.4.1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» – М.: Минздрав России, 2001. – 103 с.
12. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник / под ред. В.А. Тутельяна. – М.: Дели-Принт, 2012. – 284 с.

V.N. Bolehan, A.V. Krivtsov, A.I. Andriyanov, E.F. Sorokoletova, I.A. Konovalova, A.L. Smetanin, Z.V. Plahotskaya

#### Hygienic aspects of a food and water delivery of experts of navy fleet in the conditions of a long sea campaign: problems and decision ways

**Abstract.** Military-professional work staff of research courts, especially in long sea campaigns, it is characterised by high emotional and psychological pressure, touch and motor deprivation. A food of seamen should not only correspond to balanced diet principles but also carry a treatment-and-prophylactic orientation. The analysis of operating food rations of crews of research courts, shows, that many of them an assortment of products, a chemical compound and power value not to the full meet requirements of an organism of military men for energy and nutrients. First of all, it concerns the maintenance and balance of essential nutrients: fibres, especially animal origin, polyunsaturated fatty acids, vitamins, macro-and microcells. Besides a food, one of the determinatives *обумажности* the Navy fleet ships, directly defining the success of the performance of problems of experts, is water supply. Maintenance of staff of crews of the ships with good-quality fresh potable water has always been difficult to multistage a hygienic and technical problem. In the course of the given work the hygienic estimation of a food and water supply of experts is spent, problem aspects in a food and water delivery of crews of research courts are revealed, to define ways of their decision. The obtained data testify, that the complex approach to a food and the staff water delivery, directed on preventive maintenance of the alimentary-caused diseases among military men of research courts and maintenance high Trudo - and fighting capacity of the crews, including perfection of a food allowance of staff of the ships is necessary, for technology of water preparation. Potable water air-conditioning biologically significant macro-and microcells will be the important means of preventive maintenance of disease of military men.

**Key words:** a food, research vessels, water delivery, long sea campaign, fibres, fats, carbohydrates, vitamin and mineral complexes.

Контактный телефон: 8-952-263-89-70; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Е.В. Зиновьев<sup>1,2</sup>, С.А. Лукьянов<sup>2</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup>,  
А.А. Кульминская<sup>3</sup>, И.М. Лапина<sup>3</sup>, Е.В. Журишкина<sup>3</sup>,  
И.М. Лопатин<sup>2</sup>, М.С. Асадулаев<sup>2</sup>, И.В. Арцимович<sup>2</sup>,  
Д.В. Костяков<sup>1</sup>, М.Б. Панеях<sup>2</sup>, А.С. Шабунин<sup>2</sup>,  
В.В. Зубов<sup>2</sup>, А.А. Жилин<sup>1</sup>,  
Л.А. Давлетова<sup>1</sup>, Е.А. Стекольников<sup>1</sup>

## Оценка эффективности раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы с фукоиданом при ожогах кожи

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина

**Резюме.** Приведены результаты экспериментальной оценки эффективности применения раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы, пропитанной раствором фукоидана, при глубоких ожогах кожи. В эксперименте участвовало 40 крыс. Установлено, что при применении раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы толщиной от 0,5 до 1 мм и от 1 до 2 мм с 2% раствором фукоидана на 14-е сутки отмечается отчетливая тенденция к ускорению заживления раневых дефектов на 54 и 47% соответственно ( $p < 0,2$ ) по сравнению с контрольной группой. Использование аналогичных покрытий без пропитки фукоиданом оказалось менее эффективным и позволило сократить раневой дефект к концу второй недели лишь на 39% ( $p < 0,2$ ) по сравнению с контролем. При гистологическом исследовании биоптатов из ран установлено достоверное ускорение процессов формирования и созревания соединительной ткани за счет интенсивного ангиогенеза и усиления пролиферативной активности клеток фибробластического ряда. Показано, что после 14 суток разработанные раневые покрытия на основе бактериальной целлюлозы с 2% раствором фукоидана утрачивают свою сорбционную способность и антибактериальный эффект. При этом в ране констатируется развитие микробного воспаления и избыток раневого экссудата, что является показанием для смены и повторной аппликации покрытий в ходе лечения. Данное обстоятельство послужило основанием для выбора в качестве точки наблюдения (контрольная дата) 14-х суток для сравнения полученных результатов эксперимента.

**Ключевые слова:** глубокие ожоги кожи, бактериальная целлюлоза, фукоидан, восстановление кожного покрова, репаративная регенерация, комбустииология, хирургическое лечение, некрэктомия, раневые покрытия.

**Введение.** Ежегодно в Российской Федерации ожогам кожи различной локализации подвергаются около 400 тысяч человек, четверть из которых подлежит госпитализации. Ожоги составляют 3–4% от всех видов травм [1, 2]. Кожные покровы защищают организм от избыточных потерь жидкости и выступают в роли анатомического барьера. Кожа способна к самовосстановлению в случаях, когда раневой дефект ограничен по площади. При повреждениях кожи диаметром более 4 см самостоятельное заживление ран затруднено, что является показанием к пластическому замещению дефекта кожных покровов [13]. Заживление ран – это сложный патофизиологический процесс, включающий в себя серию стадий взаимодействия между различными клетками покровных тканей, в том числе эпителиальными, соединительнотканскими и иммунокомпетентными клетками, межклеточным тканевым матриксом, цитокинами. Оптимальные условия для заживления раневого дефекта в зоне глубокого ожога кожи обеспечиваются путем ускоренного очищения от некротических масс и поддержания влажной среды, предотвращающей формирование зон вторичного некроза [12].

Перспективным способом лечения повреждения кожных покровов, в том числе при обширных глубоких ожогах кожи, представляется применение раневых покрытий на основе биосовместимых материалов (коллагена, гиалуроновой кислоты, хитина, эластина, альгинатов и др.) с включением синтетических и природных веществ, обладающих высокой биологической активностью: антисептиков, ферментов, полипотентных биостимуляторов, в том числе генноинженерных факторов роста [8]. К списку биосовместимых материалов можно отнести гель-пленки бактериальной целлюлозы (БЦ), уже весьма интенсивно изучаемые в качестве гидрофильного антисептического покрытия при лечении ран и ожогов [11]. Пленки на основе целлюлозы находят все более широкое применение. Так, их используют для замещения раневых дефектов покровных тканей, в реконструктивной хирургии, микрохирургии из продуктов переработки БЦ изготавливают сосудистые синтетические протезы. В целом отмечается высокий научно-практический интерес исследователей к использованию наногель-пленки БЦ при создании медицинских наноматериалов. В этой

области работают до 50 международных научных и фармацевтических организаций (Xylos, Johnson and Johnson Product и др.). Апробация БЦ в медицине ведется по более чем двум десяткам направлений: раневые покрытия, лечение ожогов, имплантация, дефекты хрящей, кожные, онкологические заболевания и др. [7, 19, 22, 24, 25].

В отличие от широко распространенной растительной целлюлозы, БЦ не содержит лигнина и других примесей, т. е. является химически чистым продуктом. Будучи схожей по структуре с растительной, БЦ обладает повышенной эластичностью, способностью образовывать достаточно прочную гелевую пленку определенной архитектуры, построенной из кристаллических микрофибрилл, позволяющей сорбировать недоступное для растительной целлюлозы количество жидкости [7]. Такая пленка обладает механическими свойствами и эластичностью, сходными со свойствами кожи, что создает благоприятную среду для лечения ее повреждений.

Несмотря на все очевидные преимущества БЦ, данный материал не обладает выраженной антибактериальной активностью и не препятствует развитию раневой инфекции. Решение данной проблемы возможно путем создания комбинированных раневых покрытий с включением в их состав различных молекул, обладающих антисептическим, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием [23]. Перспективным представляется включение в состав раневых покрытий на основе БЦ сульфатированных фукополисахаридов (фукоиданов), содержащихся в бурых морских водорослях. Фукоиданы представляют собой полимеры с разветвленной структурой, в состав которых, помимо фукозы и сульфогрупп, включены другие моносахариды (манноза, галактоза, глюкоза и т. д.) в различных соотношениях, уроновые кислоты и ацетильные группы [20]. Они обладают широким спектром биологических активностей, в том числе противовоспалительной и антибактериальной [4, 10, 17, 18, 21, 27]. Применение фукоиданов для лечения атопического дерматита у мышей показывает результат на уровне стандартной терапии дексаметазоном [26]. Все это позволяет отнести данную группу веществ к поливалентным биомодуляторам.

**Цель исследования.** Разработать методику сочетанного применения БЦ и фукоиданов.

**Материалы и методы.** Для приготовления образцов раневых покрытий на основе БЦ использовали штамм *Gluconoacetobacter hansenii* (*Acetobacter xylinus*) American Type Culture Collection 10821, который культивировали в статических условиях в колбах Эрленмейера (250 мл) в среде, приготовленной согласно методике Hestrin et al. [14] при температуре 28°C в течение 6 или 10 дней до достижения требуемой толщины диска БЦ. Полученные диски БЦ промывали несколько раз водой, затем обрабатывали 0,5 М раствором щелочи (NaOH) при  $t=60^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, после чего снова промывали деминерализованной

водой и стерилизовали автоклавированием. Грубую фракцию фукоидана выделили из сухих измельченных водорослей *F. Vesiculosus*. Для этого 100 г сухих измельченных водорослей *F. vesiculosus* фирмы «Альганика» (Санкт-Петербург) обрабатывали смесью 4:2:1 метанол – хлороформ – вода для удаления липидов и пигментов. Высушенные обезжиренные водоросли (90 г) заливали 1 л 2% раствора  $\text{CaCl}_2$  и выдерживали при перемешивании и  $t=85^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч. Отделяли экстракт центрифугированием при 5500 об/мин и к надосадочной жидкости (около 700 мл) добавляли этанол (1,2 л). Выпавший осадок отделяли центрифугированием при 5500 об/мин, растворяли его в 200 мл 2% раствора  $\text{CaCl}_2$  и диализовали в мешке с размером пор 12–14 кДа против дистиллированной воды в течение 12 ч. Нерастворимую часть отделяли центрифугированием, раствор лиофилизировали и в результате получали 2,9 г фукоидана. Перед использованием полученные стерильные диски БЦ выдерживали в 2% водном растворе фукоидана в течение 4 ч и далее апплицировали на раневые поверхности экспериментальных животных (рис. 1).

Экспериментальная работа выполнена на 40 самцах крыс линии Wistar – Kyoto массой 230–250 гр. Общая продолжительность эксперимента составила 28 суток. Все манипуляции с животными осуществляли под ингаляционным (эфирным) наркозом в асептических условиях, соблюдая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г. [6].

Ожоги кожи III степени воспроизводили по авторской методике (рационализаторское предложение № 14287/1 от 19.01.2016 г. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) с последующим (спустя 60 мин) выполнением некрэктомии до собственной фасции.

Все животные были разделены на 5 групп (по 8 особей) с учетом выбора методики их местного лечения: первая группа (контроль) – без лечения; вторая группа – раневые покрытия на основе БЦ толщиной 0,5–1 мм, пропитанной 2% раствором фукоидана; третья группа – раневые покрытия на основе БЦ толщиной 1–2 мм, пропитанной 2% раствором фукоидана; четвертая группа – раневые покрытия на основе БЦ толщиной 0,5–1 мм без пропитки; пятая группа – коммерческие раневые покрытия на основе гиалуроновой кислоты фирмы «Джи-дерм» (Россия).

Оценку эффективности анализируемых методик лечения проводили на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки. Выполняли осмотр ран, отмечали характер отделяемого, наличие и вид грануляций, фиксировали сроки заживления раневых поверхностей. Планиметрическим способом Л.Н. Поповой [3] определяли площадь раны и проводили статистический анализ полученных данных [5]. Отбор биоптатов для гистологического исследования осуществляли на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки лечения. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим их исследованием, используя светооптическую микроскопию.

Обработка полученных результатов проводилась в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики. Критерием достоверности считали величину  $p < 0,2$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что исследуемые средства местного лечения, в т.ч. разрабатываемые раневые покрытия, обладают различным ранозаживляющим эффектом. Так, наиболее эффективно оптимизировать процесс регенерации на избранной нами экспериментальной модели позволило использование раневых покрытий на основе БЦ толщиной 0,5–1 мм и 1–2 мм с 2% раствором фукоидана (таблица).

Таблица

**Площадь заживления ран (см<sup>2</sup>) с учетом раневых покрытий и сроков наблюдения (сут.),  $M \pm m$**

Показатель	Сутки			
	7-е	14-е	21-е	28-е
	Площадь заживления ран, см <sup>2</sup>			
БЦ+фукоидан 2% (0,5–1 мм)	12,04±0,33	5,81±0,38*	2,81±0,12*	2,37±0,15*
БЦ+фукоидан 2% (1–2 мм)	14,14±2,27	6,57±1,35*	2,20±0,17*	1,03±0,16*
БЦ без фукоидана (0,5–1 мм)	15,52±2,00	7,61±5,29	2,86±0,41*	0,13±0,21*
Гиалуроновая кислота	13,5±0,3	8,0±0,2*	5,5±0,13*	2,1±0,15*
Контрольная группа	14,12±2,16	12,34±2,29	3,003±0,14	1,54±0,18

**Примечание:** \* – различие в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,2$ .

К 14-м суткам исследования в данных группах животных площадь ран составила 5,81 и 6,57 см соответственно, что на 54 и 47% меньше ( $p < 0,2$ ) по сравнению с контрольной группой. Менее эффективными оказались покрытия из БЦ без фукоидана и коммерческие покрытия с гиалуроновой кислотой. Их использование позволило сократить площадь раны к концу второй недели на 39 и 36% соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

Несмотря на утрату антибактериального эффекта и сорбционной способности раневых покрытий на основе БЦ к 14-м суткам наблюдения, планиметрическая оценка ран осуществлялась вплоть до 28-х суток наблюдения. Полученные данные свидетельствуют, что к 28-м суткам минимальная площадь раны была в группе, где лечение осуществляли с применением раневых покрытий на основе БЦ толщиной 0,5–1 мм без фукоидана; она составила 0,13 см<sup>2</sup>. В случае применения покрытий БЦ толщиной 1–2 мм с 2% фукоиданом к 28-м суткам размер дефекта сократился до 1,03 см<sup>2</sup>. Наибольшая площадь раны к концу третьей недели была в группах с использованием раневых покрытий на основе БЦ толщиной 0,5–1 мм с фукоиданом и коммерческих покрытий с гиалуроновой кислотой. Площадь ран в данных группах оказалась больше на

0,7 см<sup>2</sup>, чем в контрольной, и составила 2,31 и 2,1 см<sup>2</sup> соответственно. Следовательно, наибольшая эффективность была выявлена при использовании покрытий с фукоиданом толщиной 1–2 мм.

При гистологическом исследовании биоптатов ран установлено, что у животных контрольной группы к 14-м суткам в области раны определяется крупный раневой дефект со значительным количеством гнойного экссудата на поверхности. Субэпителиально визуализируется волокнистая ткань дермы без деления на сосочковый и сетчатый слои, с массивными кровоизлияниями и очаговыми лимфогистиоцитарными инфильтратами, примесью нейтрофильных лейкоцитов, что отражает продолжающиеся процессы воспаления и полное отсутствие переключения репаративных процессов на фазу реэпителизации (рис. 2) [10].

В группе животных, перенесших аппликацию коммерческими раневыми покрытиями на основе гиалуроновой кислоты, на 14-е сутки раневой дефект был покрыт фибриновой пленкой, инфильтрированной нейтрофилами. В подлежащих слоях определялась грануляционная ткань с большим количеством вновь образованных сосудов. Инфильтрация грануляционной ткани нейтрофилами и моноцитами при этом была выражена умеренно (рис. 3).

Наибольшая степень выраженности ранних процессов репаративной регенерации констатирована в группе животных, где после некрэктомии выполнялась аппликация раневых покрытий на основе БЦ с фукоиданом. Гистологически на 14-е сутки в этой группе животных определялся дефект, покрытый фибриновым экссудатом, густо инфильтрированным нейтрофильными лейкоцитами. Под фибриновыми пленками наблюдается грануляционная ткань, в которой преобладают лимфоциты и макрофаги, очагово отмечаются крупные лейкоцитарные инфильтраты. В подлежащих слоях обнаруживается незрелая соединительная ткань со значительным количеством мелких фибробластов и новообразованных сосудов капиллярного типа, что позволяет заключить о положительном влиянии раневых покрытий на раннюю фазу раневого процесса, пролиферативную активность фибробластов, синтез ими внеклеточного тканевого матрикса (рис. 4).

Показано, что применение раневых покрытий на основе БЦ позволяет достоверно ускорить заживление раневого дефекта в зоне ожоговой раны после ранней некрэктомии преимущественно за счет прямой стимуляции фибробластов и ускорения синтеза внеклеточного матрикса соединительной ткани. Стимуляция пролиферации фибробластов и кератиноцитов имеет большое значение для регенерации полнослойного кожного раневого дефекта [16]. А. Khalid et al. [15] предположили, что совместное применение пленок на основе БЦ и наночастиц цинка для лечения ожоговых дефектов кожных покровов у мелких лабораторных животных обуславливает положительный эффект от применения БЦ на течение раневого процесса именно стимуляцией ими пролиферации

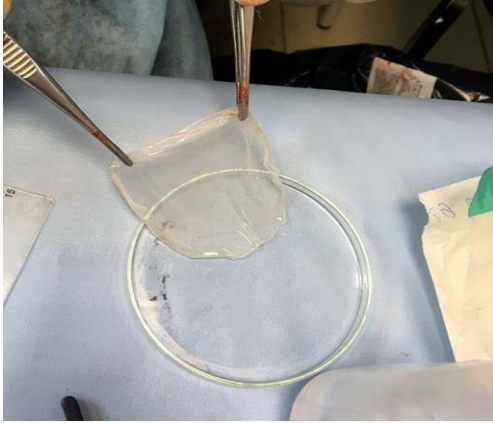


Рис. 1. Вид пленки на основе БЦ с 2% раствором фукоидана

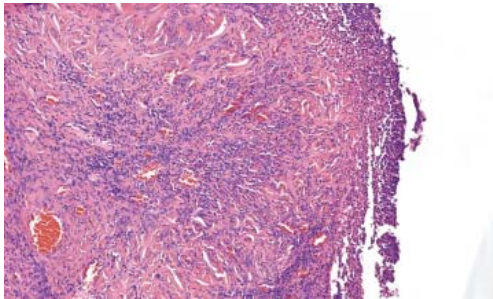


Рис. 2. Гистологический срез биоптата раны в зоне ожога кожи III степени после ранней некрэктомии, без лечения, 14-е сутки наблюдения. Субэпителиально определяется волокнистая ткань дермы без деления на сосочковый и сетчатый слои с массивными кровоизлияниями, очаговыми инфильтратами и гнойным отделяемым. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$

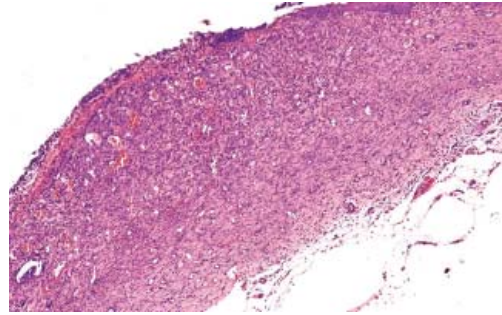


Рис. 3. Гистологический срез биоптата раны в зоне ожога кожи III степени после ранней некрэктомии, аппликации покрытий на основе гиалуроновой кислоты, 14-е сутки наблюдения. Грануляционная ткань покрыта фибринозной пленкой с умеренной инфильтрацией нейтрофилами и значительным количеством новообразованных сосудов. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$

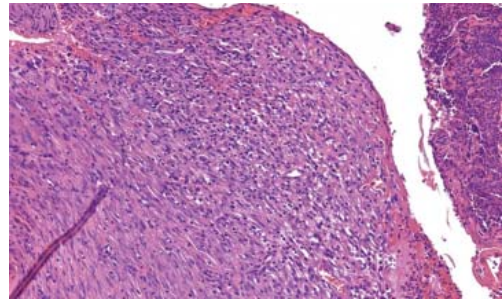


Рис. 4. Гистологический срез биоптата раны в зоне ожога кожи III степени после ранней некрэктомии, аппликации покрытий на основе БЦ толщиной 1–2 мм с фукоиданом, 14-е сутки наблюдения. Незрелая соединительная ткань со значительным количеством мелких фибробластов и большим количеством новообразованных сосудов. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$

фибробластов. Полученные нами данные подтверждают эти сведения. Одновременно установлено, что на поздних сроках (21–28-е) сутки исследованные нами раневые покрытия утрачивают сорбционную способность и антибактериальный эффект, в результате отмечается присоединение вторичной бактериальной инфекции, что является показанием для их повторной аппликации в ходе лечения.

**Заключение.** Применение раневых покрытий на основе БЦ толщиной 0,5–1 и 1–2 мм с 2% водным раствором фукоидана к 14-м суткам уменьшает площадь раны на 54% и 47% соответственно ( $p < 0,2$ ) по сравнению с контрольной группой. Использование предложенных покрытий положительно влияет на течение раневого процесса. Эффект реализуется в результате прямой стимуляции процессов образования и синтеза межучного вещества соединительной ткани в зоне раневого дефекта, а также раннего купирования воспалительных реакций. На поздних сроках при использовании исследуемых раневых покрытий на основе БЦ (начиная с

14-х суток лечения) наблюдается утрата сорбционной способности антибактериального компонента и присоединение вторичной бактериальной раневой инфекции. В связи со значительным снижением антибактериального и абсорбирующего эффектов раневых покрытий на основе БЦ 14-е сутки избраны контрольной точкой для сравнительной оценки эффективности образцов ранозаживляющих средств. Перспективность раневых покрытий на основе БЦ с фукоиданом не вызывает сомнений. Вместе с тем остается ряд нерешенных вопросов, связанных с подбором оптимальной рецептуры включаемых лекарственных субстанций, позволяющих добиться эффективной комбинации как ранозаживляющего, так и антибактериального эффектов у разрабатываемых образцов покрытий.

#### Литература

1. Алексеев, А.А. Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни / А.А. Алексеев // Комбустиология. – 1999. – № 1. – С. 1–9.
2. Анощенко, Ю.Д. Медико-социальная характеристика больных с ожоговой травмой / Ю.Д. Анощенко // Комбустиология. – 1993. – № 8. – С. 16–17.

3. Попова, Л.Н. Как изменяются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.Н. Попова. – Воронеж: Воронеж. мед. акад., 1942. – 16 с.
4. Журишкина, Е.В. Сравнительный анализ влияния фукоидана из водорослей *Fucus vesiculosus* и фракций, полученных из него с помощью анионообменной хроматографии, на клетки HeLa G-63, Hep G2 и Changliver / Е.В. Журишкина [и др.] // Цитология. – 2017. – № 2. – С. 148–154.
5. Фенчин, К.М. Заживление ран / К.М. Фенчин. – К.: Здоровье, 1979. – 167 с.
6. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 2. – С. 69–72.
7. Backdahl, H. Mechanical properties of bacterial cellulose and interactions with smooth muscle cells / H. Backdahl [et al.] // Biomaterials. – 2006. – № 27. – P. 2141–2149.
8. Boateng, J.S. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review / J.S. Boateng, [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – № 97. – P. 2892–2923.
9. Broughton, G. The basic science of wound healing / G. Broughton [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2006. – № 117. – P. 12–34.
10. Cho, M.L. Molecular characterization and immunomodulatory activity of sulfated fucans from *Agarum crinale* / M.L. Cho [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2014. – № 113. – P. 507–514.
11. Gelin, K. Characterization of water in bacterial cellulose using dielectric spectroscopy and electron microscopy / K. Gelin [et al.] // Polymer. – 2007. – № 48. – P. 7623–7631.
12. Gil, E.S. Functionalized silk biomaterials for wound healing / E.S. Gil [et al.] // Advanced Healthcare Materials. – 2013. – № 2. – P. 206–217.
13. Herndon, D.N. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients / D.N. Herndon [et al.] // Ann. Surgery. – 1989. – № 209. – P. 547–552.
14. Hestrin, S. Synthesis of cellulose by *Acetobacter xylinum*: Preparation of freeze dried cells capable of polymerizing glucose to cellulose / S. Hestrin [et al.] // Biochem. J. – 1954. – Vol. 58. – P. 345–352.
15. Khalid, A. Bacterial Cellulose-Zinc Oxide Nanocomposites as a Novel Dressing System for Burn Wounds / A. Khalid [et al.] // Carbohydrate polymers. – 2017. – № 164. – P. 214–221.
16. Lee, A.R.C. Effect of topically applied silver sulfadiazine on fibroblast cell proliferation and biomechanical properties of the wound / A.R.C. Lee [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 2003. – № 26. – P. 855–860.
17. Li, X.J. Fucoidan reduces inflammatory response in a rat model of hepatic ischemia-reperfusion injury / X.J. Li [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2015. – № 93. – P. 999–1005.
18. Marudhupandi, T. Antibacterial effect of fucoidan from *Sargassum wightii* against the chosen human bacterial pathogens / T. Marudhupandi, [et al.] // Int. Current Pharm. J. – 2013. – № 2. – P. 156–158.
19. Moon, R.J. Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites / R.J. Moon [et al.] // Chem. Soc. Rev. – 2011. – № 40. – P. 3941–3994.
20. Morua, V.K. Algal fucoidan: structural and size-dependent bioactivities and their perspectives / V.K. Morua [et al.] // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2012. – № 93. – P. 71–82.
21. Pavliga, S.N. The experimental research (in vitro) of carrageenans and fucoidans to decrease activity of Hantavirus / S.N. Pavliga [et al.] // Food Environ. Virol. – 2016. – № 8. – P. 120–124.
22. Puppi, D. Polymeric materials for bone and cartilage repair / D. Puppi [et al.] // Progress in Polymer Science. – 2010. – № 35. – P. 403–440.
23. Shan, Y. Flexible Amoxicillin Grafted Bacterial Cellulose Sponges for Wound Dressing: in Vitro and in Vivo Evaluation / Y. Shan [et al.] // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2018. – № 10. – P. 5862–5870.
24. Ullah, H. Advances in biomedical and pharmaceutical applications of functional bacterial cellulose-based nanocomposites / H. Ullah [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2016. – № 150. – P. 330–352.
25. Ullah, H. Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery / H. Ullah [et al.] // Cellulose. – 2016. – № 23. – P. 2291–2314.
26. Yang, Y.-H. Topical application of fucoidan improves atopic dermatitis symptoms in NC/NGA mice / Y.-H. Yang // Phytotherapy Research. – 2012. – № 26. – P. 1898–1903.
27. Zhao, X. Antithrombotic activity of oral administered low molecular weight fucoidan from *Laminaria Japonica* / X. Zhao [et al.] // BMC Complement. Altern. Med. – 2016. – № 16. – P. 151–159.

E.V. Zinovyev, S.A. Lukyanov, V.N. Tsygan, A.A. Kulminskaya, I.M. Lapina, E.V. Zhurishkina, I.M. Lopatin, M.S. Asadulaev, I.V. Artsimovich, D.V. Kostyakov, M.B. Paneyakh, A.S. Shabunin, V.V. Zubov, A.A. Zhilin, L.A. Davletova, E.A. Stekolshchikova

### Evaluation of the effectiveness of wound dressings based on bacterial cellulose with fucoidan for skin burns

**Abstract.** Experimental evaluation of the effectiveness of wound coatings based on bacterial cellulose impregnated with fucoidan solution for deep skin burns is presented. Forty rats were involved in the experiments. Application of wound coatings based on bacterial cellulose with 2% fucoidan solution with a thickness of 0,5 to 1 mm and 1 to 2 mm was found to show a clear tendency to accelerate healing of wound defects by 54 and 47%, respectively ( $p < 0,2$ ), compared to the control group, on the 14th day. The use of the same coatings without impregnation with fucoidan was less effective and led to the reduction of wound defect only by 39% ( $p < 0,2$ ) compared to the control, by the end of the second week. Histological examination of wound biopsies revealed a significant acceleration of the formation and maturation of connective tissue due to intensive angiogenesis and increased proliferative activity of fibroblastic cells. It was shown that after 14 days the designed wound coatings based on bacterial cellulose with 2% fucoidan solution lost their sorption capacity and antibacterial effect. In this case, in the wound development of microbial inflammation and excess of wound exudation were detected. This circumstance served as an indication for the change and re-application of coatings during treatment and as the basis for the choice of the 14th day as an observation point (control date) to compare the results.

**Key words:** deep skin burns, bacterial cellulose, fucoidan, skin regeneration, reparative regeneration, combustiology, surgical treatment, necrectomy, wound coatings.

Контактный телефон: +7 921 753-54-65; e-mail: vmeda-nio@mil.ru



И.М. Улюкин, Н.В. Киселева, Д.В. Костин,  
А.В. Березовский, Е.С. Орлова

## Структура личности у лиц молодого возраста

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

**Резюме.** Согласно транзакционному анализу (рассматриваемому в качестве психологической модели, служащей для описания и анализа поведения человека как индивидуально, так и в составе групп), в каждом человеке можно выделить три основных эго-состояния: «Родитель», «Ребёнок» и «Взрослый». В каждый момент времени здоровая и целостная личность находится в одном из этих состояний (и, находясь в некоей определённой ситуации, может функционировать исходя из одного из состояний, чётко отличимых одно от другого). Суть наличия у личности активности и свободы выбора и существования сценарного программирования, а также нравственных, ценностных и идеальных установок может являться основой разнообразных внутриличностных конфликтов. В то же время личность, сталкиваясь с реальными событиями, не соответствующими идеальным сценарным представлениям, может испытывать стресс и воспринимать сложившуюся ситуацию как трудную, что определяется собственной когнитивной оценкой ситуации. Характер распределения эго-состояний в структуре личности у 146 лиц молодого возраста разного пола изучен по методике Д. Джонгард. Различия эго-состояний в структуре личности молодых людей (мужчин и женщин) обусловлены половыми особенностями групп. Люди в бесконфликтных эго-состояниях должны максимально соблюдать нормы вежливости с целью предупредить конфликт, удовлетворяя тем самым потребности как позитивного, так и негативного собеседника, что является одним из важных психологических факторов обеспечения надёжности, эффективности и успеха совместной деятельности. Возможное наличие конфликта может привести к нервным срывам, снижению уровня профессионального здоровья (профессиональной пригодности).

**Ключевые слова:** лица молодого возраста, личность, транзакционный анализ, эго-состояния, гендерные особенности, жизненный сценарий, поведение, адаптивные способности, саморегуляция, образовательная среда, ресурсы саморазвития.

**Введение.** Суть наличия у личности активности и свободы выбора и существования сценарного программирования, а также нравственных, ценностных и идеальных установок может являться основой разнообразных внутриличностных конфликтов. В то же время личность, сталкиваясь с реальными событиями, не соответствующими идеальным сценарным представлениям, может испытывать стресс и воспринимать сложившуюся ситуацию как трудную, что определяется собственной когнитивной оценкой ситуации.

Разные авторы полагают, что жизненный сценарий является некоей бессознательной структурой, программой поступательного развития, управляющей жизнью человека и определяющей его поведение в важных жизненных аспектах [1], понимая под этим явление самопрограммирования личности [18] либо схему действий автоматизированного характера, не зависящих от какого-либо выбора человека [12], и подчёркивая, что именно жизненный сценарий придает смысл всему жизненному опыту человека [20].

Однако считается, что показателем высокой согласованности использования личностных ресурсов и задач человека как субъекта является спонтанность и самопроизвольность поведения [10], хотя есть мнение, что общим значением понятия «жизненный сценарий» является некая заданность, упорядоченность хода действий и событий (субъективно значимых ситу-

аций) относительно прошлого, настоящего и будущего [2]. Действующая программа сценарного поведения может быть выявлена, если личность всякий раз в своей жизни оказывается в ряде типичных жизненных ситуаций с определенной степенью повторяемости и в то же время всякий раз оценивает и интерпретирует эти ситуации схожим образом, а также демонстрирует одну и ту же модель поведения [3].

Считается, что наиболее значимым периодом формирования жизненного сценария выступает ранний этап развития личности, связанный с постановкой жизненных смыслов и цели [6], но в силу возрастных особенностей этот процесс является не вполне осознанным и последующие возрастные периоды связаны с воплощением выбранного в детстве жизненного сценария (однако при этом чем более развитой – психически зрелой, активной, творческой – становится личность, тем более осознанно она воплощает свой жизненный сценарий и способна его корректировать).

Личность не может быть понята вне пространств своей реализации – то есть жизненный сценарий может быть обозначен как форма экспансии и персонализации личности во внешнем пространстве (причем характерологические позиции в отношениях, освоенные личностью в онтогенезе, становятся встроенными в структуру личности и также имеют тенденцию к экспансии и персонализации, что может

служить основой развития негативного жизненного сценария) [8]. Утверждают, что взрослый человек, понимающий причины неадекватного развития ситуации, способен ставить истинные цели и выходить из плена сценарного поведения [9].

Полагают, что жизненный сценарий личности будет всегда основываться на трех вопросах, которые касаются личной идентичности человека и его судьбы [17]: «Кто я?», «Что я здесь делаю?», «Кто все эти другие?».

У лиц юношеского возраста выявлена нацеленность на саморазвитие (значимыми ресурсами для осуществления которого выступают его ценность, субъектная активность, рефлексивность, бытийная ответственность, включенность в разнообразные деятельностные контексты, наличие соответствующих жизненных сценариев) [15]. В период зрелости личность может добровольно отказываться от развития, реализовывать жизненную стратегию обладания (когда сверхзначимыми становятся материальный достаток, престиж, достижения, результат, а не включенный в деятельность процесс самосовершенствования).

Но для того чтобы сценарные конфликты могли осознаваться личностью (что означает снижение ригидности сценарных представлений и возможность применения человеком совладающего поведения), необходимы следующие предпосылки: 1) осознание человеком объекта своих желаний и чувств; 2) развитие собственной системы ценностей; 3) признание конфликта и оценка переживаемого реального опыта как стрессового, трудного; 4) готовность отказаться от одного из противоречивых убеждений; 5) принятие риска выбора неверного решения и готовность нести ответственность за совершенный выбор. Однако даже тот выбор, который соответствует системе ценностей, может осуществляться человеком настолько компульсивно, что ему становится трудно ориентироваться в подлинных мотивах своих поступков [16]. В то же время ослабленное саморуководство и самоуважение человека способствуют выбору им избегающего поведения, что выражается в отказе от прямых конкретных действий для изменения трудной жизненной ситуации, ослабляя его субъектность и, вероятно, повышая уровень невротизации [5].

Поэтому в повседневной работе важно установление и анализ возможно более открытых и подлинных взаимодействий между эмоциональными и интеллектуальными компонентами личности, осознание неосознанных сторон личности, воспитание ответственности и искренности в отношениях между людьми и сосредоточенность прежде всего на том, что происходит с ними в настоящее время, что имеет важное значение для коммуникационного процесса между людьми.

**Цель исследования.** Изучение структуры личности у молодых людей для улучшения качества их медико-психологического сопровождения.

**Материалы и методы.** Характер распределения эго-состояний в структуре личности изучен по мето-

дике Д. Джонгвард [4] у 146 лиц молодого возраста, из них у 79 мужчин (группа М) и 67 женщин (группа Ж), средний возраст составил  $21,95 \pm 0,52$  лет и  $22,0 \pm 0,5$  лет соответственно.

Согласно транзакционному анализу (рассматриваемому в качестве психологической модели, служащей для описания и анализа поведения человека как индивидуально, так и в составе групп) [1], в каждом человеке можно выделить три основных эго-состояния: «Родитель», «Ребёнок» и «Взрослый», и в каждый момент времени здоровая и целостная личность находится в одном из этих состояний (и, находясь в некоей определённой ситуации, может функционировать исходя из одного из состояний, чётко отличимых одно от другого):

1) «Взрослый» нужен для решения возникающих «здесь и сейчас» различных проблем, что помогает человеку эффективно справляться с трудностями жизни, откликаться на то, что происходит, со всей полнотой своей взрослой нынешней личности;

2) чтобы вписываться в законы общества, индивиду необходим набор правил, отраженный в понятии «Родитель», и он воспроизводит то, что скопировал в прошлом у своих родителей или других авторитетных фигур;

3) в состоянии «Ребёнка» люди находят доступ к детской непосредственности, интуиции, творческому потенциалу, они повторяют мысли, чувства, поведение, которые были у них в детстве.

При этом «Взрослый» делает логические умозаключения, принимает ответственные решения, воплощает свои идеи в жизнь, и это состояние не зависит от возраста личности; «Контролирующий родитель (КР)» в качестве позитивного проявления даёт ребенку защиту, открывает перспективы, даёт рекомендации, как жить, а в качестве негативного – назидает, требует послушания, ограничивает, командует, контролирует, считает, что прав только он; тогда как «Заботливый родитель (ЗР)» в качестве позитивного проявления стимулирует, поддерживает, вдохновляет, усиливает потенциал человека, а в качестве негативного – гиперопакает, делает за человека то, что он и сам может сделать; «Ребёнок» же может проявить себя как «Адаптивный ребенок (АР)» (воспитанный, послушный, дисциплинированный, но безынициативный, «запуганный»), как «Свободный ребенок (СР)» (раскрепощенный, непосредственный и творческий, делает то, что хочет, поведение спонтанное) и как «Бунтующий ребенок (БР)» (непослушный, грубый, часто идет на конфликт и многое делает наоборот, поэтому с ним тяжело договориться).

С этой точки зрения можно анализировать взаимодействие людей друг с другом, понять истоки трудностей и конфликтов (то есть когда один из общающихся получает отклик от ожидаемого эго-состояния партнёра, то общение может продолжаться довольно долго, если же нет в этот момент чаще всего и возникает конфликт). Отмечена невозможность выделения «идеальной» эгограммы (оптимальной личностной

структуры) [4], потому что при условии плохого воспитания личность может деформироваться так, что одна эго-составляющая начинает подавлять другие (либо проявляться в тех ситуациях, которые она не должна контролировать), а это обуславливает нарушение общения и переживается человеком как внутреннее напряжение.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами доказательной медицины [14], было проверяющим гипотезу, рандомизированным, открытым, контролируемым. У всех обследованных было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с положениями «Конвенции о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных» [11]. Исследование проводилось групповым методом в течение 40 мин.

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» [19]. Полученные количественные признаки представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение признака,  $m$  – стандартная ошибка средней величины. При сравнении полученных данных использовался  $t$ -критерий Стьюдента. В качестве значимых принимались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ( $p < 0,05$ ). С помощью коэффициента корреляции Пирсона определяли силу линейной связи между величинами.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что различия между группами обусловлены половой дифференциацией. Показатели лжи значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Так, достоверность различия между группами не выявлены по показателям СР, что определяется молодым возрастом опрошенных, и КР, свидетельствующем о развитии задатков руководителя. Остальные показатели свидетельствуют об умении женщин ладить с другими людьми, находить контакт с любым человеком (табл. 1).

В группе М самым выраженным оказался показатель БР, что предопределено возрастом обследованных. При этом показатель АР находился на последнем месте в иерархии показателей группы. Достоверное различие показателя БР выявлено только с показате-

лями АР ( $p < 0,05$ ), показателем «Взрослый» ( $p = 0,05$ ) и отчасти показателем СР ( $p = 0,06$ ) при отсутствии значимого различия со следующими за ним в иерархии показателями КР ( $p = 0,35$ ) и ЗР ( $p = 0,44$ ). Это свидетельствует о недостаточной пока несформированности задатков руководителя, хотя КР и ЗР значимо не различаются. В группе М заметная теснота (сила) корреляционной связи была выявлена между состояниями АР и СР ( $r = 0,53$ ), между АР и ЗР ( $r = 0,63$ ), умеренная сила – между СР и КР ( $r = 0,3$ ) между СР и ЗР ( $r = 0,4$ ).

В группе Ж самым выраженным показателем стал ЗР (что предопределено обществом как некоторый социальный норматив обследованных, при этом показатель БР находился на последнем месте в иерархии показателей группы), при достоверном различии с остальными показателями. В группе Ж умеренная теснота (сила) корреляционной связи была выявлена между АР и состоянием «Взрослый» ( $r = 0,43$ ), между АР и СР ( $r = -0,39$ ), между СР и КР ( $r = 0,32$ ), между КР и ЗР ( $r = 0,39$ ).

**Заключение.** Различия эго-состояний структур личности молодых людей (мужчин и женщин) обусловлены половыми особенностями групп. Но доминирование эго-состояния «Родитель» создает противоречивое сочетание между субъективным состоянием взрослости и смешением эго-состояний, субъективная взрослость вынуждена пробиваться сквозь родительские заботы, что характеризует озабоченную взрослость [7]. Однако полагают, что при доминировании эго-состояния «Ребенок» субъективное состояние взрослости соединено с защитными механизмами, что значительно отягощает и утяжеляет функционирование состояния взрослости. Считается, что эго-состояние «Родитель» – это наш внутренний комментатор, редактор и оценщик, а поиск возможностей в эго-состоянии «Ребенок» обусловлен активизацией спонтанного и творческого мышления, интуитивного действования и изобретательности. Поэтому люди в бесконфликтных эго-состояниях «Взрослого», ЗР, АР должны максимально соблюдать нормы вежливости с целью предупредить конфликт, удовлетворяя тем самым потребности как позитивно-

Таблица 1

**Эго-состояния в структуре личности у мужчин и женщин молодого возраста, балл ( $M \pm m$ )**

Эго-состояния					
Бунтующий ребенок*		Адаптивный ребенок*		Свободный ребенок	
М	Ж	М	Ж	М	Ж
14,92±4,44	11,58±2,84	9,45±2,84	12,82±2,83	12,1±2,58	12,76±3,14
Взрослый*		Контролирующий родитель		Заботливый родитель*	
М	Ж	М	Ж	М	Ж
12,1±2,75	13,3±2,71	13,0±2,78	12,15±2,86	13,78±3,13	17,66±2,59

**Примечание:** М – мужчины; Ж – женщины; \* –  $p < 0,05$ .

го, так и негативного собеседника, что является одним из важных психологических факторов обеспечения надежности, эффективности и успеха совместной деятельности. Возможное наличие конфликта может привести к нервным срывам, снижению уровня профессионального здоровья (профессиональной пригодности) [17].

**Литература**

1. Берн, Э. Игры, в которые играют люди (психология человеческих взаимоотношений). Люди, которые играют в игры (психология человеческой судьбы) / Э. Берн. – М.: АСТ, 2008. – 399 с.
2. Борискин, В.М. История европейской философии / В.М. Борискин. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2002. – 356 с.
3. Гурская, С.П. Программа сценарного поведения: феноменология явления / С.П. Гурская // Вестн. ЮУрГУ: сер. «Психология». – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 101–104.
4. Джеймс, М. Рожденные выигрывать. Трансакционный анализ с гештальт-упражнениями / М. Джеймс, Д. Джонгвард. – М.: Прогресс, 1993. – 336 с.
5. Крюкова, Т.Л. Человек «совладающий»: качества субъекта и его совладающего поведения / Т.Л. Крюкова // Совладающее поведение: современное состояние и перспективы. – М.: Изд-во Ин-та психологии РАН, 2008. – С. 257–274.
6. Мизинова, И.А. Жизненный сценарий личности: основные подходы к рассмотрению / И.А. Мизинова // Извест. Саратов. ун-та: сер. «Философия. Психология. Педагогика». – 2013. – Т. 13, вып. 4. – С. 59–64.
7. Николаева, А.Ю. Субъективное состояние взрослости в дискурсе эго-состояний / А.Ю. Николаева // Истор. и соц.-образоват. мысль. – 2015. – Т. 7, № 6, ч. 1. – С. 379–382.
8. Петросьян, С.Н. Жизненный сценарий как бытийное пространство личности / С.Н. Петросьян // Гуманизация образования. – 2016. – № 2. – С. 51–59.

9. Петросьян, С.Н. Современные подходы к проблеме жизненного сценария личности как социально-психологического феномена / С.Н. Петросьян, З.И. Рябикина // Вестн. АГУ. – 2016. – Вып. 3 (183). – С. 123–135.
10. Сергиенко, Е.А. Системно-субъектный подход: обоснование и перспектива / Е.А. Сергиенко // Психол. журн. – 2011. – Т. 32, № 1. – С. 119–132.
11. Совет Европы. Конвенция о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. – 2-е изд., доп. – СПб.: Гражданский контроль, 2002. – 36 с.
12. Солсо, Р.Л. Когнитивная психология / Р.Л. Солсо. – СПб.: Питер, 2006. – 589 с.
13. Улюкин, И.М. Фундаментальные жизненные мотивации и предпосылки их реализации у мужчин молодого возраста / И.М. Улюкин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – № 1 (61). – С. 154–159.
14. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
15. Фризен, М.А. Представления о собственном развитии личности как основа его проектирования: из опыта эмпирического исследования / М.А. Фризен // Вестн. Кемеров. гос. ун-та. – 2015. – Т. 3, № 3 (63). – С. 251–258.
16. Хорни, К. Наши внутренние конфликты. Конструктивная теория невроза / К. Хорни. – М.: Академ. проект, 2007. – 224 с.
17. Шутценбергер, А.А. Синдром предков: трансгенерационные связи, семейные тайны, синдром годовщины, передача травм и практическое использование геносоциограммы. – М.: Изд-во Ин-та психотерапии, 2005. – 256 с.
18. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.
19. Katz, L.L. Cultural scripts: the home-school connection / L.L. Katz // Early Child Development and Care. – 1991. – Vol. 73, Iss. 1. – P. 95–102.

I.M. Uliukin, N.V. Kiseliyova, D.V. Kostin, A.V. Berezovskij, E.S. Orlova

**Personality structure in young people**

**Abstract.** According to transactional analysis (as a psychological model that serves to describe and analyze human behavior, both individually and as part of groups), in each person there are three main ego states: «Parent», «Child» and «Adult». At each moment in time, each healthy and integral person is located in one of these states (and, being in some certain situation, it can function on the basis of one of the states that are clearly distinguishable from one another). The essence of the presence of personality activity and freedom of choice and the existence of script programming, as well as moral, value and ideal attitudes can be the basis of a variety of intrapersonal conflicts. At the same time, a person, confronted with real events that do not correspond to ideal scenario ideas, may experience stress and perceive the current situation as difficult, which is determined by their own cognitive assessment of the situation. The nature of the distribution of ego states in the structure of personality was studied by us according to the method of D. Jongeward in 146 young people of different genders. Differences in ego states in the personality structure of young people (men and women) are due to the gender nature of the groups. People in conflict-free ego states should comply with the norms of politeness to prevent conflict, thereby satisfying the needs of both a positive and negative interlocutor, which is one of the important psychological factors for ensuring the reliability, efficiency and success of joint activities. The possible presence of a conflict can lead to nervous breakdowns, a decrease in the level of professional health (professional fitness).

**Key words:** young people, personality, transactional analysis, ego states, gender differences, vital script, behavior, adaptive capacity, self-regulation, educational environment, self-development resources.

Контактный телефон: +7-921-926-16-21; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Т.М. Брук, П.А. Терехов

## Корреляционные взаимосвязи величины прироста результатов в спринтерском беге с показателями функционального состояния и физической подготовленности высококвалифицированных спортсменов

Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Смоленск

**Резюме.** Применение корреляционного анализа позволило выявить основные факторы, определяющие прирост спортивных результатов в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин и женщин) под влиянием курсового приема пищевых добавок «Билар» и «Мультикомплекс MDX» с последующим применением низкоинтенсивного лазерного излучения. В динамике учитывались не абсолютные значения изучаемых показателей, а величина их изменения на разных этапах исследования. В результате были сформированы корреляционные плеяды и на их основе построены модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в спринтерском беге. Установлено, что на промежуточном этапе исследования у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) курсовой прием пищевых добавок привел к повышению уровня скоростно-силовой подготовленности, максимальной частоты циклических движений с небольшими усилиями, увеличению адаптационно-восстановительного потенциала организма и уровня энергетического обмена в областях головного мозга, ответственных за реализацию двигательных программ. Подобные морфофункциональные изменения привели к существенному повышению спортивных результатов в беге на 100 м за короткий временной срок (37 дней). Аналогичные изменения были отмечены и в группе высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин). Курсовое воздействие на организм испытуемых низкоинтенсивного лазерного излучения сразу после окончания приема эргогенных средств привело к дальнейшему повышению спортивных результатов в беге на 100 м, что может рассматриваться как кумулятивный эффект от комплексного действия двух факторов – приема пищевых добавок и воздействия лазерной терапии. При этом на завершающем этапе исследования ведущим фактором роста спортивных результатов как у мужчин, так и у женщин становится повышение максимальной частоты циклических движений, скоростно-силовой подготовленности и адаптационно-восстановительного потенциала организма.

**Ключевые слова:** высококвалифицированные спортсмены, функциональное состояние, физическая подготовленность, корреляция, спринтерский бег, биологически активные добавки, низкоинтенсивное лазерное излучение.

**Введение.** В современной научной печати в области спортивной физиологии и медицины широко используется корреляционный анализ между различными количественными или качественными показателями с представлением различных коэффициентов и способов их интерпретации [1, 7]. Более того, в некоторых отечественных биомедицинских изданиях данный вариант математической обработки эмпирических данных занимает второе место по частоте встречаемости после критерия Стьюдента [2].

Однако аргументация применения этого способа статистического анализа, за исключением констатации факта выявления силы и тесноты корреляционных взаимоотношений, используемых для повышения эффективности практической работы тренеров и спортсменов, встречается крайне редко [3, 4].

В ходе ранее проведенных исследований [5] на кафедре биологических дисциплин Смоленской государственной академии физической культуры, спорта и туризма выявлен существенный прирост показателей специальной физической подготовленности у бегунов, специализирующихся в беге на короткие дистанции, вызванный курсовым приемом эргогенных средств с последующим воздействием низкоинтенсивного ла-

зерного излучения (НИЛИ). Принципиально важным для понимания факторов, обуславливающих подобное повышение результативности, является выявление взаимосвязей величины прироста результатов в беге на 100 м с динамикой variability сердечного ритма, специальной работоспособности, энергетической активности головного мозга, методик психодиагностики.

Выявленные таким образом закономерности позволяют, на наш взгляд, составить представление о характере комплексного воздействия пищевых добавок и НИЛИ на организм легкоатлетов-спринтеров.

**Цель исследования.** Выявить основные факторы, определяющие прирост спортивных результатов в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин и женщин) под влиянием курсового приема пищевых добавок «Билар» и «Мультикомплекс MDX» с последующим применением НИЛИ.

**Материалы и методы.** В исследовании приняла участие 28 высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров, из них 14 мужчин (4 мастера спорта международного класса и 10 мастеров спорта) и 14 женщин (9 мастеров спорта и 5 кандидатов в мастера

спорта), составивших экспериментальную группу (ЭГ). Для оценки уровня специальной физической подготовленности испытуемых проводилось педагогическое исследование. Для высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров учитывались результаты в беге на 100 м, высота прыжка вверх с места и среднее значение мощности, развиваемой в серии 7 подскоков. Бег на 100 м выполнялся с низкого старта по командам стартера, результаты испытуемых фиксировались электронной хронометрической системой «СТ-2153» общества с ограниченной ответственностью «Энергоинвест» (г. Омск). Значения высоты прыжка и среднее значение мощности подскоков определялись с помощью оптико-электронной системы регистрации параметров прыжков «OptoJump Next» фирмы «Microgate, Bolsano» (Италия).

Для определения анаэробной работоспособности использовали тестирование на велоэргометре «Ergomedic 894E Peak Bike» фирмы «Monark Exercise AB» (Швеция). Нейроэнергокартографию проводили на аппаратно-программном комплексе «Нейроэнергокартограф» (г. Москва) по стандартной методике. Сердечный ритм регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард 2.51» фирмы «Рамена» (г. Рязань). Системная диагностика человека и развитие психических функций осуществлены по методике Ю.А. Цагарелли [6]. Для определения силы и тесноты связей между изученными показателями использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

Для повышения спортивной работоспособности в течение 30 дней испытуемые ЭГ употребляли пищевые биологические активные добавки (БАД) «Билар» и «Мультикомплекс MDX»: «Билар» - с 1-го по 10-й день из расчета 10 мг/кг массы тела, с 11-го по 30-й день – с учетом индивидуальной переносимости из расчета 15–20 мг/кг; «Мультикомплекс MDX» - с 1-го по 5-й день из расчета 0,5 г/кг массы тела, с 6-го по 10-й день – с учетом индивидуальной переносимости из расчета 0,8–1,0 г/кг массы тела, в последующие дни (с 11-го по 30-й день) – из расчета 1,5 г/кг массы тела. Дневная доза делилась на 2 равные части. Первая половина принималась за 30 мин до тренировки, вторая половина принималась через 30 мин после завершения тренировки.

Для активизации обменных процессов и ускорения восстановления после тренировочных нагрузок испытуемым ЭГ дополнительно в течение 7 дней утром до начала первой тренировки с помощью медицинского лазерного прибора «Узор -ЗКС» проводили воздействие НИЛИ: длина волны – 0,89 мкм, экспозиция – 6–8 мин, частота следования импульса – 1500 Гц. Процедура проводилась двумя излучателями на шее в области проекции сонных артерий. Мощность на выходе – 3,6 Вт. Обследуемые контрольной группы (КГ) не получали БАД и сеансы НИЛИ.

Для анализа корреляционных взаимосвязей был выбран широкий спектр показателей, отражающих деятельность важнейших функциональных систем организма, динамику скоростной и силовой подготовленности, уровня энергетического обмена в различных областях головного мозга, подвижности нерв-

ных процессов, психоэмоциональной устойчивости, функциональной асимметрии полушарий головного мозга в покое и при деятельности.

Всего были рассчитаны 4 корреляционные матрицы 112-го порядка, содержащие по 12544 коэффициента корреляции каждая. Пляды сформировались на основе коэффициентов корреляции между значениями прироста изучаемых параметров, зафиксированных в начале (исходный уровень) и на различных этапах исследования.

Первая матрица построена для высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) ЭГ после курсового приема эргогенных пищевых добавок. Для анализа полученных значений коэффициентов применялись методики построения корреляционных пляд и модельных характеристик на основе выявленных значений корреляции.

**Результаты и их обсуждение.** В группе легкоатлетов-спринтеров (мужчин) ЭГ после курсового приема БАД выявлено большое число значимых корреляционных взаимосвязей между значениями прироста изучаемых показателей на уровне  $r=0,7$  и более (рис. 1). Данный факт, на наш взгляд, свидетельствует о комплексном характере действия исследуемых эргогенных средств на организм испытуемых. Особенно следует отметить большое число корреляционных взаимосвязей.

Наличие такого широкого диапазона взаимосвязей позволило составить представление об основных направлениях действия БАД на основные системы организма человека. Для этого были построены модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м (рис. 2). При этом корреляционному анализу были подвергнуты не абсолютные величины изучаемых показателей на отдельных этапах исследований, а значения разницы между ними.

Из рисунка 1 следует, что одним из факторов повышения результатов бега на 100 м на 0,3–0,35 с у атлетов ЭГ было повышение уровня скоростно-силовой подготовленности. Об этом свидетельствовало наличие тесной связи ( $r>0,7$ ) с величиной прироста максимальной частоты вращения педалей при выполнении 6-секундной велоэргометрической пробы с нагрузкой 7% от массы тела (Макс част 2), градиентом (Град), относительной мощностью (Относ), высотой прыжка вверх по Абалакову (Абал) и мощностью развиваемой в серии из 7 подскоков (Мощн). С учётом достаточно высокой спортивной квалификации спринтеров и кратковременного периода приема БАД установленное повышение физической подготовленности объясняется морфофункциональными изменениями в мышечной ткани, а не совершенствованием техники выполнения заданий.

Также выявлена сильная взаимосвязь между величиной прироста результата в беге на 100 м и повышением максимальной частоты циклических движений небольшой мощности (Макс част) и частоты движений кисти при выполнении теппинг-теста (ТТ), что является важным фактором в достижении высоких результатов в спринтерских дисциплинах. Отмеченные изменения, на

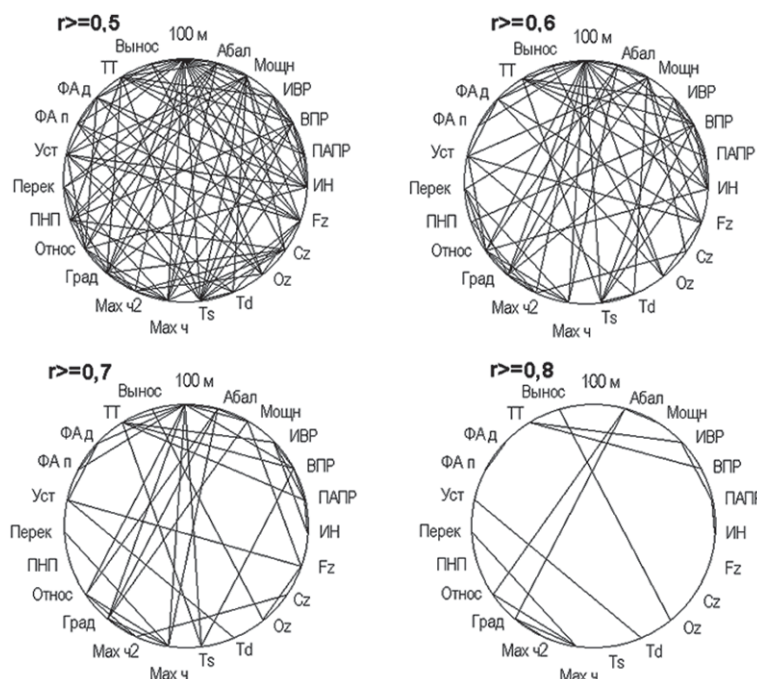


Рис. 1. Корреляционные плеяды на уровне «срезов»  $r \geq 0,5-0,8$  для величины изменения показателей у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) после курсового приема БАД. Обозначения: Абал – высота прыжка вверх по Абалакову; Мощн – мощность, развиваемая в серии из 7 подскоков; ИВР – индекс вегетативного равновесия; ВПР – показатель вегетативного ритма; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции ритма сердца; ИН – индекс напряженности систем регуляции ритма сердца; Fz – уровень энергетического обмена в лобной области головного мозга; Cz – уровень энергетического обмена в центральной области головного мозга; Oz – уровень энергетического обмена в затылочной области головного мозга; Td – уровень энергетического обмена в правой височной области головного мозга; Ts – уровень энергетического обмена в левой височной области головного мозга; Мах ч – максимальная частота вращения педалей в 6-секундной пробе с нагрузкой 2% от массы тела; Мах ч2 – максимальная частота вращения педалей в 6-секундной пробе с нагрузкой 7% от массы тела; Град – градиент нарастания мощности вращения педалей при выполнении первого движения в 6-секундной пробе с нагрузкой 7% от веса тела; Относ – относительная мощность в 15-секундной пробе с нагрузкой 5% от массы тела; ПНП – подвижность нервных процессов; Перек – скорость переключаемости внимания; Уст – психоэмоциональная устойчивость; ФА п – функциональная асимметрия полушарий головного мозга в покое; ФА д – функциональная асимметрия полушарий головного мозга при деятельности; ТТ – теппинг-тест (частота движений); Вынос – коэффициент выносливости в теппинг-тесте; 100 м – результат бега на 100 м (по электронному секундомеру)

наш взгляд, связаны с повышением подвижности нервных процессов, о чем косвенно свидетельствует увеличение скорости переключаемости внимания, изменение которой имеет высокую обратную связь с приростом частоты циклических движений небольшой мощности ( $r = -0,81$ ).

Немаловажным фактором повышения спортивных результатов у обследуемых ЭГ считается увеличение адаптационно-восстановительного потенциала организма, что является важной предпосылкой для ускорения хода восстановительных процессов после выполнения физической работы. На это указывает повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) в состоянии относительного покоя. Следствием этого явились сильные связи прироста результата в беге на 100 м с величиной изменения индекса вегетативного равновесия (ИВР), показателя вегетативного ритма (ВПР), адекватности процессов регуляции ритма сердца (ПАПР) и индекса напряжения систем вегетативной регуляции (ИН). Кроме того, у испытуемых ЭГ после курсового приема

БАД повысился уровень энергетического обмена в отдельных областях головного мозга и изменилась функциональная асимметрия в работе полушарий мозга в покое и при деятельности. Так, наиболее сильная плеяда прироста результатов в беге на 100 м отмечена для повышения уровня энергетического обмена в левой височной (Ts;  $r = -0,79$ ) и лобной областях (Fz;  $r = -0,66$ ). Возможно, повышение уровня энергетического обмена в данных зонах головного мозга способствует повышению эффективности реализации двигательной программы, лежащей в основе спринтерского бега.

По окончании курсового приема эргогенных средств с испытуемыми ЭГ дополнительно проводились сеансы НИЛИ. После этого по описанной выше схеме проводилось определение исследуемых показателей и формировалась вторая корреляционная матрица для выявления прироста их значений (рис. 3).

Выше отмечалось, что прием эргогенных средств оказал комплексное воздействие на организм испытуемых. Несомненно, данный эффект не закон-

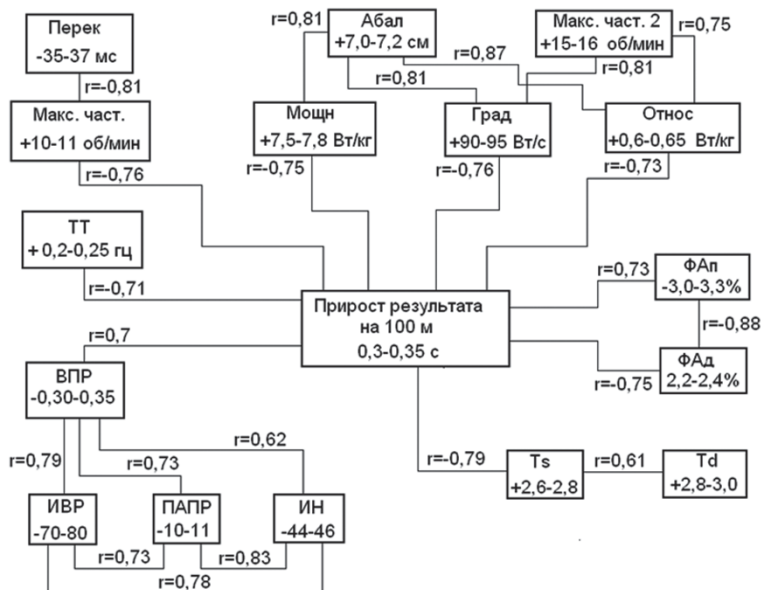


Рис. 2. Модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчины) после курсового приема эргогенных средств. Обозначения, аналогичные рисунку 1

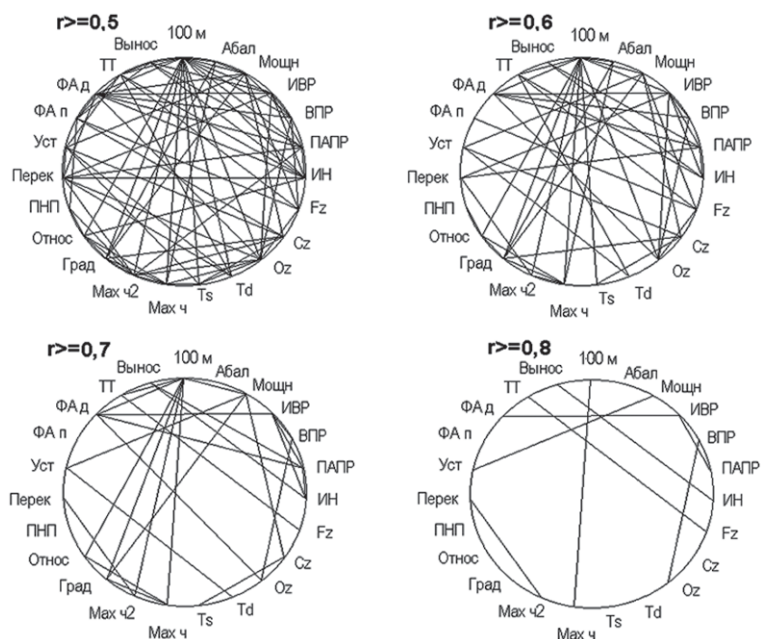


Рис. 3. Корреляционные плеяды на уровне «срезов»  $r \geq 0,5-0,8$  для величины изменения изученных показателей у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчины) после курсового воздействия НИЛИ. Обозначения, аналогичные рисунку 1

чился сразу после окончания приема пищевых добавок. Поэтому динамику параметров, отмеченную у атлетов ЭГ после курса НИЛИ, следует рассматривать как кумулятивный эффект следовых процессов, связанных с приемом эргогенных и физических средств.

За время проведения сеансов НИЛИ спортивные результаты испытуемых ЭГ продолжали расти и в конце исследования они превышали исходный уровень на 0,45 с, или на 3,84% ( $p < 0,01$ ). При сравнении

корреляционных плеяд, полученных у легкоатлетов-спринтеров (мужчин) после курсового приема эргогенных средств и НИЛИ на заключительном этапе, число сильных корреляционных взаимосвязей между исследуемыми показателями снизилось.

Для выявления основных факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м на этапе использования НИЛИ была построены соответствующие модельные характеристики (рис. 4).



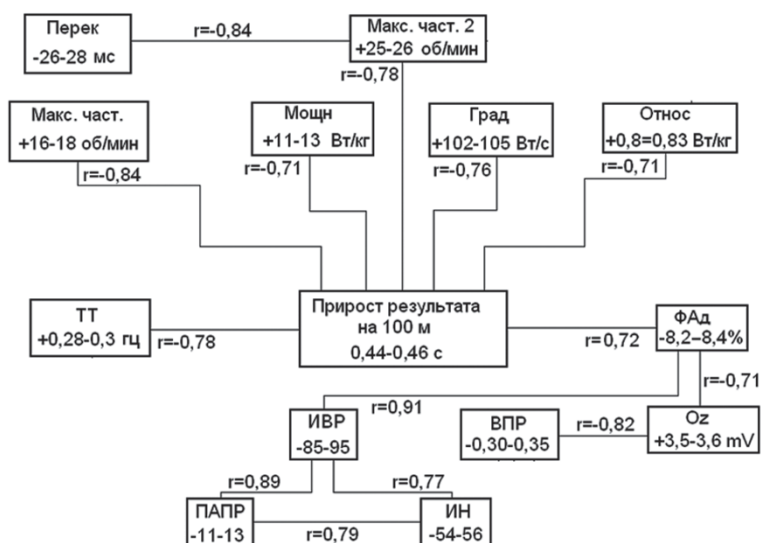


Рис. 4. Модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин) после курсового применения НИЛИ. Обозначения, аналогичные рисунку 1

Наибольшая взаимосвязь была выявлена между приростом спортивного результата в беге на 100 м и увеличением максимальной частоты вращения педалей при выполнении 6-секундной велоэргометрической пробы с нагрузкой 2% от массы тела ( $r = -0,84$ ). Также сильная взаимосвязь установлена между величинами, характеризующими повышение результата в беге на 100 м и темпом движения кисти при выполнении теппинг-теста ( $r = -0,78$ ). Исходя из приведенных данных, важнейшим фактором, обуславливающим прирост спортивных результатов в беге на 100 м у испытуемых ЭГ за время, связанное с действием НИЛИ на фоне курсового приема БАД, следует считать повышение максимальной частоты циклических движений с небольшими усилиями.

Другим важнейшим фактором является повышение уровня скоростно-силовой подготовленности. На это указывают сильные плеяды между приростом спортивного результата и параметрами 6-секундной велоэргометрической пробы с нагрузкой 7% от массы тела (максимальной частотой вращения педалей и её градиентом), а также средней мощности, развиваемой испытуемыми в серии из 7 подскоков.

Кроме того, выявлена сильная зависимость между величинами результативности в беге на 100 м и изменением при этом функциональной асимметрии в работе полушарий мозга при деятельности ( $r = 0,72$ ). В свою очередь динамика функциональной асимметрии в работе полушарий мозга при деятельности тесно связана с повышением уровня энергетического обмена в затылочной области головного мозга ( $Oz$ ;  $r = -0,71$ ) и снижением величины ИВР;  $r = 0,91$ . Все это позволяет интерпретировать выделенный фактор как оптимизацию использования функциональных резервов организма в результате действия НИЛИ на фоне изменений, вызванных курсовым приемом эргогенных средств.

В дальнейшем по аналогичной схеме проводились исследования, направленные на изучение влияния курсового применения БАД и действия НИЛИ на динамику физической подготовленности и функционального состояния у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин), формировались третья и четвертая корреляционные матрицы для прироста.

В третью матрицу включены коэффициенты, полученные при обработке результатов выполнения проб высококвалифицированными легкоатлетами-спринтерами (женщинами) после курсового приема БАД (рис. 5).

В группе спринтеров-женщин, как и у мужчин, отмечается большое число достоверных корреляционных констант между значениями прироста изучаемых показателей на уровне  $r = 0,7$  и более, что свидетельствует о положительном действии пищевых добавок. Наличие такого большого числа взаимосвязей на этом уровне позволяет составить представление об основных направлениях действия эргогенных средств на функциональное состояние организма.

Для характеристики действия пищевых добавок «Билар» и «Мультикомплекс MDX» на основные системы организма участников исследований были построены модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м (рис. 6).

При анализе представленных данных обращает на себя внимание сравнительная схожесть полученными значениями коэффициентов корреляции с результатами обработки данных, полученных в группе высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (мужчин).

Так, одним из факторов повышения результатов бега на 100 м на 0,44–0,46 с у легкоатлетов-спринтеров (женщин) ЭГ было повышение способности развивать высокий темп движений. В частности,

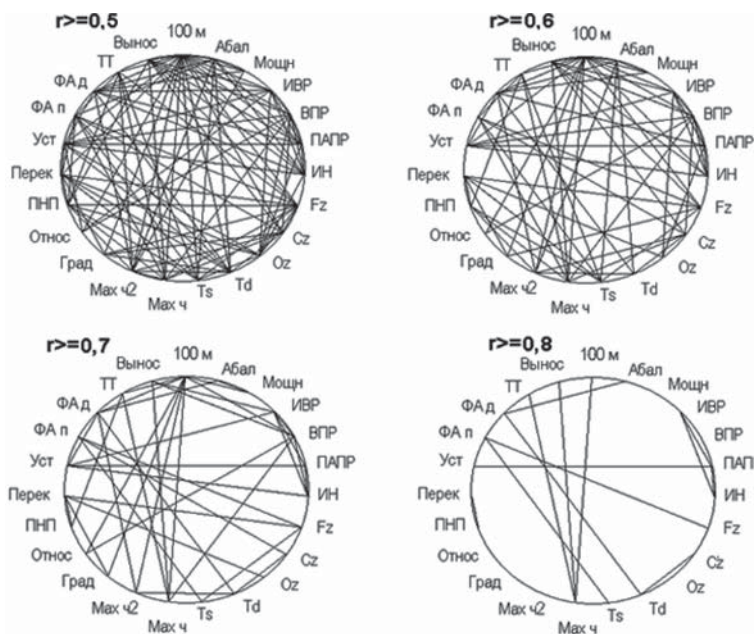


Рис. 5. Корреляционные плеяды на уровне «срезов»  $r \geq 0,5-0,8$  для величины изменения показателей у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) после курсового приема БАД. Обозначения, аналогичные рисунку 1

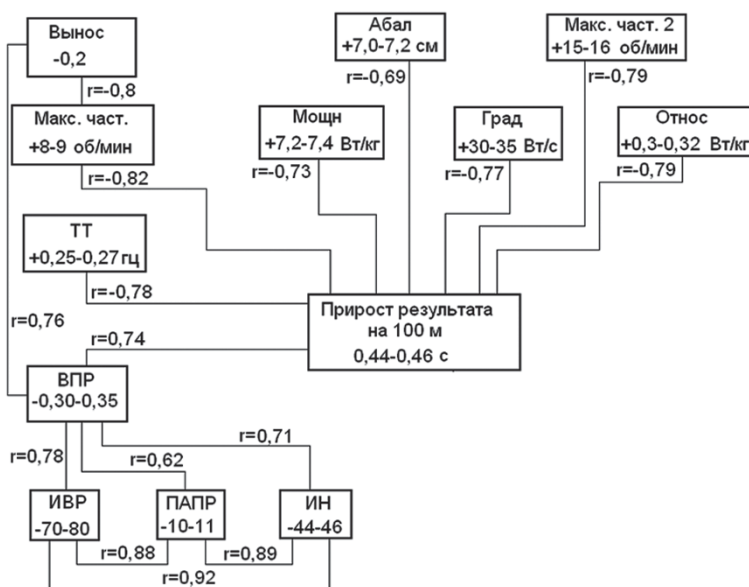


Рис. 6. Модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) после курсового приема БАД. Обозначения, аналогичные рисунку 1

выявлена сильная зависимость между величиной бегового результата и повышением за время эксперимента максимальной частоты циклических движений небольшой мощности (Макс част), а также частотой движений кисти при выполнении теппинг-теста (ТТ), что, несомненно, определяет оптимальный результат в спринтерских дисциплинах.

Другим условием потенцирования результатов бега на 100 м у испытуемых стало повышение уровня скоростно-силовой подготовленности. Об этом сви-

детельствуют тесные связи с величиной прироста максимальной частоты вращения педалей при выполнении 6-секундной велоэргометрической пробы (Макс част 2), градиентом (Град), относительной мощностью в 15-секундной пробе (Относ), высотой прыжка вверх по Абалакову (Абал), а также мощностью, развиваемой в серии из 7 подскоков (Мощн).

В качестве одного из факторов увеличения спортивного результата в беге на 100 м у высококвалифицированных спринтеров-женщин было также и увели-

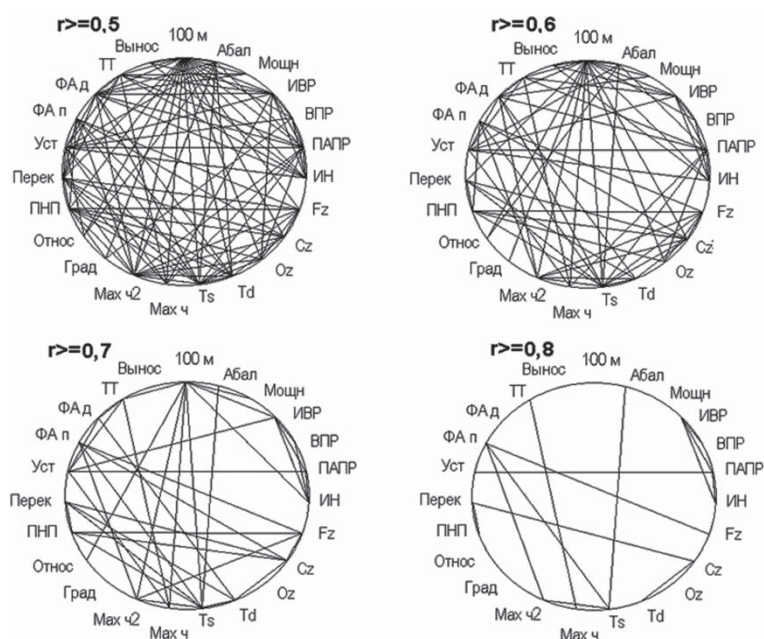


Рис. 7. Корреляционные плеяды на уровне «срезов»  $r \geq 0,5-0,8$  для величины изменения изученных показателей у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщины) после курсового воздействия НИЛИ. Обозначения, аналогичные рисунку 1

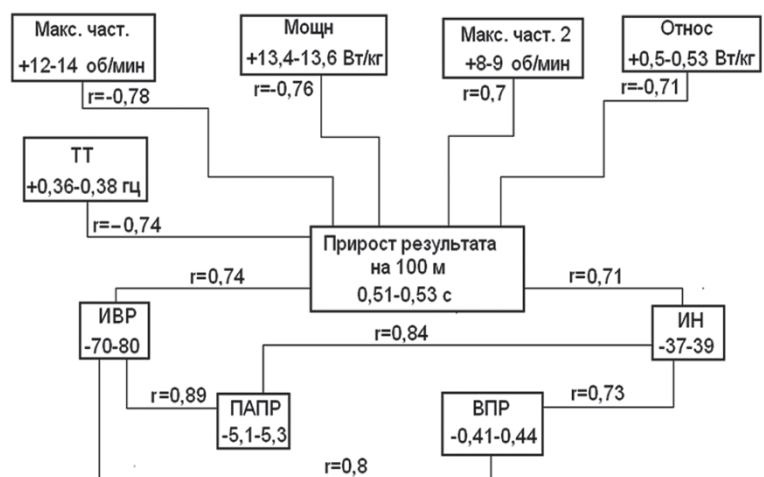


Рис. 8. Модельные характеристики факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) после курсового приема БАД и воздействия НИЛИ. Обозначения, аналогичные рисунку 1

чение адаптационно-восстановительного потенциала их организма, являющегося важной предпосылкой для ускорения хода восстановительных процессов после выполнения физической работы. На это указывало повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС – снижение значений ИВР, ВПР, ПАПР и ИН.

По окончании курсового приема эргогенных средств дополнительно проводились сеансы НИЛИ (рис. 7). После этого осуществлялось определение исследуемых показателей и формировалась четвертая корреляционная матрица для прироста их значений.

Выявлено, что спортивные результаты в конце исследования превышали исходный уровень на 0,48 с,

или на 3,58% ( $p < 0,05$ ). Как и в группе спринтеров-мужчин, у женщин на заключительном этапе исследования (после курсового приема эргогенных средств и НИЛИ) отмечалось снижение числа сильных корреляционных взаимосвязей между изучаемыми параметрами.

Для выявления основных факторов прироста спортивного результата в беге на 100 м на данном этапе также строились соответствующие модельные характеристики (рис. 8).

Наибольшие корреляционные взаимосвязи были выявлены между приростом спортивного результата в беге на 100 м, увеличением максимальной частоты вращения педалей при выполнении 6-секундной вело-

эргометрической пробы с нагрузкой 2% от массы тела ( $r = -0,78$ ) и темпом движения кисти при выполнении теппинг-теста ( $r = -0,74$ ).

Следовательно, важнейшим фактором, обуславливающим прирост спортивных результатов в беге на 100 м у высококвалифицированных легкоатлетов-спринтеров (женщин) за время, связанное с действием НИЛИ на фоне курсового приема БАД, следует считать повышение максимальной частоты циклических движений с небольшими усилиями.

Другим дополнительным условием является повышение уровня скоростно-силовой подготовленности, на что указывают тесные плеяды между величинами прироста спортивного результата и максимальной частотой вращения педалей при выполнении 6-секундной велоэргометрической пробы с нагрузкой 7% от массы тела и средней мощностью, развиваемой испытуемыми в серии из 7 подскоков.

Важным фактором повышения спортивных результатов в ЭГ спринтеров-женщин следует считать увеличение адаптационно-восстановительного потенциала организма, что является важной предпосылкой для ускорения хода восстановительных процессов после выполнения физической работы. На это указывает увеличение тонуса парасимпатического отдела ВНС в состоянии относительного покоя. Подтверждением этого являются сильные взаимосвязи прироста результата в беге на 100 м с величиной изменения ИВР и ИН.

**Заключение.** Корреляционный анализ полученных результатов у легкоатлетов-спринтеров (мужчин и женщин) ЭГ после курса БАД позволил выделить ряд основных факторов, способствующих приросту спортивных результатов в спринтерском беге. Главным из этих факторов было повышение уровня скоростно-силовой подготовленности: максимальной частоты вращения педалей при выполнении 6-секундной велоэргометрической пробы с нагрузкой 7% от массы тела и её градиента, высоты прыжка вверх по Абалакову

и мощности, развиваемой в серии из 7 подскоков. Выявленные закономерности свидетельствуют о комплексном характере действия исследованных эргогенных средств на организм испытуемых.

На заключительном этапе исследования (после курсового приема пищевых добавок и лазерной терапии) как в группе спринтеров-мужчин, так и женщин отмечалось снижение числа сильных корреляционных плеяд между параметрами. Главным условием потенцирования спортивной результативности в беге на 100 м стало повышение максимальной частоты циклических движений с небольшими усилиями (максимальная частота вращения педалей при выполнении 6-секундной велоэргометрической пробы с нагрузкой 2% от массы тела) и темп движения кисти при выполнении теппинг-теста. Выявленные закономерности свидетельствуют о кумулятивном эффекте действия исследованных эргогенных и физических средств на организм испытуемых.

### Литература

1. Гржибовский, А.М. Корреляционный анализ / А.М. Гржибовский // Экол. чел. – 2008. – № 9. – С. 50–60.
2. Ильин, В.П. Корреляционный анализ количественных данных в медико-биологических исследованиях / В.П. Ильин // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 123–130.
3. Иорданская, Ф.А. Корреляционный анализ показателей адаптации с возможными факторами риска сердечно-сосудистой системы при обеспечении работоспособности у спортсменов / Ф.А. Иорданская // Вестн. спорт. науки. – 2010. – № 5. – С. 25–30.
4. Кузнецова, З.М. Анализ степени связи морфофункциональных показателей в метании легкоатлетов / З.М. Кузнецова, С.А. Кузнецов, Ю.Д. Овчинников // Пед.-психол. и мед.-биол. пробл. физ. культ. и спорта. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 54–63.
5. Литвин, Ф.Б. Использование специализированного пищевого продукта для повышения функционального состояния легкоатлетов / Ф.Б. Литвин, Т.М. Брук, П.А. Терехов // Вопр. питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 167.
6. Цагарелли, Ю.А. Системная аппаратурная психодиагностика и коррекция как универсальный психологический инструмент / Ю.А. Цагарелли // Балт. гуманит. журн. – 2014. – № 1. – С. 71–76.
7. Юров, И.А. Взаимосвязь физических качеств и психологических свойств спортсменов / И.А. Юров // Вестн. спорт. науки. – 2013. – № 2. – С. 23–28.

T.M. Brooke, P.A. Terekhov

### Correlation matrix for revealing informative indicators of functional state estimation, anaerobic working capacity and physical readiness of highly qualified athletes

**Abstract.** The use of correlation analysis revealed the main factors that determine the increase in sports results in the 100 m race in highly qualified athletes-sprinters (men and women) under the influence of the course intake of food additives «Bilar» and «MDX Multicomplex» followed by the use of low-intensity laser radiation. To this end, the dynamics did not take into account the absolute values of the studied indicators, but the magnitude of their changes at different stages of the study. As a result, the correlation Pleiades were formed and on their basis, the model characteristics of the growth factors of the sports result in sprinting were built. It is established that at the intermediate stage of the study in highly qualified athletes-sprinters (men) course intake of food additives has led to an increase in the level of speed-strength training, the maximum frequency of cyclic movements with little effort, increasing the adaptive-recovery potential of the body and the level of energy metabolism in the areas of the brain responsible for the implementation of motor programs. Such morphofunctional changes have led to a significant increase in athletic performance in the race at 100 m in a short period of time (37 days). Similar changes were noted in the group of highly qualified athletes-sprinters (women). Course effect on the body of the subjects of low-intensity laser radiation immediately after the end of the reception of ergogenic agents, led to a further increase in sports results in the 100 m race, which can be considered as a cumulative effect of the complex action of two factors – the intake of food additives and the impact of laser therapy. At the same time, at the final stage of the study, the leading growth factors of sports results, both in men and women, are increasing the maximum frequency of cyclic movements, speed-strength training and adaptive-recovery potential of the body.

**Key words:** highly skilled athletes, functional status, physical fitness, correlation, sprint, dietary supplements, low-level laser.

Контактный телефон: +7-915-658-47-64; e-mail: bryktmcenter@rambler.ru

В.В. Карпович<sup>1</sup>, А.Н. Куликов<sup>1</sup>, С.В. Чурашов<sup>1</sup>,  
В.Ф. Черныш<sup>1</sup>, М.И. Блинова<sup>2</sup>, Ю.А. Нащекина<sup>2</sup>,  
О.И. Александрова<sup>2</sup>, Ю.И. Хорольская<sup>2</sup>,  
Т.В. Машель<sup>2,4</sup>, Г.А. Писугина<sup>2,5</sup>,  
Д.А. Переплетчикова<sup>2,4</sup>, П.О. Никонов<sup>2</sup>,  
Е.С. Цобкалло<sup>3</sup>, О.А. Москалюк<sup>3</sup>, А.С. Мельников<sup>4</sup>,  
П.Ю. Сердобинцев<sup>4</sup>, Д.А. Хороших<sup>1</sup>, С.А. Ридель<sup>1</sup>

## Исследование свойств синтетических полимерных матриц, изготовленных для трансплантации культивированных лимбальных стволовых клеток с целью устранения лимбальной недостаточности

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

**Резюме.** Исследованы свойства синтетических полиэфирных матриц, изготовленных из полилактид-гликолида, полилактид-капролактона и поли-ε-капролактона. Установлено, что матрицы из полилактид-гликолида и полилактид-капролактона имеют высокие показатели прозрачности, прочности, но меньшие показатели упругости и эластичности по сравнению с матрицами из поли-ε-капролактона и амниотической мембраны. Выявлено, что прозрачность матриц из поли-ε-капролактона зависит от толщины материала и имеет тенденцию к снижению при увеличении толщины материала, в то время как прозрачность матриц из полилактид-гликолида и полилактид-капролактона при увеличении толщины материала не изменяется. Сроки биodeградации матриц из полилактид-гликолида и полилактид-капролактона толщиной 5 мкм составляют около 30 суток, что сопоставимо со сроками лизирования амниотической мембраны на поверхности роговицы. Показано, что лимбальные стволовые клетки человека и кролика, а также клетки постоянной трансформированной клеточной линии роговицы человека адгезируют на поверхность всех типов исследуемых матриц, в процессе культивирования сохраняют типичное строение актинового цитоскелета, способность к пролиферации и миграции. Выявлены различия во взаимодействии разных клеточных культур с различными типами носителей. Исследованные механические свойства, прозрачность, биосовместимость культивируемых лимбальных стволовых клеток с матрицами и сроки биodeградации матрицы из полилактид-капролактона толщиной 5 мкм близки по свойствам к амниотической мембране. С учетом оптимального сочетания исследованных свойств наиболее приемлемой для использования в качестве носителя культивируемых лимбальных стволовых клеток представляется матрица из полилактид-капролактона толщиной 5 мкм.

**Ключевые слова:** полилактид-гликолид, полилактид-капролактон и поли-ε-капролактон, прозрачность, биodeградация, биосовместимость, механические свойства, клетки эпителия роговицы, лимбальные стволовые клетки.

**Введение.** Одной из главных причин сосудистых помутнений роговицы является дисфункция лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК), клинически проявляющаяся состоянием, получившим название лимбальной недостаточности (ЛН) [3, 7]. В настоящее время в качестве одного из способов устранения ЛН изучается возможность трансплантации на роговицу культивируемых *in vitro* ЛЭСК [6]. Наиболее распространенным в мире носителем для культивирования ЛЭСК является амниотическая мембрана (АМ) [6, 8]. В то же время дефицит этого материала, наличие определенных трудностей при заготовке, консервировании и использовании АМ для вышеуказанных целей обуславливает поиск новых видов носителей, изготавливаемых из биологических или синтетических материалов. Оптимальными характеристиками матриц-носителей для ЛЭСК являются прозрачность (возможность оценки адгезии и жизнеспособности клеток на поверхности матрицы

под микроскопом, а также возможность наблюдения за глазной поверхностью после трансплантации матрицы), прочность (достаточная для подшивания матрицы к глазной поверхности), эластичность и низкая упругость (для равномерного распределения матрицы на глазной поверхности без формирования складок), способность к биodeградации в пределах 3–4 недель [2]. Такими свойствами, необходимыми для трансплантации на роговицу культивированных клеток, обладает АМ. По данным литературы, могут быть пригодны и матрицы на основе полилактид-гликолида (ПЛГ) [4, 5], полилактид-капролактона (ПЛК) и поли-ε-капролактона (ПКЛ) [9, 11].

**Цель исследования.** Сравнительное исследование прозрачности, механических свойств, биосовместимости с культивируемыми клетками и сроков биodeградации синтетических полиэфирных матриц из ПЛГ, ПЛК и ПКЛ как возможных носителей для

культивируемых лимбальных стволовых клеток (ЛСК) с целью устранения ЛН.

**Материалы и методы.** Исследовали матрицы из ПЛГ, ПЛК, ПКЛ, а также нативную АМ человека в качестве контроля. Для приготовления матриц использовали поли-L-лактид-гликолид (85/15) ( $h=3,13$  дл/г, Purac), поли-L-лактид-капролактон (85/15) ( $h=1,66$  дл/г, Purac), поли-ε-капролактон (Mn 80,000, Sigma). Полимеры растворяли в трихлорметане до конечной концентрации 2 мг/мл и наносили на предметные стёкла. После испарения растворителя на воздухе матрицы сушили при температуре 37°C до постоянной массы. Толщина образцов каждой из исследуемых синтетических матриц составляла 5, 10, 15 мкм.

Для исследования прозрачности использовали гелий-неоновый лазер с длиной волны 632,8 нм и измеритель профиля пучка «BC106N» (Thorlabs). Выполняли определение величины диффузного рассеяния света при прохождении через исследуемый материал. Прозрачность плёнок рассчитывали из соотношения  $I=a/b$ , где  $a$  – интенсивность света, прошедшего сквозь объект, внутри угла 2,5° (то есть  $\pm 1,25^\circ$  относительно оси),  $b$  – полная интенсивность света, прошедшего сквозь объект.

Исследование механических свойств синтетических матриц и АМ выполняли на универсальной установке «INSTRON 1122» в режиме одноосного растяжения. Скорость испытаний составляла 10 мм/мин. Исследовали матрицы толщиной 5, 10 и 15 мкм. В процессе испытаний записывали диаграммы растяжения материалов, на основе которых определялись следующие величины: прочность ( $\sigma_p$ ) в мегапаскалях (МПа); эластичность ( $\epsilon$ ) – относительное удлинение при разрыве в %; модуль упругости ( $E$ ) в МПа.

Для оценки биосовместимости матриц из ПЛГ, ПЛК, ПКЛ использовали первичные культуры ЛСК человека и кролика, а также клетки постоянной трансформированной клеточной линии роговицы человека (НЕСЕ). ЛСК человека и кролика были выделены в Институте цитологии Российской академии наук (Санкт-Петербург) из тканей здоровых доноров по методике Sefat et al. [10]. ЛСК человека и кролика культивировали в питательной среде ДМЕМ/F12 фирмы «Gibco» (Соединенные Штаты Америки – США), содержащей 2 ммоль/л глутамин фирмы «GlutaMax» (США), 10% FBS фирмы «HyClone» (США) и 1% раствор антибиотиков PenStrep фирмы «Gibco» (США). Клетки линии НЕСЕ были получены из коллекции Института цитологии Российской академии наук. Клетки культивировали в питательной среде Keratinocyte-SFM фирмы «Gibco» (США), содержащей 2 ммоль/л глутамин GlutaMax (США), 10% FBS фирмы «HyClone» (США) и 1% раствор антибиотиков PenStrep фирмы «Gibco» (США). ЛСК человека и кролика высевали на поверхность матриц в концентрации  $2 \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup>, а клетки НЕСЕ – в концентрации  $5 \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup>. В качестве контроля использовали клетки, культивируемые на необработанной стеклянной поверхности. Все типы клеток культивировали при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

Жизнеспособность и способность клеток к адгезии оценивали по их морфологии с использованием фазово-контрастной микроскопии (ФКМ) при помощи инвертированного микроскопа «Nikon Eclipse TS100».

Анализ организации актинового цитоскелета распластных на матрицах клеток проводили с помощью системы флуоресцентной визуализации клеток ZOE™ фирмы «Bio-Rad» (США). Для визуализации актиновых микрофиламентов проводили гистохимическое окрашивание родамин-фаллоидином фирмы «Invitrogen» (США) фиксированных в 4% растворе параформальдегида композиций клеточных культур и матриц. Перед окрашиванием проводили пермеабиллизацию клеток с использованием 0,1% раствора тритона X100. Препараты заключали в среду, содержащую флуоресцентный краситель 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) фирмы «Santa Cruz Biotechnology» (США).

Способность клеток к миграции с поверхности матрицы на прилегающие ткани оценивали с помощью *in vitro*-модели с использованием коллагеновых гидрогелей. В культуральных планшетах формировали гидрогели на основе коллагена 1-го типа, произведенного в Институте цитологии Российской академии наук по методике, описанной ранее [1]. ЛСК человека высевали на матрицы и через 12 ч после адгезии клеток матрицы с клетками переносили на поверхность гидрогелей (клетками вниз), затем культивировали в стандартных условиях в течение месяца. На разных сроках культивирования проводили фотофиксацию и оценивали морфологию клеток и их относительное количество в процессе исследования под инвертированным микроскопом «Nikon Eclipse TS100», оснащенный фотокамерой.

Пролиферативную активность оценивали при помощи пробы с генциановым фиолетовым. Клетки высевали на поверхность матриц и культивировали в течение 48 ч в стандартных условиях. Затем их фиксировали 70% этиловым спиртом и окрашивали 0,1% водным раствором генцианового фиолетового. Краситель экстрагировали 7% раствором уксусной кислоты. Оптическую плотность полученных растворов измеряли с помощью анализатора «Fluorofot Charity» (Россия).

Сроки биодegradации (в днях) исследовали только для матриц из ПЛГ и ПЛК, поскольку матрицы из ПКЛ были исключены по результатам оценки прозрачности и механических свойств. Исследование выполняли на 6 кроликах (12 глаз). В 1-й группе (6 правых глаз) выполняли подшивание на поверхность роговицы матриц из ПЛГ, различных по толщине: 5 мкм – 2 глаза, 10 мкм – 2 глаза, 15 мкм – 2 глаза. Во 2-й группе (6 левых глаз) использовали аналогичные матрицы из ПЛК. Консервативное лечение проводили в объеме: инстилляции декса-гентамицина 3 раза в день (до 21 сут). Сроки наблюдения составили 3, 10, 21, 30, 45 и 60 сут. В ходе наблюдения выполняли биомикроскопию с фоторегистрацией процесса биодegradации матриц в динамике. Полученные значения механических свойств изучаемых синтетических матриц и сроки биодegradации сравнивали с таковыми у АМ.

Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel 2016. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Обнаружено, что во всех образцах матриц из ПЛГ и ПЛК с толщиной 5, 10 и 15 мкм рассеяние пучка света происходило в телесный угол менее  $1,5^\circ$ . При этом более 99% излучения попадало в угол  $0,26^\circ$ . Таким образом, прозрачность данных матриц составила 98–99%. Степень прозрачности матриц из ПКЛ снижалась в зависимости от толщины материала. Для таких плёнок толщиной 5, 10, 15 мкм показатели прозрачности составили 73, 41 и 33% соответственно.

Результаты исследований механических свойств синтетических матриц и АМ в режиме одноосного растяжения представлены в таблице.

Показано, что ЛСК человека и кролика, а также клетки НСЕС адгезируют на поверхности всех типов исследуемых синтетических полимерных матриц и в процессе культивирования на них сохраняют типичное строение актинового цитоскелета, способность к пролиферации и миграции. Выявлены различия во взаимодействии разных клеточных культур с различными типами матриц.

Результаты прижизненного наблюдения за морфологическим состоянием ЛСК человека и кролика, а также клеток НСЕС в процессе их культивирования на синтетических полиэфирных матрицах из ПЛГ, ПЛК и ПКЛ приведены на рисунке 1.

На рисунке 1 видно, что ЛСК человека и кролика, а также клетки линии НСЕС в контроле хорошо распластаны, имеют типичную морфологию и на 2-е сутки культивирования формируют субконфлюэнтный монослой (рис. 1 А, Е, I). Морфология ЛСК кролика, культивируемых на всех исследуемых типах матриц, не отличалась от контроля, однако плотность клеток была несколько меньше. ЛСК человека и НСЕС при культивировании на матрицах из ПЛК и ПКЛ не образовывали субконфлюэнтного монослоя на 2-е сутки и группировались на различных участках матриц. По матрице из ПЛГ ЛСК и НСЕС распределялись равно-

мерно, однако их плотность была несколько меньше, чем в контроле.

Выявлено, что в контроле независимо от клеточного типа наблюдалась более активная пролиферация всех типов клеток. Однако при культивировании на матрицах клетки сохраняли способность к делению. На 2-е сутки культивирования на матрицах было достаточное количество жизнеспособных клеток для поддержания популяции. Для ЛСК кролика и клеток НСЕС количество клеток на всех типах матриц было примерно одинаковым. Однако для ЛСК человека наиболее предпочтительной оказалась матрица из ПЛГ (рис. 2).

В ходе анализа организации актинового цитоскелета ЛСК кролика, распластаных на матрицах (рис. 3), показано, что клетки на всех экспериментальных образцах были хорошо распластаны, имели характерную для данного типа форму и размер. Актин в основном сосредоточен в пучках филаментов. Межклеточные контакты практически отсутствовали как в контроле, так и в экспериментальных вариантах. Во всех случаях наблюдали митотическую активность.

In vitro было показано, что ЛСК человека начинают мигрировать с поверхности матриц на прилегающий коллагеновый гидрогель в течение 24 ч. Однако скорость миграции была достаточно низкой, наибольшая миграционная активность наблюдалась в области контакта края матрицы и коллагенового геля. Выявлено, что клетки мигрируют не только на поверхность гидрогеля, но и в его толщу. К концу 4-й недели культивирования наблюдается большое количество клеток на поверхности и в толще гидрогеля (рис. 4), а также и на поверхности матрицы. Скорость и активность миграции ЛСК с матриц разных типов была сопоставима с контролем.

В результате наблюдения биодеградации матриц на основе ПЛГ на 3-и сутки ни в одном случае признаков деградации материала выявлено не было. На 10-е сутки отмечали истончение краев матриц в области наложения швов только на образцах толщиной 5 мкм. На 21-е сутки на матрицах толщиной 5 мкм появлялись отдельные участки деструкции материала, а на матрицах толщиной 10 мкм – дефекты материала в области швов; на матрицах 15 мкм никаких изменений целост-

Таблица

Количественные значения механических свойств синтетических матриц и АМ

Образец	Прочность $\sigma_p$ , МПа	Относительное удлинение при разрыве $\epsilon_r$ , %	Начальный модуль упругости E, МПа
ПЛК 5 мкм	27±5	3,5±1	1652±300
ПЛК 10 мкм	29±3	4,3±2	2190±220
ПЛК 15 мкм	33±5	4,7±0,8	2186±575
ПЛГ 5 мкм	40±9	3,2±0,6	2275±550
ПЛГ 10 мкм	50±6	3,2±1,2	2730±230
ПЛГ 15 мкм	51±4	3,6±1	2578±330
ПКЛ 5 мкм	13±3	142±190 (min 15%, max – 430%)	309±67
ПКЛ 10 мкм	9±2	30±9	349±54
ПКЛ 15 мкм	14±1	71±38	349±40
Амниотическая мембрана	0,8±0,2	50±11	0,19±0,07

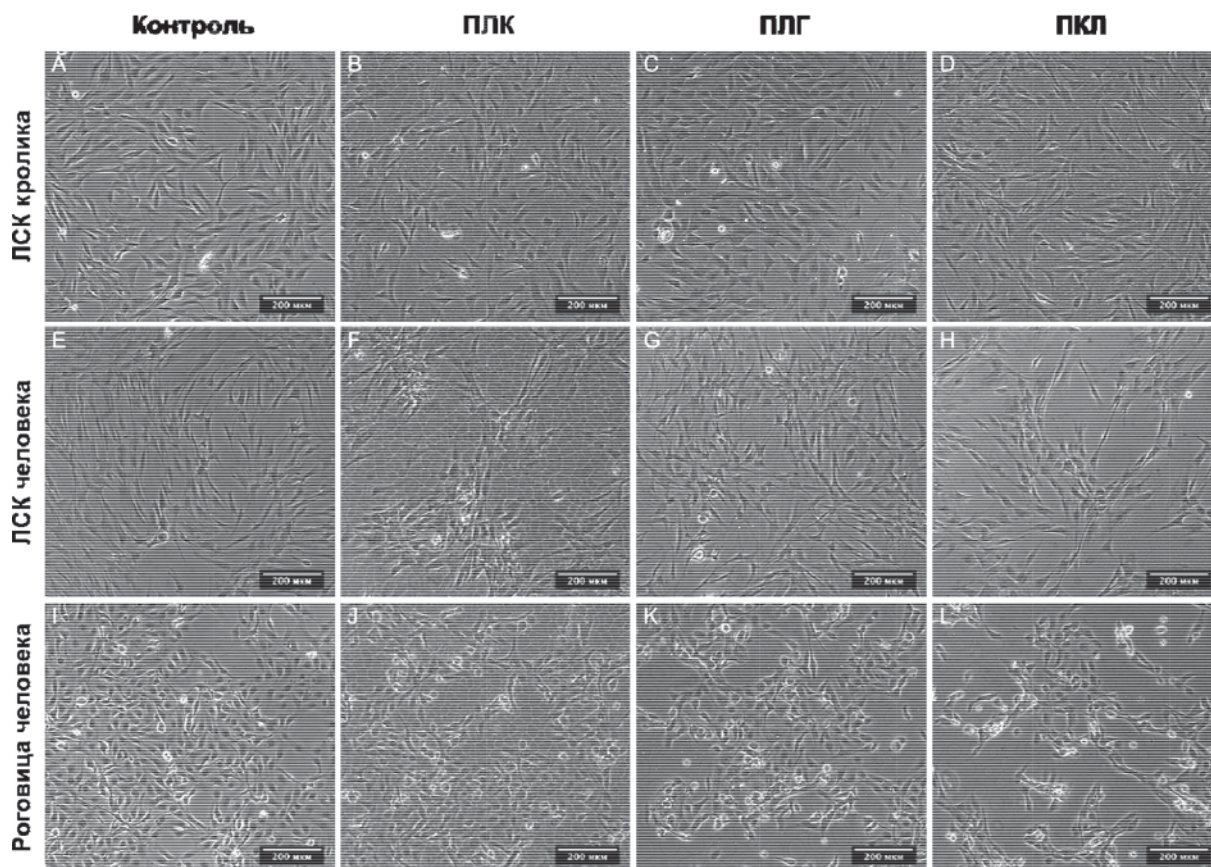


Рис. 1. Морфология ЛСК кролика (А – D), человека (Е – Н) и эпителия роговицы человека (I – L) на 2-е сутки культивирования на поверхности матриц на основе ПЛК, ПЛГ и ПКЛ. Масштабная линейка – 200 мкм

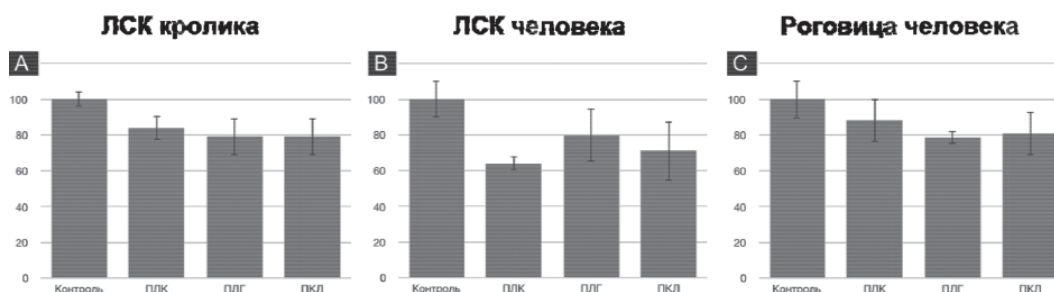


Рис. 2. Количественная оценка состояния клеточных культур на поверхности матриц на основе ПЛК, ПЛГ и ПКЛ. Данные представлены в виде среднего значения оптической плотности экстрагированного из клеток красителя генцианового фиолетового, выраженной в процентах от контроля  $\pm$  стандартное отклонение

ности материала не было. На 30-е сутки отмечался полный дефект материала в оптической зоне матриц толщиной 5 мкм. На матрицах толщиной 10 мкм появлялись отдельные участки деградации. Матрицы в 15 мкм претерпевали лишь начальные изменения целостности в области наложения швов. На 45-е и 60-е сутки наблюдалась полная деградация матриц толщиной 10 и 15 мкм соответственно.

На 3-и сутки первые признаки деградации появлялись лишь у матриц на основе ПЛК, имеющих толщину 5 мкм. На 10-е сутки на матрицах толщиной 5 мкм появлялись участки деградации; начальные признаки деградации материала в области швов отмечались на

образцах в 10 мкм. На 21-е сутки наблюдалась практически полная деструкция матриц толщиной 5 мкм. На матрицах толщиной 10 и 15 мкм отмечалось появление областей деструкции и признаков начальной деградации соответственно. На 30-е сутки образцы толщиной 5 мкм полностью деградировали. Образцы матриц толщиной 10 мкм деградировали более чем на 50%. Образцы толщиной 15 мкм имели изменения в виде островковых областей деструкции. На 45-е и 60-е сутки наблюдалась полная деградация матриц толщиной 10 и 15 мкм соответственно. По данным литературы, сроки деградации АМ составляют около 3–4 недель [2].



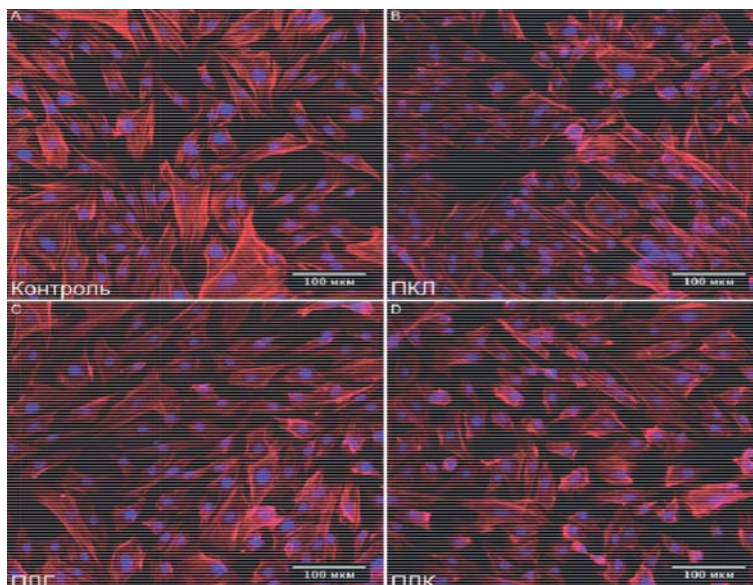


Рис. 3. ЛСК кролика, распластанные на различных матрицах. Актиновый цитоскелет окрашен родамиин-фаллоидином (красный), ядра – DAPI(синий). Масштабная линейка – 100 мкм

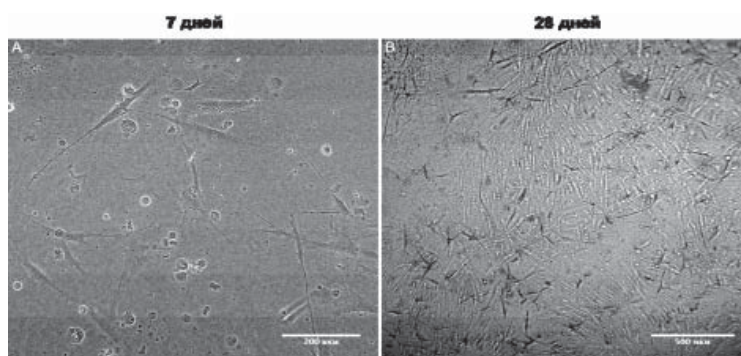


Рис. 4. ЛСК человека, мигрировавшие с полиэфирных матриц на коллагеновый гидрогель через 7 дней (А) и 28 дней (В) после переноса матрицы на коллагеновый гель. Масштабная линейка – 200 мкм (А) и 100 мкм (В)

Установлено, что прозрачность матриц из ПКЛ зависит от толщины материала и имеет тенденцию к снижению при увеличении толщины материала, в то время как прозрачность матриц из ПЛГ и ПЛК при увеличении толщины материала не изменяется. Поэтому показатели прозрачности матриц на основе ПЛГ и ПЛК отличались незначительно и были в пределах 98–99%, существенно превышая показатели матриц из ПКЛ (33–73%).

Матрицы из ПЛГ имеют достаточно высокую прочность, но низкую эластичность и чрезмерно высокую упругость. Матрицы из ПЛК имеют меньшую прочность, чем матрицы из ПЛГ, однако более высокую эластичность и низкую упругость. Матрицы из ПКЛ имеют низкие показатели прочности, однако более высокую эластичность и меньшую упругость в сравнении с матрицами из ПЛК и ПЛГ.

Оценка биосовместимости синтетических полимерных матриц в условиях *in vitro* с использованием клеточных тест-систем показала, что на поверхности матриц возможно поддержание клеточных культур в условиях *in vitro*. Клетки сохраняют типичную морфо-

логию и хорошо распластываются. Однако адгезия и пролиферация как ЛСК, так и НСЕС на поверхности матриц была ниже, чем в контроле. По результатам исследования *in vitro* нельзя однозначно назвать матрицу, наиболее подходящую по необходимым критериям для культивирования клеток тканей глаза. ЛСК кролика адгезируют, пролиферируют и мигрируют на всех вариантах матриц сопоставимо друг с другом. Для ЛСК и эпителиальных клеток роговицы человека наиболее предпочтительной оказалась матрица из ПЛГ, так как распределение клеток на ней было более равномерным, хотя результаты колориметрического анализа показывают, что на количестве клеток на разных типах матриц это практически не отражается.

Также показано, что матрицы, заселенные клетками, способны выступать в качестве «транзитного средства» и могут обеспечить доставку клеток в поврежденную область при трансплантации на раневую поверхность. Модель с использованием коллагеновых гидрогелей *in vitro* позволяет предположить, что для обеспечения поврежденной области достаточным

количеством клеток требуется не менее 3–4 недель. Однако модель *in vitro* не полностью соответствует условиям, в которых оказываются клетки после трансплантации, и для определения более точных сроков необходимо провести дальнейшие исследования с использованием моделей *in vivo*.

Матрицы из ПЛК были исключены из исследований сроков биodeградации в условиях *in vivo*, так как значительно уступали по прозрачности и прочности матрицам из ПЛГ и ПКЛ. При сравнении сроков биodeградации было выявлено, что матрицы из ПЛК (5 мкм) начинали заметно деградировать уже на 10-е сутки, в то время как на образцах матриц из ПЛГ (5 мкм) достоверные признаки деградации наблюдались значительно позже (21-е сутки). Полная биodeградация матриц из ПЛК с толщиной 5 мкм занимала не более 30 суток. Следовательно, скорость биodeградации матриц из ПЛК протекает быстрее, чем из ПЛГ, и по своим срокам сопоставима со сроками лизирования АМ на поверхности роговицы [2]. Таким образом, наиболее благоприятное для трансплантации ЛСК сочетание изучаемых свойств оказалось у матриц из ПЛК.

#### Выводы

1. Рассмотренные механические свойства, прозрачность, биосовместимость культивируемых клеток с матрицами и время биodeградации матрицы из ПЛК толщиной 5 мкм близки по свойствам к АМ.

2. Матрицы толщиной 5 мкм могут рассматриваться как возможные носители культивируемых лимбальных стволовых клеток для трансплантации на роговицу с целью устранения лимбальной недостаточности.

Работа выполнена в рамках гранта РФФ № 14–50–00068.

#### Литература

1. Безушко, А.В. Исследование возможности применения культивированных аутологичных лимбальных эпителиальных стволовых клеток на коллагеновом скаффолде для устранения лимбальной недостаточности в эксперименте / А.В. Безушко [и др.] // *Практ. мед.* – 2017. – Т. 2 (9). – С. 32–37.
2. Нероев, В.В. Ожоги глаз: руководство для врачей / В.В. Нероев [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.
3. Черныш, В.Ф. Ожоги глаз – состояние проблемы и новые подходы / В.Ф. Черныш, Э.В. Бойко. – СПб.: ВМА, 2017. – 136 с.
4. Deshpande, P. Using poly(lactide-coglycolide) electrospun scaffolds to deliver cultured epithelial cells to the cornea / P. Deshpande [et al.] // *Regen. Med.* – 2010. – Vol. 5 (3). – P. 395–401.
5. Deshpande, P. Simplifying corneal surface regeneration using a biodegradable synthetic membrane and limbal tissue explants / P. Deshpande [et al.] // *Biomaterials.* – 2013. – Vol. 34 (21). – P. 5088–106.
6. Grueterich, M. Ex vivo expansion of limbal epithelial stem cells: amniotic membrane serving as a stem cell niche / M. Grueterich, E.M. Espana, S.C. Tseng // *Surv Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 4 (6). – P. 631–646.
7. Holland, E.J. Classification of Ocular Surface Disease. *Ocular Surface Disease: Medical and Surgical Management* / E.J. Holland, M.J. Mannis. // Springer Science & Business Media. – 2002. – P. 29–31.
8. Pellegrini, G. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium / G. Pellegrini [et al.] // *Lancet.* 1997. – Vol. 349 (9057). – P. 990–993.
9. Redenti, S. Retinal tissue engineering using mouse retinal progenitor cells and a novel biodegradable, thin-film poly(ε-caprolactone) nanowire scaffold / S. Redenti [et al.] // *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* – 2008. – № 1 (1). – P. 19–29.
10. Sefat, F. Production, Sterilisation and Storage of Biodegradable Electrospun PLGA Membranes for Delivery of Limbal Stem Cells to the Cornea / F. Sefat [et al.] // *Procedia Engineering.* – 2013. – Vol. 59. – P. 101–116.
11. Sharma, S. Cellular response of limbal epithelial cells on electrospun poly-ε-caprolactone nanofibrous scaffolds for ocular surface bioengineering: a preliminary *in vitro* study / S. Sharma [et al.] // *Molecular Vision.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2898–2910.

V.V. Karpovich, A.N. Kulikov, S.V. Churashov, V.F. Chernysh, M.I. Blinova, Yu.A. Nashchekina, O.I. Alexandrova, Y.I. Khorolskaya, T.V. Machel, G.A. Pisugina, D.A. Perepletchikova, P.O. Nikonov, E.S. Tsobkallo, O.A. Moskalyuk, A.S. Melnikov, P.Y. Serdobintsev, D.A. Khoroshih, S.A. Riedel

#### Research of the properties of synthetic polymer matrices made for transplantation of cultured limbal stem cells to eliminate a limbal deficiency

**Abstract.** The properties of synthetic polyester matrices made of polylactide-glycolide, polylactide-caprolactone and poly-ε-caprolactone are investigated. It was established that the matrix of polylactide-glycolide and polylactide-caprolactone have high levels of transparency, strength, but fewer indicators of elasticity and elasticity compared with poly-ε-caprolactone matrices and amniotic membrane. It was revealed that the transparency of the poly-ε-caprolactone matrices depends on the material thickness and tends to decrease with increasing material thickness, while the transparency of the polylactide-glycolide and polylactide-caprolactone matrices does not change with increasing material thickness. The terms of biodegradation of polylactide-glycolide and polylactide-caprolactone matrices with a thickness of 5 μm are about 30 days, which is comparable to the degradation time of the amniotic membrane on the surface of the cornea. It has been shown that human and rabbit limbal stem cells, as well as the cells of a human corneal epithelial cell line, adhere to the surface of all types of matrices under study, retain the typical structure of the actin cytoskeleton, the ability to proliferate and migrate during cultivation. Differences in the interaction of different cell cultures with different types of carriers were revealed. The studied mechanical properties, transparency, biocompatibility of cultured limbal stem cells with matrices and the timing of biodegradation of a 5 micron-thick polylactide-caprolactone matrix are close to the amniotic membrane. Taking into account the optimal combination of the investigated properties, the most acceptable for use as a carrier of cultured limbal stem cells is a polylactide-caprolactone matrix with a thickness of 5 μm.

**Key words:** polylactide-glycolide, polylactide-caprolactone, poly-ε-caprolactone, transparency, biodegradation, biocompatibility, mechanical properties, corneal epithelial cells, limbal stem cells.

Контактный телефон: 8-981-902-03-03; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

И.В. Гайворонский<sup>1, 2</sup>, О.Д. Мадай<sup>1</sup>,  
М.Г. Гайворонская<sup>2, 3</sup>, М.П. Кириллова<sup>1</sup>

## Возможности оценки морфометрических параметров средней зоны лица по данным рентгенологического исследования

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изучены основные морфометрические параметры средней зоны лица на 85 черепах взрослых людей, 120 рентгенограммах черепа в прямой и боковой проекциях, 120 спиральных компьютерных томограммах черепа. Для определения топографии сосудисто-нервных образований средней зоны лица специально разработаны и внедрены новые понятия – «передний верхнечелюстной треугольник», «боковой верхнечелюстной треугольник». При изучении основных морфометрических параметров средней зоны лица установлено, что имеются статистически значимые различия между показателями, полученными на анатомическом препарате и на рентгенограмме черепа. Данные, полученные при измерениях на черепе и спиральной компьютерной томографии, практически совпадают. Линейные размеры и площадь бокового верхнечелюстного треугольника в группе исследуемых черепов, полученные на анатомическом препарате и по данным его спиральной компьютерной томографии, также статистически не различаются. При этом эти же параметры, измеренные на рентгенограмме черепа, в сравнении с двумя вышеуказанными объектами исследования, достоверно отличаются. Таким образом, морфометрические параметры всех анатомических областей (глазницы, грушевидного отверстия, верхней челюсти, подвисочной ямки) на анатомических препаратах черепа и по результатам их спиральной компьютерной томографии статистически значимых различий не имеют. Выявленные статистически значимые различия исследуемых параметров черепа на анатомических препаратах и их рентгенограммах обусловлены наложением теней костных структур и искажением изображения. Можно полагать, что последние зависят от укладки объекта. Вместе с тем эти значения в абсолютных цифрах варьируют от 1,5 до 3 мм, что в практическом отношении не имеет существенного значения. Исходя из этого, можно заключить, что рентгенографию, как и спиральную компьютерную томографию, можно считать информативной методикой диагностики повреждений средней зоны лица.

**Ключевые слова:** средняя зона лица, челюстно-лицевая область, боковой верхнечелюстной треугольник, передний верхнечелюстной треугольник, спиральная компьютерная томография, рентгенограмма черепа, морфометрические параметры.

**Введение.** Челюстно-лицевая область включает верхнюю, среднюю и нижнюю зоны лица. Важное практическое значение средней зоны лица обусловлено сложным анатомическим строением входящих в нее образований. Таковыми являются верхняя челюсть, верхнечелюстная пазуха, глазница с ее содержимым, скулоглазничный комплекс, наружный нос и полость носа [10–11, 12].

В настоящее время значительная доля травм челюстно-лицевой области приходится на повреждения средней зоны лица. По данным различных авторов, частота переломов костных структур данной области варьирует от 20 до 35% [2, 3, 7].

По данным В.П. Ипполитова [6], травматические повреждения средней зоны лица в 10% случаев ведут к инвалидизации пострадавших. Д.Ю. Мадай [8] указывает, что переломы верхней челюсти составляют до 5% случаев от всех травматических повреждений лица. Ю.А. Медведев [9] отмечает, что наибольшее количество повреждений (20–25%) средней зоны лица приходится на переломы скулоглазничного комплекса, а переломы глазницы составляют 40% от всех переломов лицевого скелета. Изолированные переломы одной стенки глазницы регистрируются

приблизительно в 38–40% случаев, две стенки повреждаются в 30–33% случаев, три стенки – в 15–20% и все четыре – в 5–10% случаев. Орбитальные переломы нередко связаны с проникающими ранениями и субконъюнктивальными разрывами склеры. Наиболее тяжелые травмы глаза встречаются при переломах латеральной стенки орбиты, ее вершины, переломе верхней челюсти по типу LeFort I (верхний тип)» [4].

Использование компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии и других современных технологий в нейрохирургии, оториноларингологии, офтальмологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии в целях диагностики и лечения пострадавших требуют от врача фундаментальных знаний медицинской краниологии. Это позволит развивать новое программное многоэтапное лечение, основанное на его анатомическом обосновании [1, 5, 13].

**Цель исследования.** Изучить возможности оценки морфометрических параметров средней зоны лица по данным рентгенологического исследования.

**Материалы и методы.** Основные морфометрические параметры средней зоны лица изучены на 85

черепях взрослых людей, 120 рентгенограммах черепа в прямой и боковой проекциях и 120 спиральных компьютерных томограммах черепа (СКТ) (рис. 1).

Понятия «передний верхнечелюстной треугольник», «боковой верхнечелюстной треугольник» специально разработаны нами для определения топографии сосудисто-нервных образований средней зоны лица.

Сторонами треугольника ABC являются АВ – расстояние от точки простион (pr) до точки орбитале (or), ВС – расстояние от точки орбитале (or) до наиболее латеральной точки на альвеолярном отростке верхней челюсти, АС – расстояние от точки pr до наиболее латеральной точки на альвеолярном отростке верхней челюсти в прямой проекции. Сторонами треугольника DEF являются DE – расстояние от точки pr до точки or, EF – расстояние от точки or до наиболее задней точки на альвеолярном отростке верхней челюсти (alp), DF – расстояние от точки pr до точки alp в боковой проекции.

Для выделенных треугольников в пределах средней зоны лица была рассчитана площадь по формуле Герона:

$$S = \sqrt{p(p-a)(p-b)(p-c)},$$

где S – площадь треугольника, мм<sup>2</sup>; p – полупериметр треугольника, рассчитываемый по формуле  $p = \frac{1}{2}(a+b+c)$ , мм; a, b, c – стороны треугольника.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Для каждого признака

определяли среднее арифметическое значение и среднее квадратическое отклонение. Значимость различия между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Установлены статистически значимые различия между показателями, полученными на анатомическом препарате и на рентгенограмме черепа. Данные, полученные при измерениях на черепе и СКТ, практически совпадают (рис. 2, табл. 1).

Линейные размеры и площадь бокового верхнечелюстного треугольника в группе исследуемых черепов, полученные на анатомическом препарате и по результатам его спиральной компьютерной томографии, статистически не различаются, а линейные размеры DE, FE и DE, измеренные на рентгенограмме черепа, в сравнении с двумя выше указанными объектами исследования достоверно отличаются (рис. 3, табл. 2).

Таким образом, морфометрические параметры всех анатомических областей (глазницы, грушевидного отверстия, верхней челюсти, подвисочной ямки) на анатомических препаратах черепа и по данным их спиральной компьютерной томографии статистически значимых различий не имеют. Выявленные статистически значимые различия исследуемых параметров черепа на анатомических препаратах и их рентгенограммах обусловлены

Таблица 1

**Морфометрические параметры различных объектов, полученные при различных методиках исследования в прямой проекции, мм (M±m)**

Объект исследования	Область исследования	Исследуемый параметр	Показатель
Анатомический препарат черепа	Глазница	Высота глазницы, мм	39,2±2,8
		Ширина глазницы, мм	40,9±3,1
	Грушевидное отверстие	Высота грушевидного отверстия, мм	45,8±2,2
		Ширина грушевидного отверстия, мм	32,1±1,5
	Верхняя челюсть	АВ, мм	52,8±2,2
		ВС, мм	40,4±1,6
		АС, мм	31,6±1,5
S, мм <sup>2</sup>		637,1±14,2	
Рентгенограмма черепа	Глазница	Высота глазницы, мм	37,2±1,5*
		Ширина глазницы, мм	43,9±1,9*
	Грушевидное отверстие	Высота грушевидного отверстия, мм	43,4±2,1*
		Ширина грушевидного отверстия, мм	30,8±1,9*
	Верхняя челюсть	АВ, мм	56,2±2,3*
		ВС, мм	44,8±1,9*
		АС, мм	33,1±2,8*
S, мм <sup>2</sup>		741,3±37,2*	
Спиральная компьютерная томография	Глазница	Высота глазницы, мм	38,2±1,5
		Ширина глазницы, мм	41,1±2,9
	Грушевидное отверстие	Высота грушевидного отверстия, мм	46,7±2,7
		Ширина грушевидного отверстия, мм	33,2±1,9
	Верхняя челюсть	АВ, мм	53,1±2,6
		ВС, мм	40,5±1,8
		АС, мм	32,1±1,8
S, мм <sup>2</sup>		648,9±49,4	

**Примечание:** \* – различия с анатомическими препаратами черепа, p<0,05.

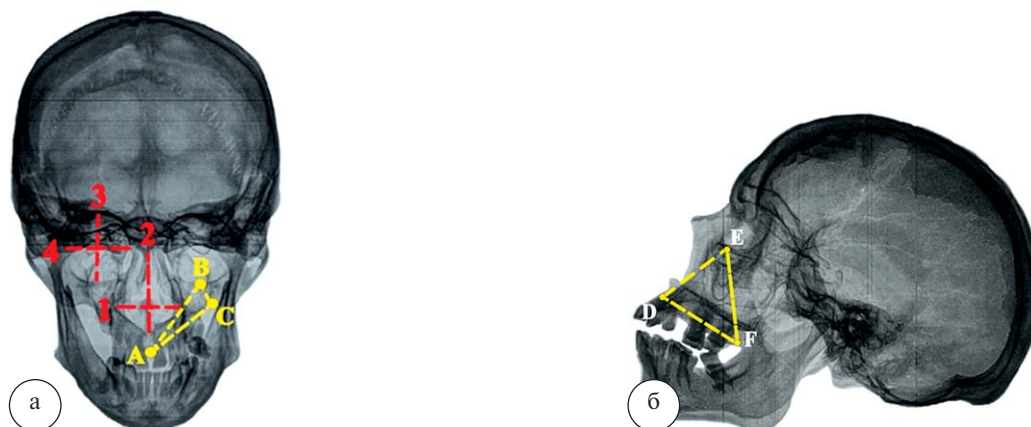


Рис. 1. Размеры, изучаемые на рентгенограммах черепа в прямой (а) и боковой (б) проекциях: 1 – ширина грушевидного отверстия носа; 2 – высота грушевидного отверстия носа; 3 – высота глазницы; 4 – ширина глазницы; ABC – прямой верхнечелюстной треугольник; DEF – боковой верхнечелюстной треугольник

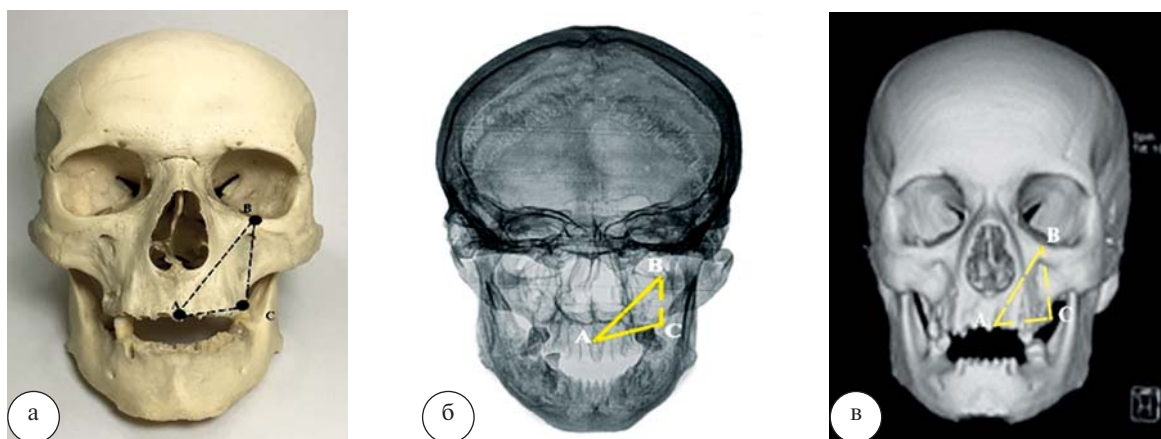


Рис. 2. Проекционный передний верхнечелюстной треугольник: а – череп; б – рентгенограмма; в – СКТ

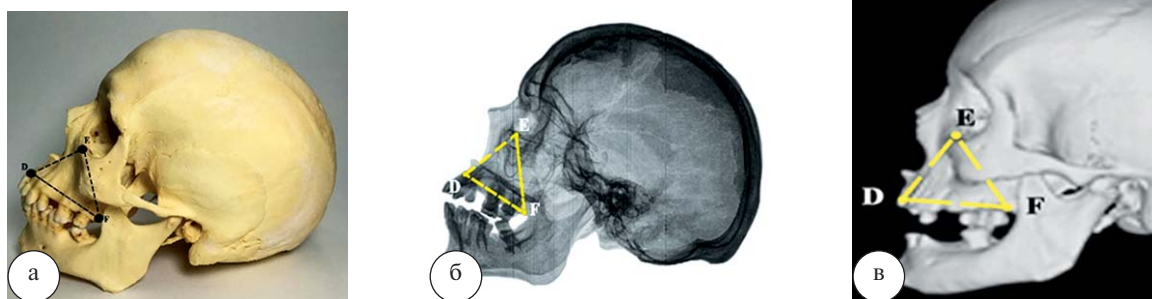


Рис. 3. Проекционный боковой верхнечелюстной треугольник: а – череп; б – рентгенограмма; в – СКТ

наслоением теней костных структур и искажением изображения. Можно полагать, что последние зависят от укладки объекта. Вместе с тем эти значения в абсолютных цифрах варьируют от 1,5 до 3 мм, что в практическом отношении не имеет существенного значения.

**Заключение.** Рентгенографию, как и спиральную компьютерную томографию, можно считать информа-

тивной методикой диагностики повреждений средней зоны лица.

#### Литература

1. Аржанцев, А.П. Методики рентгенологического исследования и рентгенодиагностика в стоматологии / А.П. Аржанцев. – М.: Мегapolis, 2015. – 260 с.
2. Бахтеева, Г.Р. Статистическое исследование травм челюстно-лицевой области / Г.Р. Бахтеева, А.С. Кузьмин // Statistical Research of maxillo-facial injuries: бюл. мед. интернет-конф. – 2012. – Т. 2, № 11. – С. 930.

Таблица 2

**Морфометрические параметры треугольника DEF, полученные при различных методиках исследования в боковой проекции, мм (M±m)**

Объект исследования	Исследуемый параметр	Показатель
Анатомический препарат черепа	DE	52,8±2,2
	FE	48,5±2,1
	DF	64,3±1,9
	S	1174,7±63,2
Рентгенограмма черепа	DE	56,7±2,4*
	FE	52,6±1,8*
	DF	69,3±2,1*
	S	1461,8±71,5*
Спиральная компьютерная томография	DE	53,4±1,9
	FE	49,5±1,8
	DF	65,3±2,3
	S	1295,9±65,8

**Примечание:** \* – различия с анатомическими препаратами черепа, р 0,05.

- Белоус, И.М. Биометрические аспекты хирургической тактики комплексного лечения сочетанной травмы челюстно-лицевой области: автореф. дис.... канд. мед. наук / И.М. Белоус. – Великий Новгород, 2005. – 19 с.
- Бровкина, А.Ф. Руководство по клинической офтальмологии / А.Ф. Бровкина, Ю.С. Астахов. – М.: Мед. информ. аг-во, 2014. – 960 с.
- Гуманенко, Е.К. Запрограммированное многоэтапное хирургическое лечение ранений и травм в военно-полевой хирургии / Е.К. Гуманенко [и др.] // Военно-полевая хирургия: нац. рук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 324–335.
- Ипполитов, В.П. Анализ результатов лечения больных с посттравматическими деформациями краниофациальной области за 20 лет / В.П. Ипполитов, М.В. Папин // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: сб. тез. – М., 2001. – С. 360–361.
- Козлов, В.А. Неотложная стационарная стоматологическая помощь / В.А. Козлов. – Л.: Медицина, 1988. – 287с.
- Мадай, Д.Ю. Лечение переломов назоэтмоидального комплекса у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой: клиничко-функциональное обоснование тактики / Д.Ю. Мадай [и др.]. – СПб.: СПбГУ, 2014. – 108 с.
- Медведев, Ю.А. Анатомия скуловой кости в травматологии латерального отдела лицевого черепа / Ю.А. Медведев // Журн. научн. стат. «Здоровье и образование в XXI веке». – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 22–23.
- Поленечкин, А.В. Сравнительная оценка и обоснование хирургических методов лечения больных с переломами костей лица: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Поленечкин. – Красноярск, 2008. – 20 с.
- Jiang, R-S. Revision functional endoscopic surgery / R-S. Jiang, C-Y. Hsu // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2002. – № 111. – P. 155–159.
- Jun, B-C. The analysis of maxillary sinus aeration according to aging process; volume assessment by 3-di-mensional reconstruction by high-resolution CT-scanning / B-C. Jun [et al.] // Otorhyngol Head Neck Surg. – 2005. – № 132. – P. 429–434.
- Karlinger, K. CT anatomy of the sella turcica and its environment / K. Karlinger // Orvosi hetilap. – 1990. – Vol. 131, № 37. – P. 2027–2029.

I.V. Gaivoronsky, O.D. Madaj, M.G. Gaivoronskaya, M.P. Kirillova

**The possibility of assessing the midface morphometric parameters according to x-ray methods**

**Abstract.** The main morphometric parameters of the midface on 85 skulls of adults, 120 radiographs of the skull in frontal and lateral projections, 120 spiral computer tomograms of the skull were studied. To determine the topography of the neurovascular formations of the midface, specially developed and introduced the new concepts «anterior maxillary triangle», «lateral maxillary triangle». When studying the main morphometric parameters of the midface, it was found that there are statistically significant differences between the indicators obtained on the anatomical specimen and on the roentgenogram of the skull. The data obtained from measurements on the skull and spiral computed tomography, almost coincide. The linear dimensions and area of the lateral maxillary triangle in the group of studied skulls obtained on the anatomical specimen and its spiral computed tomography are also not statistically different, while the same parameters measured on the radiograph of the skull compared to the two above these objects of study are significantly different. Thus, the morphometric parameters of all anatomical areas (orbit, pear-shaped aperture, upper jaw, infratemporal fossa) on anatomical preparations of the skull and their spiral computed tomography have no significant differences. The detected statistically significant differences in the studied parameters of the skull on anatomical specimens and their radiographs are due to the layering of shadows of bone structures and image distortion. It can be assumed that the latter depends on the installation of the object. At the same time, these values in absolute figures vary from 1,5 to 3 mm, which in practical terms is not significant. On this basis, radiography, as well as spiral computed tomography, can be considered an informative method for diagnosing damage to the midface.

**Key words:** midface, maxillofacial region, lateral maxillary triangle, anterior maxillary triangle, spiral computed tomography, roentgenogram of the skull, morphometric parameters.

Контактный телефон: 8-911-236-07-95; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.В. Лобачев<sup>1</sup>, Н.Г. Коршевер<sup>2</sup>,  
Ю.Р. Дорфман<sup>3</sup>, Е.Е. Фурманов<sup>1</sup>

## Адаптация военнослужащих к боевым условиям

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

<sup>3</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ адаптации к боевым условиям солдат и сержантов, проходящих военную службу по контракту и по призыву, принимавших участие в боевых действиях во время контртеррористической операции на Северном Кавказе. Установлено, что комбатантов, проходящих военную службу по контракту, отличает от комбатантов по призыву более позитивный характер профессионального, медицинского и психофизиологического компонентов адаптации к боевым условиям. Кроме того, различия касаются значимости для военнослужащих ряда факторов войны, к которым они должны были приспосабливаться; мотивации на выполнение воинского долга; уровня и динамики военно-профессиональной подготовленности; распределения комбатантов по принятию решений на ведение боевых действий, манере планирования (программирования, обдумывания) своих действий в предстоящем бою; влияния пребывания в зоне вооруженного конфликта на состояние здоровья; уровня и динамики физической подготовленности; выраженности проявлений психоэмоционального и психосоматического состояний перед боем, в бою и при получении ранения; времени, необходимого для того, чтобы приспособиться к условиям жизнедеятельности в зоне боевых действий. Определены направления повышения успешности адаптации, основными из которых являются повышение уровня военно-профессиональной подготовленности и мотивации на выполнение воинского долга; улучшение функционального состояния организма; создание в подразделениях благоприятного психологического климата. Полученные данные могут быть использованы при осуществлении профессиональной подготовки военнослужащих к боевым действиям, а также организации их медицинского обеспечения.

**Ключевые слова:** адаптация, военнослужащие, боевые условия, психоэмоциональные и психосоматические проявления, повышение успешности адаптации.

**Введение.** Актуальность исследования проблемы адаптации комбатантов (военнослужащих, принимающих непосредственное участие в боевых действиях) к боевым условиям не вызывает сомнений. Целесообразность таких исследований обосновывается большим числом как отечественных [3, 7, 12, 14, 23], так и зарубежных [26–30] публикаций.

Выявленные в подобных исследованиях изменения профессионального, социально-психологического, физиологического, медицинского характера связываются с приспособлением комбатантов к экстремальным, часто угрожающим жизни условиям ведения боевых действий. Так, Р.В. Кубасов и др. [11], В.И. Медведев [15] исследовали ряд факторов войны, к которым необходимо приспособиться военнослужащим, – так называемый «комплексный адаптационный фактор». М.О. Сафронов [19] изучал влияние на успешность адаптации проведения общих организационных мероприятий, в частности определения и реализации оптимальных сроков и режимов замены личного состава подразделений.

Исследования Л.В. Грачевой, В.А. Сергеева [4], Е.В. Елисеева, А.В. Белоедова, П.И. Костенко [6], Ю.Ю. Стрельниковой [21], М.Е. Крамника [9] посвящены социально-психологическим аспектам адаптации комбатантов. В работах Н.Г. Коршевера, И.А. Шевчука, Л.Е. Шевчук [8], Ю.Ю. Стрельниковой [22], А.А. Вороны и др. [2] рассматривался психофизиологический

компонент адаптации военнослужащих, в том числе мотивационная сфера, которая определяет энергетическую основу поведенческого акта.

Свойство адаптации живой системы, с одной стороны, есть, по существу, мера индивидуального здоровья, с другой – здоровье рассматривается как способность организма адаптироваться к условиям внешней среды [8, 20, 24, 25]. С учетом данного положения существенное внимание уделяется исследованию изменений в состоянии здоровья лиц, принимавших участие в боевых действиях [3, 7, 11, 13]. Адаптация военнослужащих к боевой деятельности в условиях влияния высокой температуры среды анализировалась И.А. Кузнецовым [13]. Е.Ф. Кринко, И.В. Реброва, И.Г. Тажидиноva [10] определили особенности адаптации комбатантов-женщин.

Вместе с тем ряд аспектов проблемы адаптации комбатантов нуждаются в дальнейшем исследовании. Так, работ, посвященных адаптации к условиям ведения боевых действий солдат и сержантов, проходящих военную службу по контракту и по призыву, недостаточно. Проведенные единичные исследования касаются только адаптации данных категорий военнослужащих к условиям мирного времени [5, 16, 18].

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ адаптации к боевым условиям солдат и сержантов, проходящих военную службу по контракту и по призыву.

**Материалы и методы.** Проведен одномоментный анонимный опрос 30 экспертов – офицеров одной из воинских частей, принимавших участие в боевых действиях во время контртеррористической операции на Северном Кавказе.

Эксперты отвечали на вопросы авторской анкеты, которые касались значимости факторов войны, мотивации военнослужащих на выполнение воинского долга, уровня военно-профессиональной подготовленности, принятия решений на ведение боевых действий, эмоционального и соматического состояния перед боем, в бою и при получении ранения, состояния здоровья, уровня физической подготовленности и успешности военно-профессиональной деятельности.

При формировании группы экспертов основными критериями отбора были командный опыт (не менее 5 лет), компетентность и согласованность мнений [1, 17].

Военно-профессиональная подготовленность, способность принимать решения на ведение боевых действий, мотивация на выполнение воинского долга и физическая подготовленность оценивались экспертами по привычной для них шкале: 5 баллов – отлично; 4 балла – хорошо; 3 балла – удовлетворительно, 2 балла – неудовлетворительно.

Значимость для военнослужащих ряда факторов войны оценивалась по следующей шкале: 3 балла – чрезмерно влияет, 2 балла – существенно влияет, 1 балл – влияет, 0 баллов – не влияет. Аналогичная шкала использовалась для оценки эмоционального и соматического состояния военнослужащих перед боем и во время боя: 3 балла – проявлялось чрезмерно; 2 балла – выражено; 1 балл – имело место; 0 баллов – не проявлялось.

Статистический анализ полученных материалов осуществлялся с помощью программного пакета Statistica. Для определения достоверности различий между полученными данными использовался непараметрический метод Манна – Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что наиболее значимыми (более 2-х баллов) факторами, отрицательно влияющими на боеспособность и работоспособность военнослужащих обеих категорий, явились вид крови, тяжелые травмы, гибель товарищей; стресс-факторы витальной угрозы (непосредственная угроза жизни и здоровью, постоянное ожидание ее реализации); необходимость быстрого переключения сознания с мирных условий на боевые; психическое и физическое напряжение. Эти факторы, а также световые и шумовые эффекты боя, горящие боевые машины, разрушенные строения, длительное ожидание были более значимы для военнослужащих по призыву. В то же время для военнослужащих по контракту приоритетными оказались ответственность за принятое решение и его исполнение.

Для обеих категорий военнослужащих интенсивность воздействия факторов войны в наибольшей степени зависела от уровня физической подготов-

ленности, состояния здоровья, военно-профессиональной подготовленности, стиля управленческой деятельности командира, характера взаимоотношений в коллективе. Последние две характеристики в большей степени имели отношение к военнослужащим по призыву.

Профессиональный компонент адаптации комбатантов обеих категорий характеризовала их военно-профессиональная подготовленность, которая во время пребывания в зоне боевых действий (3–4 месяца) существенно улучшалась. Вместе с тем уровень профессиональной подготовленности у военнослужащих по контракту был значительно выше и возрастал от 3,9 до 4,8 балла (у военнослужащих по призыву – от 2,6 до 4 баллов).

Выявлено, что военнослужащие по контракту принимали те или иные решения, планировали (программировали, обдумывали) свои действия в предстоящем бою в 2,3 раза быстрее, чем военнослужащие по призыву, деятельность которых в течение первого месяца пребывания в зоне боевых действий оценивалась как неудовлетворительная.

Показано, что комплекс условий, связанных с пребыванием в зоне боевых действий, влиял положительно на здоровье 17,9% военнослужащих по контракту и 14,1% военнослужащих по призыву (болели меньше, чем в условиях мирной обстановки). На 33,8% военнослужащих по контракту и 16,9% военнослужащих по призыву он вообще не влиял. В то же время в большей степени (на 20,7%, или в 1,4 раза) боевые условия отрицательно воздействовали на военнослужащих по призыву.

Установлено, что у военнослужащих по контракту мотивация на выполнение воинского долга на протяжении всего периода пребывания в зоне боевых действий была существенно выше (стабильно хороший уровень), чем у военнослужащих по призыву (табл. 1).

У военнослужащих по призыву уровень мотивации оценивался как удовлетворительный, а пребывание в зоне боевых действий более 3 месяцев значимо его снижало (2,84 балла).

Перед боем у всех военнослужащих имели место следующие проявления психоэмоционального состояния: страх, потеря самообладания, растерянность, паника, двигательное и речевое возбуждение, внутреннее напряжение, тревожное ожидание, злость, подавленность настроения, безразличие, глубокая

Таблица 1  
Уровень мотивации военнослужащих на выполнение воинского долга в зоне боевых действий, балл

Показатель	Военнослужащие по призыву	Военнослужащие по контракту
В момент прибытия	3,21	3,9
Через 1 месяц	3,19	3,93
Через 2 месяца	3,16	4,15
Через 3 месяца	3,22	4,16
Более 3 месяцев	2,84	4,02



озабоченность, суетливость, чувство удовлетворенности, сосредоточенность на ситуации, стремление быстрее идти в бой. При этом у военнослужащих по контракту выраженность внутреннего напряжения (1,61 балла), тревожного ожидания (1,46 балла), страха (1,15 балла), двигательного и речевого возбуждения (0,87 балла), растерянности (1,07 балла), потери самообладания (0,61 балла), подавленности настроения (0,5 балла) была значимо меньше, чем у военнослужащих по призыву (2,16; 1,89; 1,45; 1,26; 1,59; 1,07 и 1,04 балла соответственно), а сосредоточенности на ситуации – большей (1,89 и 1,56 балла).

Перечисленные проявления психоэмоционального состояния у военнослужащих перед боем были оценены экспертами как «имели место», в то время как внутреннее напряжение, тревожное ожидание, растерянность у военнослужащих по призыву, а также сосредоточенность на ситуации у военнослужащих по контракту – как «выраженные».

Анализ психосоматического состояния комбатантов показал, что перед боем у них наблюдались повышенная потливость, озноб, чувство «замирания» сердца, учащенное сердцебиение, обострение зрения и слуха, позывы на мочеиспускание и дефекацию. Озноб был менее выражен (1,02 балла) у военнослужащих по контракту, чем у военнослужащих по призыву (1,34 балла). Кроме того, только у военнослужащих по призыву наблюдались общая слабость, головная боль, тремор век и пальцев, чувство жара во всем теле. При этом все показатели были оценены как «имели место», только учащенное сердцебиение – как «выраженное».

Во время боя, по сравнению с состоянием перед боем, у всех военнослужащих изменялось психоэмоциональное состояние. Так, число перечисленных ранее проявлений уменьшилось. Остались страх, двигательное и речевое возбуждение, потеря самообладания, растерянность, внутреннее напряжение, злость, сосредоточенность на ситуации, чувство удовлетворенности, а у военнослужащих по призыву – еще и суетливость. При этом у военнослужащих по призыву в большей степени, чем у военнослужащих по контракту, были выражены страх (1,52 и 1,15 балла соответственно), потеря самообладания (1,42 и 0,77 балла), растерянность (1,50 и 0,93 балла), двигательное и речевое возбуждение (1,54 и 1,24 балла), внутреннее напряжение (1,64 и 1,16 балла), а сосредоточенность на ситуации и злость, наоборот, в большей степени были выражены у военнослужащих по контракту, чем у военнослужащих по призыву (1,69 и 1,37 и 2,06 и 1,84 балла соответственно). Вместе с тем у обеих категорий военнослужащих возросло двигательное и речевое возбуждение, а также злость, в то время как внутреннее напряжение, наоборот, снизилось. У военнослужащих по призыву возросла потеря самообладания.

Все показатели психоэмоционального состояния были оценены экспертами как «имели место», только злость – как «выраженная».

Также во время боя, по сравнению с состоянием перед боем, у всех военнослужащих снизилось число психосоматических проявлений. Остались повышенная потливость, учащенное сердцебиение, тремор век и пальцев, обострение зрения и слуха; только у военнослужащих по призыву – головная боль и чувство «замирания» сердца. Учащенное сердцебиение в большей степени проявлялось у военнослужащих по призыву (2,26 балла против 1,86 балла у военнослужащих по контракту).

Такие показатели, как учащенное сердцебиение и повышенная потливость, были оценены как «выраженные», остальные – как «имели место».

При получении ранения в бою военнослужащие по контракту в меньшей степени, чем военнослужащие по призыву, испытывали страх (1,32 и 1,58 балла соответственно). Потеря самообладания, растерянность, двигательное и речевое возбуждение отмечались лишь у военнослужащих по призыву. Ощущение боли, подавленность настроения, мысли о возможной инвалидности, а также о родных и близких у всех военнослужащих были равны.

Исходный уровень физической подготовленности у военнослужащих по контракту был значимо выше, чем у военнослужащих по призыву (4 и 3,18 балла соответственно). В течение первых двух месяцев пребывания в зоне боевых действий физическая подготовленность у всех военнослужащих улучшалась, затем была стабильной (табл. 2). При этом если уровень физической подготовленности у военнослужащих по контракту значимо повышался уже к концу первого месяца, то у военнослужащих по призыву – только через два.

Для того чтобы адаптироваться к условиям жизнедеятельности в зоне вооруженного конфликта, военнослужащим по контракту необходимо было в среднем 1,2 месяца, военнослужащим по призыву – 2,6 месяца.

Установлено, что как среди военнослужащих по контракту, так и военнослужащих по призыву были лица, которые испытывали существенные трудности в процессе адаптации к условиям жизнедеятельности в зоне вооруженного конфликта (неудовлетворительно зарекомендовали себя, существенно отставали в усвоении программы боевой подготовки, испытывали значительные трудности при привыкании к условиям военно-профессиональной деятельности, требовали постоянного контроля со стороны командования).

Таблица 2

**Уровень физической подготовленности военнослужащих в зоне боевых действий, балл**

Показатель	Военнослужащие по призыву	Военнослужащие по контракту
В момент прибытия	3,18	4
Через 1 месяц	3,24	4,26
Через 2 месяца	3,58	4,41
Через 3 месяца	3,61	4,51
Более 3 месяцев	3,65	4,51

При этом среди военнослужащих по призыву таких лиц было значимо больше (17,5% против 6,7% среди военнослужащих по контракту).

Выявлено, что основными направлениями повышения успешной адаптации военнослужащих к условиям жизнедеятельности в зоне боевых действий являются повышение уровня военно-профессиональной подготовленности (с учетом особенностей индивидуальности психологических характеристик, степени адаптированности к военной службе), позитивная мотивация на выполнение воинского долга, хорошее функциональное состояние организма, создание в подразделениях благоприятного психологического климата (доброжелательности, поддержки товарищей и командиров, практической помощи в преодолении трудностей военно-профессиональной деятельности и т. д.).

**Заключение.** Установлено, что военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, отличает более позитивный характер профессионального, медицинского и психофизиологического компонентов адаптации к боевым условиям. Полученные данные могут быть использованы при осуществлении профессиональной подготовки военнослужащих к боевым действиям, а также организации их медицинского обеспечения.

#### Литература

- Бешелев, С.Д. Математико-статистические методы экспертных оценок / С.Д. Бешелев, Ф.Г. Гурвич. – М.: Статистика, 1976. – 116 с.
- Ворона, А.А. Ценностно-смысловые позиции военнослужащего в период адаптации к условиям военной службы / А.А. Ворона [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2018. – Т. 339, № 3. – С. 55–60.
- Гизатуллин, Т.Р. Результаты исследования динамических изменений общих умственных способностей комбатантов до и после участия в контртеррористической командировке / Т.Р. Гизатуллин // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 12–15.
- Грачева, Л.В. Нервно-психические нарушения и социально-психологическая дезадаптация у лиц с боевым стрессом в анамнезе / Л.В. Грачева, В.А. Сергеев // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее: сб. материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии; Уфа, 18–20 мая 2016 г. – М.: МНЦПН им. В.П. Сербского, 2016. – С. 101–102.
- Долгова, В.И. Изучение адаптации военнослужащих, призванных по контракту к служебной деятельности / В.И. Долгова, Е.В. Барышникова, Н.С. Тращенко // Культура и образование: от теории к практике. – 2016. – № 1. – С. 20–25.
- Елисеев, Е.В. Адаптация военнослужащих в структуре психологической картины современных боевых действий / Е.В. Елисеев, А.В. Белоедов, П.И. Костенок // Проблемы физкультурного образования: содержание, направленность, методика, организация: мат. IV Междунар. Научн. Конгр., посвященного 45-летию УралГУФК; Челябинск, 13–14 ноября 2015 г. – Челябинск: Уральская академия, 2015. – С. 182–184.
- Ичитовкина, Е.Г. Социально-психологические и клинические особенности комбатантов Министерства внутренних дел при воздействии стресс-факторов боевой обстановки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.Г. Ичитовкина. – Архангельск, 2011. – 20 с.
- Коршевер, Н.Г. Адаптация морских пехотинцев к условиям военно-профессиональной подготовки / Н.Г. Коршевер, И.А. Шевчук, Л.Е. Шевчук. – Саратов: СМУ, 1999. – 159 с.
- Крамник, М.Е. Социально-психологическая адаптация комбатантов к условиям гражданской жизни: автореф. дисс. ... канд. психол. наук / М.Е. Крамник. – М., 2004. – 21 с.
- Кринко, Е.Ф. Проблемы адаптации женщин-военнослужащих к боевым условиям в годы Великой Отечественной войны / Е.Ф. Кринко, И.В. Реброва, И.Г. Тажиудинова // Взаимодействие народов и культур на юге России: история и современность: сб. научных статей. – Ростов н/Д: Южный научный центр РАН, 2008. – С. 257–265.
- Кубасов, Р.В. Влияние экстремальных факторов военной службы на адаптационные возможности и здоровье сотрудников силовых ведомств России / Р.В. Кубасов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 217–223.
- Кубасов, Р.В. Медицинские аспекты профессиональной безопасности участников локальных вооруженных конфликтов / Р.В. Кубасов, Ю.Е. Барачевский, В.В. Лупачев // Национальная безопасность и стратегическое планирование. – 2014. – № 2 (6). – С. 91–94.
- Кузнецов, И.А. К вопросу об адаптации военнослужащих к боевой деятельности в условиях влияния высокой температуры среды / И.А. Кузнецов // Акт. пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур. – 2014. – № 3. – С. 79–86.
- Кутько, И.И. Психопатологические последствия вооруженных конфликтов (литературно-аналитический обзор) / И.И. Кутько, О.А. Панченко, А.Н. Линева // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 1 (525). – С. 18–21.
- Медведев, В.И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации / В.И. Медведев // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 7–13.
- Пучка, И.В. Взаимосвязь адаптивности и мотивации достижений военнослужащих по контракту / И.В. Пучка // Ярославский психол. вестн. – 2017. – № 3 (39). – С. 56–59.
- Решетников, В.А. Подготовка специалистов в области управления здравоохранением: значимость формирования компетенций / В.А. Решетников, Н.Г. Коршевер, А.И. Доровская // Казанский мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 1049–1053.
- Романов, К.В. Физиологические аспекты профессиональной адаптации военнослужащих срочной и контрактной службы: дисс. ... канд. мед. наук / К.В. Романов. – СПб., 2009. – 111 с.
- Сафронов, М.О. Военно-профессиональная адаптация военнослужащих, участвующих в боевых действиях / М.О. Сафронов // Военная медицина. – 2014. – № 2 (32). – С. 8–9.
- Соловьев, Е.Ю. Комплексная оценка состояния здоровья подростков, допризывников и призывников г. Подольска и качества их жизни / Е.Ю. Соловьев // Воен.-мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 67–68.
- Стрельникова, Ю.Ю. Изменения личности в условиях боевых действий с точки зрения психической нормы / Ю.Ю. Стрельникова // Вестн. СПбУ МВД России. – 2013. – № 4 (60). – С. 187–192.
- Стрельникова, Ю.Ю. Мотивация участия в боевых действиях и ее влияние на выраженность психологических последствий / Ю.Ю. Стрельникова // Медико-биол. и социально-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 3. – С. 45–50.
- Стрельникова, Ю.Ю. Психологические особенности комбатантов и сотрудников органов внутренних дел с длительным стажем службы в мирных условиях / Ю.Ю. Стрельникова // Вестн. ЮрУГУ. Серия «Психология». – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 92–98.
- Capleton, A.C. Assessing exposure in the United Kingdom's Armed Forces – a review of systems that collect data for exposure assessment / A.C. Capleton, S.D Short, L. Rushton // J. R. Army Med. Corps. – 2001. – Vol. 147, № 3. – P. 301–398.

25. Capt, D. Mental Health Evaluations of U.S. Air Force Basic Military Training and Technical Training Students / D. Capt, R. Englert // Mil. Med. – 2003. – Vol. 168, № 11. – P. 904–910.
26. Horesh, D. The clinical picture of late-onset PTSD: A 20-year longitudinal study of Israeli war veterans / D. Horesh // Psychiatry research. – 2013. – Vol. 208, № 3. P. – 265–273.
27. Killgore, W.D. Post-combat invincibility: Violent combat experiences are associated with increased risk-taking propensity following deployment / W.D. Killgore // Journal of psychiatric research. – 2008. – Vol. 42, № 13. – P. 1112–1121.
28. Maguen, S. Killing and latent classes of PTSD symptoms in Iraq and Afghanistan veterans / S. Maguen // Journal of affective disorders. – 2013. – Vol. 145, № 3. – P. 344–348.
29. Myers, C.E. Behavioral inhibition and PTSD symptoms in veterans / C.E. Myers, K.M. Van Meenen, R.J. Servatius // Psychiatry Research. – 2012. – № 196. – P. 271–276.
30. Pasquier, P. Epidemiology of war injuries, about two conflicts: Iraq and Afghanistan / P. Pasquier // Ann. fr. anesth. reanim. – 2011. – Vol. 30, № 11. – P. 819–827.

---

I.V. Lobachev, N.G. Korshever, Yu.R. Dorfman, E.E. Furmanov

### **Adaptation of servicemen to battle conditions**

***Abstract.** There has been carried out a comparative analysis of adaptation to battle conditions in soldiers and sergeants passing through their military service by contract and by call-up, who have participated in military operations during the counter-terroristic operation in the Northern Caucasus. It has been established that the combatants passing their military service by contract appear to demonstrate a more positive character of professional, medical and psychic-psychological components of adaptation to battle conditions, as compared to those passing their military service by call-up. The differences concern: significance for the servicemen of a number of war factors to which they have had to be adjusted; motivation for fulfilling their military duty; the level and dynamics of military-professional preparedness; distribution of the combatants by taking decisions to wage military operations, the manner of planning (programming, over-thinking) their actions in the forthcoming battle; the effect of staying in the armed conflict zone on their health status; the level and dynamics of their physical preparedness; markedness of manifestations of their psychic-emotional and psychic-somatic condition before the battle, during the battle and in case of getting an injury; the time necessary for their adjustment to living conditions in the zone of military operations. There have been substantiated certain directions for elevation of adaptation effectiveness, the basic ones of which are: raising the level of military-professional preparedness and motivation for fulfilling the military duty; improvement of the organism's functional condition; creation of favorable psychological climate in the subunits. The obtained data may be used in conducting professional training of the servicemen for military operations, as well as in organization of their medical provision.*

***Key words:** adaptation, servicemen, military operations, psychic-emotional and psychic-somatic manifestations, elevation of effectiveness adaptation.*

Контактный телефон: 8-905-384-35-04, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.И. Легеза, Г.Г. Загородников, В.А. Санжаревский,  
В.М. Резник, Н.В. Аксёнова

## Злокачественные новообразования у военнослужащих — участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: итоги тридцатилетнего мониторинга

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

**Резюме.** В результате многолетнего (1987–2017 гг.) диспансерного динамического наблюдения за состоянием здоровья 3190 военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции установлено, что в течение анализируемого периода злокачественные новообразования зарегистрированы у 396 (1,8%) человек, из которых 199 скончались. Среднемноголетний уровень заболеваемости составил 10,3‰. Вклад злокачественной онкопатологии в общую структуру заболеваемости не превышал 3% (IX ранговое место по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), тогда как доля заболеваний, закончившихся летальным исходом, составила 28% (II ранговое место). В структуре нозологических форм опухолей у лиц, выживших к исходу 2016 г., преобладали новообразования органов мочеполовой системы (преимущественно предстательной железы) – более 40%, среди умерших – опухоли органов пищеварения и дыхания – 50%. 90% составили солидные опухоли, 10% – онкопатология органов кроветворной системы. Не обнаружено связи между величиной поглощённой дозы и продолжительностью жизни онкобольных. Наиболее значимыми факторами риска для этого показателя оказались возраст ликвидаторов на момент заезда в зону аварии (менее 40 лет) и продолжительность периода выполнения радиационно-опасных работ (более 70 сут). Показано, что среднемноголетний уровень онкозаболеваемости, ее структура, вероятность летального исхода от злокачественных новообразований и продолжительность жизни ликвидаторов с опухолевой патологией существенно не отличается от аналогичных показателей сходных возрастных групп мужского населения Российской Федерации. Полученные данные свидетельствуют, что низкомоментное излучение в дозах 20 сЗв и ниже не оказывает отрицательного влияния на динамику онкологической заболеваемости ликвидаторов в сравнении с необлученной популяцией населения России.

**Ключевые слова:** Чернобыльская атомная электростанция, военнослужащие-ликвидаторы, злокачественные новообразования, солидные опухоли, смертность, уровень заболеваемости, факторы риска, доза радиационного воздействия, последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

**Введение.** Злокачественные новообразования (солидные опухоли и лейкемии) являются одними из основных отдалённых стохастических последствий радиационного воздействия на организм человека [19–21]. Согласно действующим до настоящего времени рекомендациям Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) [8], любая доза облучения, даже близкая к нулевой, способна вызвать нарушения здоровья человека, в том числе и развитие упомянутых выше эффектов. Таким образом, постулируется положение (называемое «линейной беспороговой гипотезой»), что не существует такого уровня облучения («порога»), ниже которого перестают появляться эффекты, регистрируемые в случае облучения в «больших» дозах.

Хотя указанная гипотеза поддерживается далеко не всеми радиологами, тем не менее, само её существование обуславливает огромный интерес к проблеме «малых доз» облучения, в том числе и к изучению отдалённых стохастических последствий, в частности онкологической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной элек-

тростанции (ЧАЭС), произошедшей 26 апреля 1986 г.

Накопленные к настоящему времени данные по этому вопросу весьма противоречивы. Схлынувшая волна первоначальных спекуляций по этому поводу, прогнозирующих предполагаемое развитие сотен тысяч раковых заболеваний, вызванных Чернобыльской аварией, постепенно сменилась более объективной информацией, однако и она недостаточна для окончательного решения проблемы. В определённой степени это связано с тем, что период возникновения индуцированных облучением злокачественных опухолей (главным образом солидных) ещё не пройден. Поэтому столь важное значение имеет дальнейшее изучение динамики опухолевой патологии и возможной роли различных факторов в её развитии у ликвидаторов в отдалённые сроки после аварии на ЧАЭС.

**Цель исследования.** Анализ результатов многолетнего (1987–2017 гг.) мониторинга заболеваемости злокачественными новообразованиями у военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и её зависимости от основных факторов риска (дозы

облучения, возраста на момент прибытия в зону аварии, общей продолжительности работ в аварийно-опасной зоне).

**Материалы и методы.** Проанализированы карты диспансерного динамического наблюдения 3185 мужчин-военнослужащих, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1988 гг. и состоящих на учёте во Всеармейском медицинском регистре Министерства обороны Российской Федерации (РФ).

В основу изучения болезней, обусловленных злокачественными новообразованиями, положена классификация болезней, травм и причин смерти военнослужащих Вооруженных Сил РФ, медицинских диагностических исследований, операций и лечебных процедур (на мирное время), основанная на Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10) [16, 17].

Проанализированы уровень, структура онкозаболеваемости, продолжительность жизни скончавшихся от злокачественных новообразований ликвидаторов, а также влияние на эти показатели возраста на момент прибытия в зону аварии, общей продолжительности работ в радиационно-опасной зоне и поглощённой дозы внешнего радиационного воздействия.

Полученные результаты обрабатывали с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS (Statistika 7.0). Вероятность ошибки  $p < 0,05$  считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных.

**Результаты и их обсуждение.** В течение анализируемого периода злокачественные новообразования выявлены у 396 ликвидаторов, 199 из которых умерло, оставались живыми к исходу 2016 г. – 197 человек (частота летальных исходов составила 50%). Среднемноголетний уровень заболеваемости (класс II по МКБ-10) составил 10,3‰, при этом минимальное значение показателя зарегистрировано в 1987 г. (0,2‰), максимальное – 13,2‰ – в 2012 г.

Вклад злокачественных новообразований в общую структуру заболеваемости военнослужащих-ликвидаторов в течение анализируемого периода был относительно небольшим (3%) и значительно уступал таким показателям, как болезни органов кровообращения, пищеварения и дыхания (24, 15 и 13% и I–III ранговые места соответственно), тогда как ранг онкозаболеваний находился на IX месте (табл. 1).

Принципиально иным оказался вклад злокачественных новообразований в частоту смертельных исходов у ликвидаторов в течение тридцатилетнего периода наблюдения после аварии. Доля скончавшихся от указанной патологии в общей структуре заболеваний с летальным исходом составила 28% и заняла второе ранговое место после болезней системы кровообращения. Среди онкологических больных, выживших к исходу 2016 г., большинство страдало злокачественными новообразованиями органов мо-

Таблица 1

**Вклад различных заболеваний в структуру заболеваемости и смертности военнослужащих-ликвидаторов (1987–2017 гг.)**

Заболевание	Заболеваемость		Смертность	
	%	ранг	%	Ранг
Болезни системы кровообращения	24±1	I	61±1	I
Болезни органов пищеварения	15±2	II	2±	III–IV
Болезни органов дыхания	13±2	III	2±1	III–IV
Новообразования	3±2	IX	28±1	II
Прочие	45±1	IV–VIII, XXI	7±2	V–IX

чеполовой системы (42%), преимущественно предстательной железы (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние локализации злокачественных новообразований у военнослужащих-ликвидаторов на исходы онкологических заболеваний (1987–2017 гг.)**

Локализация опухоли	Частота развития новообразований				p
	выжившие		умершие		
	абс	%	абс	%	
Мочеполовая система	82	42±3	52	26±4	<0,05
Органы пищеварения	48	25±4	73	36±5	<0,05
Лимфоидная и кроветворная ткань	28	14±4	18	9±3	>0,05
Органы дыхания	7	3±2	28	14±4	<0,05
Кожа	24	12±3	19	10±3	>0,05
Эндокринная система	4	2±2	4	2±2	>0,05
Прочие	4	2±2	5	3±2	>0,05

У ликвидаторов, скончавшихся в течение анализируемого периода, патология этого класса наблюдалась значительно реже – в 26% случаев, однако чаще, чем в группе выживших, у которых развивались злокачественные опухоли органов пищеварения (36 и 25% соответственно) и дыхания (14 и 3% соответственно). Различий в частоте развития злокачественных заболеваний других органов и систем в анализируемых когортах не выявлено.

Злокачественные болезни лимфоидных и кроветворных органов (миело- и лимфолейкоз, болезнь Ходжкина и др.) у ликвидаторов наблюдались вне зависимости от исхода, гораздо реже, чем солидные опухоли (9–14 и 85–90% соответственно). Крайне редко диагностировались новообразования в органах эндокринной системы, в частности в щитовидной железе (2% в общей структуре онкопатологии).

Средний возраст ликвидаторов, страдающих онкопатологией, доживших до 2016 г. включительно, составил 74±6 года, продолжительность жизни умерших составила 76±6 лет. Среди изученных факторов риска, которые могли оказать влияние на исходы онкопатоло-

гии, только один, а именно продолжительность заезда в радиационно-опасную зону, показал статистически значимые различия между когортами «выживших» и «умерших»: у последних средняя продолжительность пребывания на станции была в 1,5 раза выше (табл. 3).

Таблица 4

**Влияние различных факторов риска на продолжительность жизни военнослужащих-ликвидаторов, умерших от злокачественных новообразований (1987–2017 гг.)**

Продолжительность жизни, лет	Количество наблюдений	Факторы риска		
		Возраст на момент заезда, лет	Продолжительность заезда, сут	Поглощённая доза, сГр
≤ 50	11	33±6	108±10	14,5±2,1
51–60	31	38±5	75±6 <sup>1</sup>	13,0±1,5
61–70	51	46±4	71±5 <sup>1</sup>	8,0±1,8
71–80	60	54±2 <sup>1,2,3</sup>	40±4 <sup>1,2,3</sup>	16,5±1,8
≥81	46	59±2 <sup>1,2,3</sup>	46±5 <sup>1,2,3</sup>	19,4±2,1

**Примечание:** <sup>1, 2, 3</sup> – различия между анализируемыми группами, p<0,05.

**Влияние различных факторов риска на исход заболеваний от злокачественных новообразований у военнослужащих-ликвидаторов (1987–2017 гг.)**

Таблица 3

Показатель	Факторы риска		
	Возраст на момент заезда, лет	Продолжительность заезда, сут.	Поглощённая доза, сГр
Выжившие к исходу 2016 г.	44±5 (197)	38±4 (117)	14,5±72 (72)
Умершие к исходу 2016 г.	49±6 (199)	56±7 <sup>1,2</sup> (102)	13,5±3 (81)

**Примечание:** <sup>1,2</sup> – различия между анализируемыми группами, p<0,05; в скобках – количество наблюдений.

Характерно в этом плане отсутствие различий в поглощённых дозах радиации у лиц указанных когорт, что свидетельствует о незначительном влиянии лучевого фактора на исход злокачественных заболеваний у военнослужащих-ликвидаторов на протяжении 30 лет после аварии.

Как отмечалось выше, средняя продолжительность жизни военнослужащих-ликвидаторов, скончавшихся вследствие развития злокачественных новообразований, составила к 2016 г. 76 лет, при этом значение этого показателя существенно не зависело от локализации опухоли или её характера (солидные новообразования или болезни крови).

Вместе с тем разброс индивидуальных значений продолжительности жизни у онкобольных был весьма значительным и колебался в довольно широких пределах. Более чем 20% ликвидаторов прожили менее 60 лет (5% – менее 50 лет), тогда как более 20% скончались в возрасте старше 80 лет (из них 7% прожили более 85 лет).

Наиболее тесная связь наблюдалась между продолжительностью жизни скончавшихся от онкопатологии ликвидаторов и их возрастом на момент заезда в зону аварии, а также продолжительностью пребывания в ней (табл. 4). Так, ликвидаторы, скончавшиеся в возрасте до 60 лет, прибывали на станцию в возрасте моложе 40 лет, умершие в возрасте 61–70 лет – 46 лет, 71–80 лет – 54 года, более 80 лет – почти 60 лет.

Таким образом, между показателями «продолжительность жизни» и «возраст на момент заезда в зону аварии» наблюдалась обратно пропорциональная зависимость, т. е. чем в более зрелом возрасте люди сталкивались с воздействием на них экстремальных факторов аварии, тем позже онкологические заболевания приводили к фатальным последствиям.

Вторым фактором, влияющим на продолжительность жизни ликвидаторов, страдающих онкопато-

логией, явилась продолжительность их работы в зоне аварии.

Как видно из таблицы 4, наиболее высокая продолжительность жизни (более 70 лет) наблюдалась у лиц, находившихся на территории ЧАЭС в течение 40–45 сут, тогда как ликвидаторы, работавшие в «зоне» более 70 сут, умирали вследствие злокачественных новообразований значительно раньше.

В отличие от перечисленных факторов риска, величина поглощённой дозы излучения не оказывала существенного влияния на продолжительность жизни ликвидаторов, скончавшихся от злокачественных новообразований. Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют об отсутствии какой-либо связи между этими показателями. Более того, в наиболее высоких дозах среди изученных когорт были облучены лица, прожившие более 80 лет (в среднем доза облучения составила – 19,5 сГр).

Проведённые исследования позволили получить данные, существенно расширяющие, на наш взгляд, представления о роли злокачественных новообразований в заболеваемости и смертности ликвидаторов за 30 лет, прошедшие с момента аварии на Чернобыльской АЭС. Прежде всего обращает внимание довольно низкий среднемноголетний уровень онкозаболеваемости – порядка 10‰ (IX-е ранговое место среди остальных классов заболеваний по МКБ-10). В этой связи представляет интерес сопоставление полученных данных с материалами, характеризующими заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями по полу и возрастным группам [10].

Согласно данным Росстата [10], уровень онкозаболеваемости в России в 2014 г. среди мужчин в возрасте 60 и более лет (напомним, что в исследованной нами когорте к этой возрастной категории относится почти 80% ликвидаторов) составлял 17,6‰, что практически совпадает с данными, полученными в наших исследованиях за 2014 г. (23,1‰).

Мало отличается и структура онкозаболеваемости по отдельным локализациям злокачественных ново-

образований у населения России, с одной стороны, и военнослужащих-ликвидаторов – с другой: опухоли органов мочеполовой системы – 20 и 33%, пищеварения – 20 и 30%, дыхания – 9 и 17%, лимфоидной и кроветворной ткани – 5 и 10% соответственно.

Достаточно красноречивы данные и о продолжительности жизни военнослужащих-ликвидаторов, которая составила в среднем 76 лет к 2016 г.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния дозы ионизирующего излучения, полученной ликвидаторами (как правило, она составляла менее 20 сГр), на вероятность летального исхода от злокачественных новообразований и соответственно на продолжительность жизни ликвидаторов с указанной патологией. Эти результаты полностью согласуются с данными литературы, в которой исследовалась динамика онкозаболеваемости у ликвидаторов за прошедшие 10–20 лет после аварии [4, 5, 11–14].

Очевидно, следует согласиться с мнением ведущих отечественных и зарубежных радиологов о недоказанности линейной беспороговой гипотезы в отношении онкогенных эффектов малых доз ионизирующих излучений, по крайней мере в диапазоне доз ниже 20 сГр для человека [2, 17].

Напомним, что целый ряд исследователей отмечают благоприятный эффект малых доз облучения (т. е. «гормезис») на жизнедеятельность различных биологических объектов, в том числе и млекопитающих [1, 15, 18].

Установлено, что ликвидаторы со злокачественными новообразованиями, прожившие более 80 лет, были облучены в дозах, значительно более высоких, чем онкобольные, возраст которых к моменту летального исхода был менее 70 лет, при этом величины как наименьших (8 сГр для последней когорты) и наибольших доз (19,5 сГр) относились к категории «малых».

Выявлено, что нелучевые факторы аварии оказывали также существенное влияние на продолжительность жизни ликвидаторов, страдавших онкологическими заболеваниями. Так, длительность пребывания в радиационно-опасной зоне у лиц, умерших к исходу 2016 г., была почти в 1,5 раза выше, чем у когорты доживших к этому сроку ликвидаторов.

Сходная закономерность наблюдалась и при анализе связи продолжительности жизни военнослужащих-ликвидаторов, страдающих злокачественными новообразованиями, с факторами риска нерадиационной этиологии. В частности, возраст ликвидаторов, проживших менее 60 лет, на момент заезда в зону аварии составлял в среднем 35 лет, тогда как аналитический показатель для лиц, проживших более 70 лет, – 57 лет; продолжительность пребывания на станции – 90 и 43 суток соответственно.

Характерно, что аналогичные закономерности установлены и в отношении некоторых неопухолевых соматических заболеваний ликвидаторов: сердечно-сосудистая патология, болезни органов дыхания и др. [3, 6–9]. Не исключено, что воздействие стрессорных

факторов на лиц относительно молодого возраста могло вызвать в их организме иммунологические и другие нарушения, спровоцировавшие ранее и тяжелое течение опухолевого процесса, приведшее в конечном итоге к снижению продолжительности жизни.

## Выводы

1. Среднемноголетний (1987–2017 гг.) уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС составляет 10,3‰. Вклад в общую структуру заболеваемости – 3% (IX ранговое место по классификации МКБ-10), в структуру смертности – 28% (II ранговое место).

В структуре онкопатологии основное место (более 90%) принадлежит солидным опухолям, заболевания лимфоидной и кроветворной ткани составляют менее 10%.

2. Средняя продолжительность жизни скончавшихся от злокачественных новообразований ликвидаторов составляет 76 лет (50% от общего числа онкобольных). Не обнаружено связи между величиной поглощенной дозы облучения и продолжительностью жизни ликвидаторов, скончавшихся от онкопатологии в течение анализируемого периода.

3. Возраст менее 40 лет на момент заезда на станцию и продолжительность пребывания в зоне аварии более 2 месяцев способствовали снижению продолжительности жизни ликвидаторов, у которых в последующем развивались злокачественные новообразования, тогда как полученная ими доза радиационного воздействия не влияла на риск развития онкозаболеваний, по крайней мере, в течение 30 лет, прошедших после их участия в радиационно-опасных работах.

## Литература

1. Булдаков, Л.А. Позитивные эффекты облучения животных и человека в малых дозах ионизирующего излучения / Л.А. Булдаков, В.С. Калистратова // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2005. – № 3 (50). – С. 61–71.
2. Гераськин, С.А. Универсальный характер закономерностей индукции цитогенетических повреждений низкодозовым облучением и проблема оценки генетического риска / С.А. Гераськин, А.В. Севаньяев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1993. – № 1 (39). – С. 35–40.
3. Иванов, В.К. Анализ смертности среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы (период наблюдения 1991–1998 гг.) / В.К. Иванов [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2002. – № 4 (47). – С. 34–42.
4. Иванов, В.К. Радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / В.К. Иванов [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2001. – № 4 (46). – С. 40–45.
5. Иванов, В.К. Факторы риска, влияющие на заболеваемость «ликвидаторов» последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.К. Иванов [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1993. – № 10 (38). – С. 29–31.
6. Легеза, В.И. Влияние различных факторов риска на продолжительность жизни военнослужащих-ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы / В.И. Легеза [и др.]

- др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 227–232.
7. Легеца, В.И. К вопросу об особенностях многолетней гемодинамики уровня болезней системы кровообращения у военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.И. Легеца, В.М. Резник, В.Ф. Пимбурский // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – № 1. – С. 34–40.
  8. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ); пер. с англ. / под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. – М.: Алана, 2009. – 102 с.
  9. Резник, В.М. Болезни органов дыхания и военнослужащих – ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы (итоги 30-летнего наблюдения // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 2 (58). – С. 40–44.
  10. Росстат: Здравоохранение в России – 2017. – С. 76–90.
  11. Туков, А.Р. Заболеваемость злокачественными новообразованиями ликвидаторов Чернобыльской аварии, работающих в атомной промышленности России / А.Р. Туков [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1998. – № 3 (43). – С. 17–24.
  12. Туков, А.Р. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работавших на предприятиях атомной промышленности и атомных электростанциях России / А.Р. Туков, Л.Г. Дзагоева // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2002. – № 4 (47). – С. 27–33.
  13. Цыб, А.Ф. Оценка показателей заболеваемости и смертности для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / А.Ф. Цыб [и др.] // Мед. аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: ЦНИИ Атоминформ, – 1993. – С. 114–129.
  14. Цыб, А.Ф. Последствия и проблемы Чернобыльской катастрофы / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов // Воен. мед. журн. – № 1. – С. 34–37.
  15. Яворовский, З. Гормезис: благоприятные эффекты излучения / З. Яворовский // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1997. – № 2 (42). – С. 11–17.
  16. Яворовский, З. Жертвы Чернобыля: реалистическая оценка медицинских последствий Чернобыльской аварии / З. Яворовский // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1999. – № 1 (44). – С. 19–30.
  17. Ярмоненко, С.П. Низкие уровни излучения и здоровья / С.П. Ярмоненко // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2000. – № 3 (45). – С. 5–32.
  18. Graham, J. The benefits of low level radiation / J. Graham // Uranium and nucl. Energy, 1996: Proc. 21 st Annu. Symp. Uranium Inst., London, Sept. 1996. – London. – 1996. – P. 72–76.
  19. Pierce, D.A. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part 1. Cancer: (1950–1990 D.A. Pierce // Radiat. Res. – 1996. – № 1 (146). – P. 1–27.
  20. Preston, D. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Solid tumors, 1958–1987 / D. Preston [et al.] // Radiation Res. – 1994. – № 1 (137). – P. 94.
  21. Thompson, D.E. Cancer Incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987 / D.E. Thompson [et al.] // Radiat. Res. – 1994. – № 1 (137). – P. 517–567.

V.I. Legeza, G.G. Zagorodnikov, V.A. Sanzharevsky, V.M. Reznik, N.V. Aksenova

### Malignant neoplasm's among military servicemen participated in cleaning up the Chernobyl nuclear power plant: results of a 30-year monitoring

**Abstract.** As a result of long-term (1987–2017) clinical follow-up of the health status of 3,190 military servicemen who liquidated the consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident, it was established that during the analyzed period, malignant neoplasm's were registered in 396 (1,8%) of the examined contingent, 199 people among them died. The average annual incidence rate was 10.3 ‰. A contribution of malignant oncopathology to the overall morbidity structure did not exceed 3% (IX ranked according to the ICD-10 classification), while the share of diseases resulting in mortal outcome was 28% (II ranked place). In the structure of nosological forms of tumours, newborns of the organs of the genitourinary system (predominantly the prostate gland) – more than 40%, among the dead – tumours of the digestive and respiratory organs – 50% prevailed among those who survived by the end of 2016. 90% were solid tumours, 10% – oncopathology of the hemopoietic system. There was no correlation between the amount of absorbed dose and the lifespan of cancer patients. The most significant risk factors for this indicator were the age of the liquidators at the time of arrival in the accident zone (less than 40 years) and the duration of the emergency rescue operation (more than 70 days). It is shown that the average multi-year level of cancer incidence, its structure, the probability of death from malignant neoplasm's and the life expectancy of liquidators with tumour pathology does not significantly differ from similar indicators of similar age groups of the male population of the Russian Federation. The data obtained indicate that low-power radiation in doses of 20 cSv and below does not adversely affect the dynamics of cancer incidence of liquidators compared to the non-irradiated population of Russia.

**Key words:** Chernobyl nuclear power plant, military servicemen participated in cleaning, malignant neoplasm's, solid tumours, mortality, morbidity, risk factors, radiation dose, consequences of the Chernobyl accident.

Контактный телефон: 8 (812) 542-13-08; e-mail: vmeda-nio@mil.ru



О.Н. Петрова<sup>1</sup>, Л.А. Карасаева<sup>1</sup>,  
А.А. Нурова<sup>1</sup>, О.И. Бычкова<sup>2</sup>

## Нормативное правовое обеспечение организации и деятельности военно-врачебной экспертизы

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены основные нормативные правовые документы, регламентирующие организацию и деятельность военно-врачебной экспертизы в Российской Федерации. Описана структура учреждений в системе военно-врачебной экспертизы с головным учреждением – «Главным центром военно-врачебной экспертизы» – и его обособленными подразделениями (филиалами и отделами филиалов) в военных округах. Анализ федеральных законов и подзаконных актов позволил сформулировать организационно-правовые основы воинской обязанности и военной службы, а также базовые требования к состоянию здоровья граждан, подлежащих призыву на военную службу, поступающих в военные образовательные организации высшего образования, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных сил Российской Федерации. Отмечено, что в существующей нормативной базе определен перечень категорий граждан, подлежащих медицинскому освидетельствованию; перечень врачей-специалистов, проводящих освидетельствование; установлена роль врача, руководящего работой по медицинскому освидетельствованию, формирующему заключение о категории годности гражданина к военной службе по результатам медицинского освидетельствования врачами-специалистами; установлены категории годности, по которым дается заключение; предусмотрена возможность направления граждан на медицинское обследование в медицинскую организацию в случае невозможности вынесения медицинского заключения о годности к военной службе. В разделах «Положения о военно-врачебной экспертизе» отражена организация и методология медицинского освидетельствования в соответствии с категориями годности к военной службе и прописан поэтапный алгоритм действий по обеспечению качественной военно-врачебной экспертизы.

**Ключевые слова:** граждане Российской Федерации, военно-врачебная экспертиза, прохождение военной службы, медицинское освидетельствование, категории годности, нормативное правовое обеспечение, Федеральные законы, приказы.

**Введение.** Согласно ст. 58. Федерального закона (ФЗ) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323 [1] в России проводятся следующие виды медицинских экспертиз: 1) экспертиза временной нетрудоспособности, 2) медико-социальная экспертиза, 3) военно-врачебная экспертиза, 4) судебно-медицинская и судебно-психиатрическая экспертизы, 5) экспертиза профессиональной пригодности и экспертиза связи заболевания с профессией, 6) экспертиза качества медицинской помощи. Таким образом, военно-врачебная экспертиза (ВВЭ) является, с одной стороны, одним из видов медицинской экспертизы, с другой – видом медицинской деятельности, направленной на оптимальное комплектование Вооруженных сил Российской Федерации (РФ).

**Цель исследования.** Изучить и провести анализ нормативных правовых актов, раскрывающих методологию, организацию и методику осуществления военно-врачебной экспертизы.

**Материалы и методы.** Материалами исследования явились положения основных федеральных законов Российской Федерации, распоряжения Правительства Российской Федерации, приказы министра обороны Российской Федерации, раскрыва-

ющие содержание и организацию военно-врачебной экспертизы. Метод исследования: контент-анализ законодательной базы.

**Результаты и их обсуждение.** В ст. 59 Конституции РФ провозглашено, что защита Отечества является долгом и обязанностью гражданина РФ, соответственно, вопросы нормативного обеспечения и организации мер с целью реализации прав граждан на прохождение военной службы актуальны и значимы в настоящее время как никогда.

Организационно-правовое регулирование ВВЭ установлено ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1]. В положениях ст. 61 данного ФЗ раскрыты основные цели ВВЭ: 1) определение годности к военной службе (приравненной к ней службе), обучению (службе) по конкретным военно-учетным специальностям (специальностям в соответствии с занимаемой должностью); 2) установление причинной связи увечий (ранений, травм, контузий), заболеваний у военнослужащих (приравненных к ним лиц, граждан, призванных на военные сборы) и граждан, уволенных с военной службы (приравненной к ней службы, военных сборов), с прохождением военной службы (приравненной к ней службы).

Для реализации этих целей по распоряжению Правительства РФ № 1163-р создано Федеральное

государственное казенное учреждение «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Министерства обороны РФ [2]. Создание Главного центра (ГЦ) как отдельного учреждения, подведомственного Министерству обороны с непосредственным подчинением Главному военно-медицинскому управлению, позволило обеспечить независимость его деятельности при проведении ВВЭ, исключив факторы внешнего воздействия организационно-управленческого характера со стороны органов военного управления округов (флотов).

С целью сохранения исторически сложившегося организационного многоуровневого построения органов ВВЭ в системе медицинской службы Вооруженных сил, в структуре ГЦ предусмотрена организация обособленных подразделений (филиалов и отделов филиалов) в военных округах, в том числе в границах:

- Западного военного округа – филиала № 1 (Москва) с отделами в Санкт-Петербурге, Североморске, Калининграде;
- Южного военного округа – филиала № 2 (Ростов-на-Дону) с отделом в Севастополе;
- Центрального военного округа – филиала № 3 (Екатеринбург) с отделами в Самаре, Новосибирске;
- Восточного военного округа – филиала № 4 (Хабаровск) с отделами в Чите, Владивостоке, Петропавловске-Камчатском.

С начала 90-х годов прошлого века начался многоэтапный процесс формирования нормативной правовой базы, регламентирующей комплектование и деятельность обособленных подразделений ГЦ.

Основы нормативного регулирования воинской обязанности и военной службы установлены ФЗ № 53 «О воинской обязанности и военной службе» [3]. Определено, что воинская обязанность граждан РФ предусматривает воинский учет; обязательную подготовку к военной службе; призыв на военную службу; прохождение военной службы по призыву (прохождение военной службы гражданами осуществляется по призыву (в рамках исполнения воинской обязанности) и в добровольном порядке (по контракту), а также определено, что в соответствии с Конституцией РФ граждане имеют право на замену военной службы альтернативной гражданской службой; пребывание в запасе; призыв на военные сборы и прохождение военных сборов в период пребывания в запасе. Освобождение граждан от исполнения воинской обязанности происходит только по основаниям, предусмотренным данным федеральным законом. Освобождаются от призыва по состоянию здоровья граждане, признанные:

- «В» – ограниченно годен к военной службе (зачисляются в запас);
- «Д» – не годен к военной службе (исключаются с воинского учета);
- «Г» – временно не годен к военной службе (предоставляется отсрочка от призыва до 12 месяцев).

Подлежат призыву на военную службу и имеют право поступать на военную службу по контракту граждане, признанные:

«А» – годен к военной службе;

«Б» – годен к военной службе с незначительными ограничениями.

В ст. 5.1. «Медицинское освидетельствование и медицинское обследование граждан в связи с исполнением воинской обязанности, поступлением на военную службу по контракту или поступлением в мобилизационный людской резерв» ФЗ № 53 определен перечень категорий граждан, подлежащих медицинскому освидетельствованию; перечень врачей-специалистов, проводящих освидетельствование; установлена роль врача, руководящего работой по медицинскому освидетельствованию, формирующему заключение о категории годности гражданина к военной службе по результатам медицинского освидетельствования врачами-специалистами; установлены категории годности, по которым дается заключение; предусмотрена возможность направления граждан на медицинское обследование в медицинскую организацию в случае невозможности вынесения медицинского заключения о годности к военной службе.

Согласно положениям ст. 11 ФЗ № 53 обязательная подготовка гражданина к военной службе предусматривает медицинское освидетельствование, медицинское обследование и проведение лечебно-оздоровительных мероприятий. В соответствии с этим разработана система медицинского обеспечения подготовки граждан РФ к военной службе, которая включает в себя не только мероприятия, проводимые в период работы комиссий при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу, но и мероприятия, проводимые во внекомиссионный период: 1 этап – до первоначальной постановки граждан на воинский учет; 2 этап – в период медицинского освидетельствования, обследования (лечения) при первоначальной постановке граждан на воинский учет и проведения лечебно-оздоровительных мероприятий среди поставленных на воинский учет; 3 этап: а) в период медицинского освидетельствования, обследования (лечения) при призыве граждан на военную службу и проведения лечебно-оздоровительных мероприятий среди получивших отсрочки от призыва на военную службу по состоянию здоровья, а также контрольное медицинское освидетельствование граждан, получивших освобождение или отсрочку от призыва на военную службу по состоянию здоровья, и граждан, заявивших о несогласии с заключением о категории годности к военной службе по результатам медицинского освидетельствования; б) перед направлением в войска – проведение медицинского осмотра.

Также были приняты ФЗ «Об обороне» [4], «О статусе военнослужащих» [5] и другие нормативные акты, в которых нашли отражение и вопросы ВВЭ.

Принципы медицинского обеспечения призыва реализованы в совместном приказе Минобороны России и Минздрава России «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе» № 240/168 [6]. Для оптимальной организации системы меди-

цинского обеспечения подготовки граждан РФ к военной службе в приказе содержится: 1) инструкция о порядке медицинского обеспечения граждан РФ до их первоначальной постановки на воинский учет (с приложением № 1), 2) инструкция о порядке проведения медицинского освидетельствования, обследования (лечения) граждан Российской Федерации при первоначальной постановке на воинский учет и проведении лечебно-оздоровительных мероприятий среди граждан, поставленных на воинский учет (с приложением № 2), 3) инструкция о порядке проведения медицинского освидетельствования, обследования (лечения) граждан РФ при призыве на военную службу и проведении лечебно-оздоровительных мероприятий среди граждан РФ, получивших отсрочки от призыва на военную службу по состоянию здоровья (с приложением № 3).

Технология обеспечения медицинской помощью юношей до их первоначальной постановки на воинский учет содержит многоуровневый алгоритм с ранним выявлением функциональных нарушений, заболеваний, отклонений в физическом и психическом развитии юношей, а также факторов медико-социального риска (условий учебы, труда, быта и т. д.) возникновения заболеваний, разработкой и осуществлением профилактической работы с юношами в образовательных организациях и по месту жительства, с динамическим врачебным наблюдением за юношами, имеющими отклонения в состоянии здоровья, проведением нуждающимся лечебно-оздоровительных мероприятий; систематическим анализом состояния здоровья и физического развития, разработкой и осуществлением мероприятий по совершенствованию медицинского обеспечения.

В последующем изменились подходы к распределению полномочий по определению состояния здоровья граждан, исполняющих воинскую обязанность, между Правительством РФ и федеральными органами исполнительной власти, в которых граждане проходят военную или приравненную к ней службу. Так, базовые требования к состоянию здоровья граждан, подлежащих призыву на военную службу, поступающих в военные образовательные организации высшего образования, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных сил РФ (в том числе поступающих в мобилизационный людской резерв), устанавливаются на основе «Положения о военно-врачебной экспертизе» [7], утвержденном Правительством РФ, и содержатся в статьях расписания болезней. В части содержания и структуры ВВЭ следует отметить, что нормы организации и проведения ВВЭ разработаны на следующих уровнях: цели ВВЭ; правомочность проведения ВВЭ военно-врачебными комиссиями (ВВК) в федеральных органах исполнительной власти; категории освидетельствуемых граждан; порядок обжалования заключений ВВК; порядок определения причинной связи увечий, заболеваний с военной службой (прохождением военных сборов).

Пунктом 4 «Положения о военно-врачебной экспертизе» уточнено, что прежде всего «военно-врачебная экспертиза предусматривает проведение обследования и освидетельствования». Определено, что «при обследовании проводится комплекс диагностических мероприятий, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб гражданина, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, морфологических и иных исследований, предшествующих освидетельствованию в целях, указанных в пункте 1 «Положения о военно-врачебной экспертизе». При освидетельствовании проводятся изучение и оценка состояния здоровья и физического развития граждан на момент проведения экспертизы в целях определения их годности к военной службе с учетом результатов ранее проведенного обследования и с вынесением письменного заключения. Важным является то, что в «Положении о военно-врачебной экспертизе» дана не только характеристика понятия «военно-врачебной экспертизы», ее составляющих, но и последовательности событий в целях четкого урегулирования множества взаимосвязей с нормативными правовыми актами, касающимися вопросов организации исполнения гражданами воинской обязанности, определения источников финансирования обследования и освидетельствования граждан и т. д. Расписание болезней (приложение к Положению о ВВЭ) составлено так, чтобы минимизировать возможный риск нанесения ущерба состоянию здоровья гражданина при исполнении им обязанностей военной службы.

В «Положении о военно-врачебной экспертизе» установлены следующие медицинские подходы для распределения освидетельствуемых по установленным ФЗ № 53 «О воинской обязанности и военной службе» [3] категориям годности к военной службе. Например, категория «А» – годен к военной службе. Этой категории годности к военной службе соответствуют граждане, у которых заболевания отсутствуют или имеются отдельные хронические заболевания или физические недостатки, при отсутствии их обострений в течение нескольких лет, без нарушения или с незначительным нарушением функции органов и систем, способные исполнять обязанности военной службы без ущерба для здоровья. В отношении указанной категории граждан заключение о категории годности (или негодности) к военной службе в отдельных видах и родах войск и по некоторым военно-учетным специальностям выносится в соответствии с расписанием болезней и таблицей дополнительных требований. Категория «Б» – годен к военной службе с незначительными ограничениями. Этой категории годности к военной службе соответствуют граждане, у которых имеются хронические заболевания или физические недостатки с редкими (не более 1 раза в год) обострениями или с незначительными нарушениями функций органов и систем, не ограничивающими способность исполнять обязанности военной службы, но не годные к военной

службе в соответствии с расписанием болезней и таблицей дополнительных требований в Воздушно-десантных войсках, морской пехоте, плавсоставе, спецсооружениях и по отдельным военно-учетным специальностям, если иное не оговорено расписанием болезней и таблицей дополнительных требований. Категория «В» – ограниченно годен к военной службе. Этой категории годности к военной службе соответствуют граждане, имеющие устойчивое состояние нарушения жизнедеятельности вследствие болезни или увечья, ограничивающее способность исполнять обязанности военной службы без ущерба для здоровья. При этом в отдельных случаях при сохраненной фактической способности исполнять обязанности военной службы, соответствующих условиях и хорошей адаптации к ним в отношении военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, ВВК может быть вынесено заключение о годности к военной службе с незначительными ограничениями, в тех случаях, когда расписанием болезней предусмотрена индивидуальная оценка категории годности. Категория «Г» – временно не годен к военной службе. Этой категории годности к военной службе соответствуют граждане, которые утратили способность исполнять обязанности военной службы в течение ограниченного промежутка времени вследствие заболевания или увечья с нарушением функций органов и систем обратимого характера. Если при освидетельствовании ВВК военнослужащий соответствует указанной категории годности к военной службе, выносится заключение о нуждаемости в отпуске по болезни или освобождении от исполнения обязанностей военной службы. При призыве на военную службу выносится заключение о временной негодности гражданина к военной службе на срок до 12 месяцев. Категория «Д» – не годен к военной службе. Этой категории годности к военной службе соответствуют граждане, у которых нарушения жизнедеятельности вследствие болезни или увечья привели к стойкой утрате способности исполнять обязанности военной службы.

Таким образом, понятие «годен к военной службе» не является синонимом полного здоровья, а наличие некоторых заболеваний и физических недостатков не является препятствием гражданам для призыва или поступления на военную службу по контракту, а военнослужащим – для прохождения военной службы. Несомненно, категория годности освидетельствуемого к военной службе находится в прямой зависимости не столько от нозологической формы заболевания, сколько от функциональной способности организма адаптироваться к конкретным условиям военной службы. Поэтому перед врачом, привлекаемым к медицинскому освидетельствованию граждан, при определении категории годности к военной службе стоит задача правильно оценить результаты медицинского обследования и лечения больного с точки зрения врачебно-экспертного исхода заболевания, то есть когда независимо от продолжения лечения у освидетельствуемого четко определяется прогноз

в отношении военной службы и ему в соответствии с расписанием болезней может быть определена категория годности к военной службе. При этом экспертный подход должен быть дифференцированным, строго индивидуальным с учетом прежде всего функциональной способности организма адаптироваться к условиям военной службы.

Дополнительные требования к состоянию здоровья граждан, подлежащих призыву на военную службу, и военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных сил РФ (в том числе поступающих в мобилизационный людской резерв), учитывающие специфику военной службы в виде, роде войск Вооруженных сил, по отдельным военно-учетным специальностям, устанавливаются также через «Положение о военно-врачебной экспертизе» и содержатся в приложении к Положению.

В рамках полномочий, предоставленных федеральным органам исполнительной власти частью 3 ст. 61 ФЗ № 323, дополнительные требования к состоянию здоровья граждан, поступающих на военную службу по контракту, в военные образовательные организации высшего образования, военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, установлены приказом министра обороны РФ от 2014 г. № 770 (Требования к состоянию здоровья отдельных категорий граждан (приложение №1 к приказу) [7].

В рамках изменений, внесенных в 2010 г. в статью 5.1. ФЗ «О воинской обязанности и военной службе» в «Положение о военно-врачебной экспертизе» введена норма, определяющая возможность проведения заочного медицинского освидетельствования граждан при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу в случаях, если они являются детьми-инвалидами, инвалидами I группы или имеют иную группу инвалидности без указания срока пересвидетельствования. В данных случаях медицинское освидетельствование проводится заочно с согласия граждан или с согласия их законных представителей на основании медицинских карт амбулаторного больного и копий актов медико-социальной экспертизы гражданина, заверенных подписью руководителя и печатью соответствующего бюро медико-социальной экспертизы.

Методикой осуществления ВВЭ установлено, что в случае невозможности вынесения медицинского заключения о годности гражданина к военной службе по состоянию здоровья в ходе освидетельствования гражданин на основании решения призывной комиссии или начальника отдела военного комиссариата, принятого по заключению врачей-специалистов, направляется в медицинскую организацию государственной или муниципальной систем здравоохранения на обследование в амбулаторных или стационарных условиях для уточнения диагноза заболевания.

**Заключение.** Показано, что действующие нормативные и правовые документы, обеспечивающие

организацию и деятельность ВВЭ, направлены как на определение годности граждан к военной службе, так и на установление причинной связи увечий (ранений, травм, контузий) и заболеваний с прохождением военной службы.

#### Литература

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ // Росс. газета. – 2011. – № 263. – 23 нояб.
2. О создании федерального государственного казенного учреждения «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Министерства обороны Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 03.07.2012 г. № 1163-р // Собрание законодательства РФ. – 2012. – № 28, ст. 3950. – С. 8688–8689.
3. О воинской обязанности и военной службе. Федеральный закон от 28.03.1998 г. № 53-ФЗ // Росс. газета. – 1998. – № 63-64. – 2 апр.
4. Об обороне. Федеральный закон от 31.05.1996 г. № 61-ФЗ // Росс. газета. – 1996. – № 106. – 06 июн. (в ред. от 03.08.2018 г.).
5. О статусе военнослужащих. Федеральный закон от 27.05.1998 г. № 76-ФЗ // Росс. газета. – 1998. – № 104. – 2 июн.
6. Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе. Приказ министра обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.05.2001 г. № 240/168 // Росс. газета. – 2001. – 24 мая.
7. О мерах по реализации в Вооруженных Силах Российской Федерации правовых актов по вопросам проведения военно-врачебной экспертизы. Приказ министра обороны Российской Федерации от 20.10.2014 г. № 770 // Росс. газета. – 2015. – № 24/1 (спец. выпуск).
8. Положение о военно-врачебной экспертизе. Постановление Правительства Российской Федерации от 04.07.2013 г. № 565 // Собрание законодательства РФ. – 2013. – № 28, ст. 3831. – С. 7486–7596.

O.N. Petrova, L.A. Karasaeva, A.A. Nurova, O.I. Bychkova

#### Normative legal support of the organization and activity of military medical examination

**Abstract.** *The main regulatory legal documents regulating the organization and activity of military-medical expertise in the Russian Federation are presented. The structure of institutions in the system of military-medical examination with the main institution «Main Center for Military-Medical Examination» and its separate subdivisions (branches and departments of branches) in military districts is described. Analysis of Federal laws and regulations allowed to formulate the organizational and legal basis of military duty and military service, as well as the basic requirements for the health of citizens to be called up for military service, entering military educational organizations of higher education, military personnel, citizens of the Armed Forces of the Russian Federation. It is noted that in the existing regulatory framework a list of categories of citizens subject to medical examination is defined; list of medical specialists conducting the examination; established the role of the doctor in charge of the medical examination, which forms the conclusion of the category of citizenship for military service according to the results of medical examination by specialists; established categories of validity for which an opinion is given; It provides for the possibility of sending citizens for medical examination to a medical organization in the event that it is impossible to issue a medical opinion on fitness for military service. The sections of the «Provisions on military medical expertise» reflect the organization and methodology of medical examination in accordance with the categories of fitness for military service and spell out a phased algorithm of actions to ensure high-quality military medical expertise.*

**Key words:** *citizens of the Russian Federation, military medical examination, military service, medical examination, categories of validity, regulatory legal support, Federal laws, orders.*

Контактный телефон: 8-905-206-91-17; e-mail: ludkaras@yandex.ru

А.П. Чуприна<sup>2</sup>, В.В. Хоминец<sup>1</sup>, И.Ф. Савченко<sup>1</sup>,  
Л.К. Брижань<sup>2</sup>, А.Л. Кудяшев<sup>1</sup>, А.О. Федотов<sup>1</sup>

## Совершенствование организации оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» в военных округах и на Северном флоте

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

**Резюме.** Обосновывается внедрение мероприятий по совершенствованию организации оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» военнослужащим, гражданам, уволенным с военной службы, членам их семей и лицам гражданского персонала Вооруженных сил Российской Федерации в военных округах и на Северном флоте. Анализируется структура основных классов заболеваний опорно-двигательного аппарата, по поводу которых указанный контингент поступал в военно-медицинские организации за период с 2012 по 2017 г. Общее количество пролечившихся пациентов всех льготных контингентов за 6 лет возросло на 7%, а военнослужащих – на 5,4%. Удельный вес травм пациентов травматолого-ортопедического профиля, лечившихся стационарно, снизился. В структуре травм опорно-двигательного аппарата наиболее часто встречаются травмы голени и коленного сустава. В структуре хирургических вмешательств доля травматологических и ортопедических операций в Вооруженных силах Российской Федерации ежегодно составляет около 55–58%. Изучен порядок оказания специализированной травматолого-ортопедической помощи этой категории пациентов в военных округах и на Северном флоте. В Западном и Центральном военных округах сложились условия, при которых в первом специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» военнослужащим оказывается преимущественно в клинике военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в то время как в Центральном военном округе аналогичная помощь профильным пострадавшим оказывается в основном в травматологических отделениях военно-медицинских организаций окружного подчинения. Разработан комплекс организационных и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на оптимизацию организации медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» гражданам, пользующимся правом на ее получение в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации.

**Ключевые слова:** военно-медицинская организация, военные округа, Северный флот, медицинская помощь, опорно-двигательный аппарат, травматология и ортопедия, Центр травматологии и ортопедии, потоки «движения пациентов травматолого-ортопедического профиля».

**Введение.** В настоящее время руководством Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) особое внимание уделяется обеспечению доступности высокотехнологичной медицинской помощи в военно-медицинских организациях (ВМО) [2–4]. Исходя из этого актуальность совершенствования организации оказания специализированной травматолого-ортопедической помощи в окружном звене медицинской службы не вызывает сомнений [1, 6].

Эффективность модернизации травматологической службы Вооруженных сил (ВС) РФ зависит не только от уровня достижений медицинской науки и основ законодательства, но и от руководителей, принимающих организационные решения, материально-технических ресурсов и кадрового состава [7].

Медицинское обеспечение войск (сил) военных округов и Северного флота (ВО и СФ) осуществляется по территориальному принципу и проводится в его границах. Основными составляющими элементами территориальной системы медицинского обеспечения (ТСМО) ВО и СФ являются направления и зоны ответственности. В территориальной системе меди-

цинского обеспечения ВО и СФ специализированная медицинская помощь военнослужащим, гражданам, уволенным с военной службы, членам их семей и лицам гражданского персонала ВС РФ, страдающим заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата (ОДА), оказывается в ВМО трех уровней в зависимости от их лечебно-диагностических возможностей.

Первый уровень – хирургические отделения медицинских отрядов (специального назначения) и военных (морских) госпиталей, обеспечивающие отдельные военные гарнизоны коечной емкостью до 299 коек.

Второй уровень – травматологические отделения военных (морских) госпиталей коечной емкостью от 300 до 599 коек.

Третий (высший) уровень – травматологические отделения военных (морских) клинических госпиталей (В(М)КГ) ВО и СФ на 600 коек и более, а также центры и отделения ВМО центрального подчинения.

Согласно материалам совещания (сбора) главных травматологов военных округов и флотов ВС РФ,

проведенного 17 февраля 2018 г. в Санкт-Петербурге в рамках третьего Всероссийского конгресса с международным участием «Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организациях и технологиях», имеются объективные трудности, возникающие у специалистов, в организации оказания специализированной медицинской помощи военнослужащим, гражданам, уволенным с военной службы, членам их семей и лицам гражданского персонала ВС РФ с переломами костей конечностей и их последствиями, а также с заболеваниями ОДА, что требует дальнейшего совершенствования организации оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» в ВС РФ [5].

**Цель исследования.** Обосновать и реализовать мероприятия по совершенствованию организации специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» военнослужащим, гражданам, уволенным с военной службы, членам их семей и лицам гражданского персонала в ВО и на СФ.

**Материалы и методы.** Исследование выполнялось в три этапа. На первом этапе проведен анализ структуры основных классов заболеваний ОДА, по поводу которых военнослужащие, граждане, уволенные с военной службы, члены их семей и лица гражданского персонала ВС РФ поступали в ВМО ВО и СФ за период с 2012 по 2017 гг. Второй этап заключался в изучении организации оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» для этой категории пациентов. Третий этап был посвящен разработке комплекса организационных и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на совершенствование оказания специализированной травматолого-ортопедической помощи указанной категории в ТСМО ВО и СФ.

Специализированные травматологические отделения третьего уровня, кроме ВМО центрального подчинения, функционируют в В(М)КГ Западного (ЗВО), Южного (ЮВО), Центрального (ЦВО), Восточного (ВВО) военных округов, а также Северного флота. Также изучено оказание специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» в ВМО центрального подчинения.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что среднее число занятых коек в этих ВМО превышает 80% фактической коечной мощности (за исключением Центрального военного клинического госпиталя (ЦВКГ) им. П.В. Мандрыки – 65,1%). При этом использование плановой коечной мощности клиники военной травматологии и ортопедии (ВТО) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) составляет 114,8%.

Использование же плановой коечной мощности травматологическими отделениями В(М)КГ ЦВО, ВВО и СФ также превышает 70%. Данный показатель в травматологических отделениях ЮВО и ЗВО составляет 66,7% и 54,6% соответственно. Пред-

ставленное соотношение использования плановой коечной мощности клиники ВТО ВМА (114,8%) и травматологических отделений ЗВО (54,6%) обусловлено тем, что травматологическое отделение 442-го ВКГ, обеспечивающего Северо-Западное направление ТСМО ЗВО, не разворачивалось в течение последних 7 лет, а оказание специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» прикрепленному контингенту на этом направлении ТСМО осуществляется в клинике ВТО ВМА.

Среди травматологических отделений ВМО центрального подчинения наибольшая хирургическая активность (70%) имеет место в клинике ВТО ВМА. Среди травматологических отделений ВМО окружного подчинения наибольшая хирургическая активность отмечается в ЮВО и на СФ (74,8 и 63,7% соответственно), а наименьшая – в ЗВО (39,8%).

Травматологическая служба ВС РФ в 2017 г. имела по штатному расписанию 224 должности военных и гражданских травматологов-ортопедов, в том числе – 102 военных и 122 лиц гражданского персонала ВС РФ. В настоящее время из числа штатных военных должностей занято 89,2%, вакантны 10,8% должностей.

Анализ многолетней динамики (2012–2017 гг.) пациентов травматолого-ортопедического профиля, лечившихся стационарно в ВМО (с определенным исходом), позволили выявить следующие закономерности:

1. Общее количество пролечившихся пациентов всех льготных контингентов за 6 лет возросло на 7%, а военнослужащих – на 5,4%.

2. Среди пролечившихся военнослужащих-мужчин выявлено две противоположные тенденции: рост числа солдат и сержантов (матросов, старшин), проходящих военную службу по контракту, на 10% и снижение этого же показателя у солдат и сержантов (матросов, старшин), проходящих военную службу по призыву, на 3,6%. Это положение связано с ежегодным увеличением количества военнослужащих по контракту и формированием профессиональной армии.

3. Показатели у офицеров (прапорщиков, мичманов), военнослужащих-женщин характеризуются устойчивой стабильностью, годовые колебания минимальные.

4. Рост числа пациентов из категории «прочих» объясняется увеличением количества лечившихся в ВМО МО РФ граждан по системам добровольного и обязательного медицинского страхования, а также по индивидуальным договорам (табл. 1).

Выявлено, что удельный вес травм пациентов травматолого-ортопедического профиля за те же годы, лечившихся стационарно, снизился (табл. 2).

Среди причин травматизма преобладали личная неосторожность, нарушение правил дорожного движения и техники безопасности, а среди обстоятельств – травмы, полученные военнослужащими на занятиях по боевой и физической подготовке и во внеслужебное время. В целом травматизм в ВС РФ на 1–3‰ выше, чем в среднем по РФ.

Таблица 1

**Структура пациентов травматолого-ортопедического профиля, лечившихся стационарно в ВМО МО РФ, %**

Показатель	Год					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Военнослужащие по призыву	31,7	27,4	29,6	29,6	26,5	28,1
Военнослужащие по контракту (все)	31,8	27,3	31,0	36,1	40,9	40,8
Военнослужащие по контракту (офицеры и прапорщики, кроме женщин)	20,3	17,6	18,4	20,0	20,7	19,7
Военнослужащие по контракту (солдаты и сержанты (матросы, старшины), кроме женщин)	7,9	6,8	9,9	13,2	17,4	17,9
Военнослужащие по контракту (женщины)	3,5	2,9	2,7	2,9	2,7	3,2
Прочие контингенты (офицеры, прапорщики запаса (в отставке), члены их семей и семей военнослужащих, гражданский персонал ВС РФ и др.)	36,5	37,3	37,6	38,4	38,6	38,1

**Примечание:** за 100% принято общее количество пациентов травматолого-ортопедического профиля в 2012 г., лечившихся с определившимся исходом.

Таблица 2

**Соотношение классов заболеваний пациентов травматолого-ортопедического профиля, лечившихся стационарно, %**

Класс заболеваний	Год					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	55,7	59,1	59,8	60,9	61,9	61,7
Травмы и их последствия	44,3	40,9	40,2	39,1	38,1	38,3

Травмы военнослужащих по локализации распределяются следующим образом: травмы головы – 9%, позвоночника – 4%, живота – 12%, груди – 4,5%, плечевого пояса и плеча – 4%, предплечья и локтевого сустава – 5,5%, запястья и кисти – 15%, бедра и тазобедренного сустава – 4%, голени и коленного сустава – 27%, стопы и голеностопного сустава – 13%, множественные и сочетанные травмы – до 2%. Переломы костей конечностей достигают 28% от всех повреждений ОДА.

Таким образом, в структуре травм ОДА наиболее часто встречаются травмы голени и коленного сустава. Последние включают повреждения менисков, боковых и крестообразных связок, хряща, а также внутрисуставные переломы. Для лечения пациентов с указанной патологией требуется выполнение современных эндовидеохирургических, в том числе

высокотехнологичных оперативных вмешательств с длительным сроком медицинской реабилитации. Показатель госпитализации военнослужащих по призыву по поводу травм составляет 8,4–11,4‰, а военнослужащих по контракту – 7,3–11,5‰.

Количество травматологических операций в ВМО МО РФ за исследуемый период выросло на 10,7% (рис. 1).

В то же время количество ортопедических операций в ВМО МО РФ увеличилось в три раза (рис. 2).

Несмотря на рост количества ортопедических операций в ВМО МО РФ, их отношение к травматологическим пока не превышает 8% (рис. 3).

В структуре хирургических вмешательств доля травматологических и ортопедических операций в ВС РФ ежегодно составляет около 55–58%.

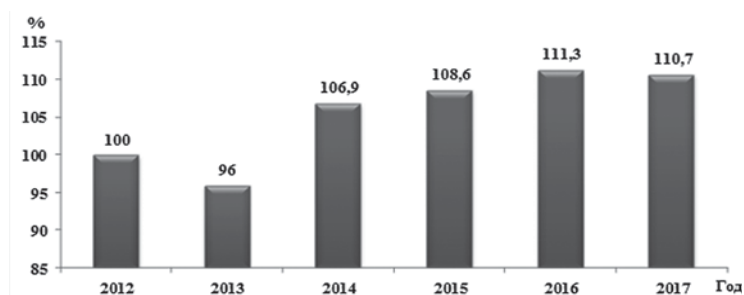


Рис. 1. Динамика травматологических операций в ВС РФ с 2012 по 2017 г. За 100% принято количество выполненных травматологических операций в 2012 г.



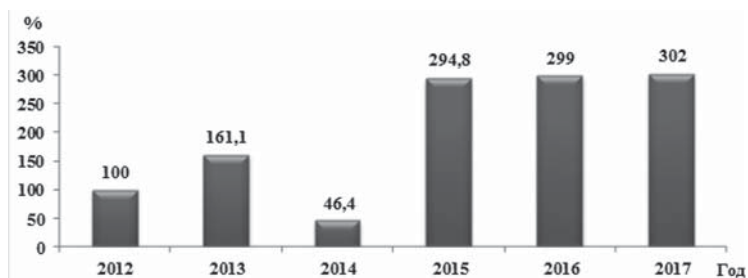


Рис. 2. Динамика ортопедических операций в ВС РФ с 2012 по 2017 г. За 100% принято количество выполненных ортопедических операций в 2012 г.

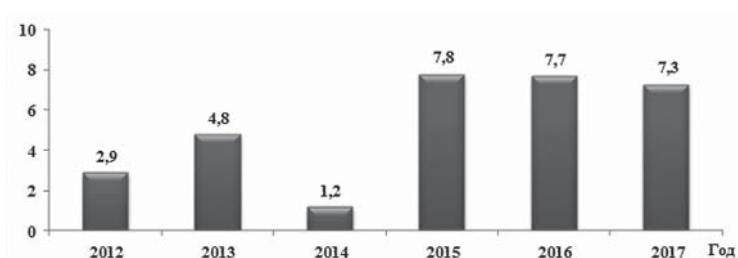


Рис. 3. Соотношение количества ортопедических операций к травматологическим в ВС РФ с 2012 по 2017 г.

Таким образом, представленные данные не только свидетельствуют о необходимости продолжения работы командного состава ВС РФ всех уровней, направленной на дальнейшее снижение военного травматизма, но и ставят перед военными травматологами-ортопедами задачи по дальнейшему повышению эффективности и качества оказания медицинской помощи военнослужащим, пенсионерам МО РФ, членам их семей и лицам гражданского персонала ВС РФ по профилю «травматология и ортопедия».

Совершенствование системы организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» гражданам, пользующимся правом на ее получение в ВМО МО РФ, основано на внедрении достижений мировой медицинской науки и современных медицинских техноло-

гий. В соответствии с прогрессивными тенденциями развития хирургии ОДА в ВМА, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневого на протяжении многих лет функционируют центры травматологии и ортопедии, включающие специализированные отделения по основным направлениям специальности. Они доказали свою эффективность и позволяют внедрять в клиническую практику все современные технологии лечения пациентов с патологией костно-мышечной системы (эндопротезирование и артроскопическая хирургия крупных суставов, стабилизация позвоночника, микрохирургические пересадки комплексов тканей, современный стабильно-функциональный и последовательный остеосинтез (рис. 4, 5) и многое другое).

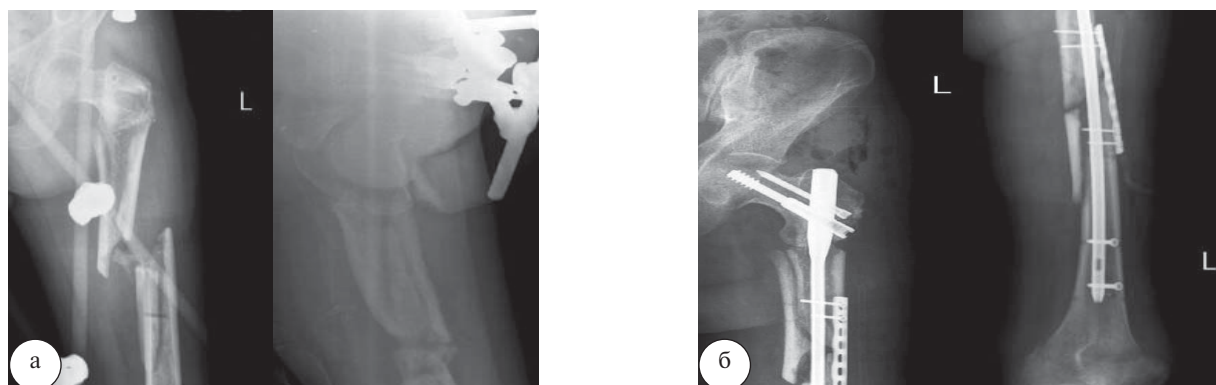


Рис. 4. Рентгенограммы левой бедренной кости пациента М.: а – неправильно срастающийся фрагментарный перелом верхней трети левой бедренной кости, фиксированный стержневым аппаратом внешней фиксации; б – после операции – остеосинтеза интрамедулярным гвоздем с блокированием и аугментацией пластиной

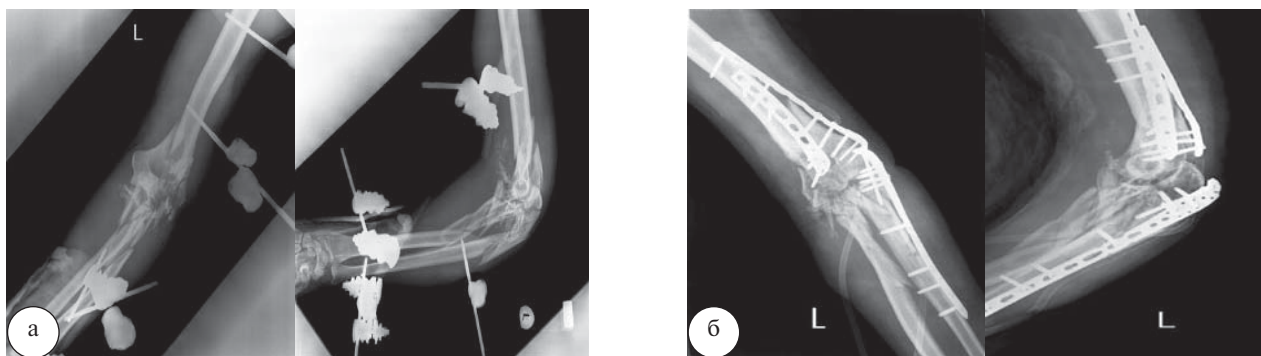


Рис. 5. Рентгенограммы левого плеча и предплечья пациента Р: а – огнестрельный внутрисуставной многооскольчатый перелом дистального метаэпифиза плечевой кости, проксимального метаэпифиза костей предплечья, фиксированный стержневым аппаратом внешней фиксации; б – после операции – последовательного остеосинтеза плечевой кости двумя пластинами, локтевой кости – пластиной

Льготный контингент МО РФ, особенно члены семей военнослужащих и граждан, уволенных с военной службы, иногда получают лечение в специализированных отделениях медицинских организаций Министерства здравоохранения (МЗ) РФ. Это связано с необходимостью оказания им высокотехнологичной медицинской помощи, которую ВМО окружного подчинения не могут обеспечить в полном объеме, а поступление таких пациентов в ВМО центрального подчинения затруднено в связи с их удаленностью.

Внутрисуставная патология, развившаяся как после травм, так и в результате дегенеративно-дистрофических изменений в суставах, у военнослужащих, граждан, уволенных с военной службы, членов их семей, составляет более 30% от всех обращений к травматологу-ортопеду. Эти пациенты требуют дорогостоящих методик лечения (артроскопические, артропластические, реконструктивно-восстановительные операции на крупных суставах). Современные травматологические операции выполняются под контролем электронно-оптического преобразователя с использованием конструкций, имеющих анатомический дизайн костей. Для проведения высокотехнологичных методик лечения необходимо приобретение (закупка) новейшего оборудования, ортопедических столов и имплантов, эндопротезов с набором постановочного инструмента для эндопротезирования.

На основании данных ежегодных отчетов главных травматологов военных округов (флотов), главных травматологов ВМО центрального подчинения совокупная потребность в эндопротезировании суставов в ВС РФ составляет около 2500 операций в год: из них 1100 операций первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, 1100 операций первичного эндопротезирования коленного сустава, по 20 операций первичного эндопротезирования плечевого и локтевого суставов, а также пястно-фаланговых суставов; кроме того, по 120 операций ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь по профилю «травматология и ортопедия» оказывается в 35 травматологических отделениях ВМО окружного подчинения.

Установлено, что в ЗВО с 2011 г. полностью не функционирует травматологическое отделение 442-го ВКГ, что обуславливает направление всего потока военнослужащих с патологией ОДА из зоны территориальной ответственности данного ВКГ в клинику ВТО ВМА. Но, кроме организации и оказания медицинской помощи по профилю, в клинике ВТО академии ежедневно проводится и большой объем экспертной работы.

Напротив, в ЦВО в результате реформирования сохранен и продолжает функционировать 354-й ВКГ, который также является ВМО третьего уровня, но имеет окружное подчинение с соответствующей организационно-штатной структурой и медицинским снабжением, значительно уступающим таковым в ВМА. Травматологическое отделение 354-го ВКГ осуществляет прием аналогичного контингента пациентов с патологией ОДА из зоны своей территориальной ответственности.

Таким образом, в ЗВО и ЦВО сложились условия, при которых в ЗВО специализированная медицинская помощь по профилю «травматология и ортопедия» военнослужащим оказывается преимущественно в центре травматологии и ортопедии (клиника ВТО ВМА), в то время как в ЦВО аналогичная помощь профильным пострадавшим оказывается в основном в травматологических отделениях ВМО окружного подчинения, но они уступают ВМА и по оснащению, и по уровню подготовки специалистов, что приводит к необходимости направлять часть пациентов в ВМО центрального подчинения.

Кроме того, в организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» в ТСМО ВО и СФ (по данным ежегодных отчетов главных травматологов ВО и СФ) были выявлены следующие проблемные вопросы.

Во-первых, отсутствие информации в обзорах штатных руководителей травматологической службой ВО и СФ о количестве обращений и госпитализаций военнослужащих с травмами и заболеваниями ОДА в медицинские организации МЗ РФ. Во-вторых, несоответствие данных годовых отчетов, подаваемых руководителями ВМО в Главное военно-медицинское управление МО РФ, с данными отчетов главных травматологов военных округов (флотов). В-третьих, недоукомплектованность травматологами-ортопедами клиники ВТО ВМА, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 3-го ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 442-го ВКГ и 437-го ВГ. В связи с отсутствием специализированных отделений в ВМО окружного подчинения для медицинской реабилитации пациентов после хирургического лечения по поводу травм и заболеваний ОДА прооперированные военнослужащие проходят восстановительное лечение на койках травматологического отделения, что приводит к непрофильному использованию коечной мощности отделения. В-четвертых, во всех ВМО окружного подчинения отсутствует эффективное плановое снабжение расходным медицинским имуществом в достаточном количестве: имплантатами для внутреннего и внешнего остеосинтеза, для пластики связок, для эндопротезирования крупных суставов конечностей.

Анализ оказания травматолого-ортопедической помощи, предоставляемой профильным пациентам в ВМО ВО и СФ, показал, что в рассматриваемом звене системы медицинского обеспечения войск (сил), дислоцирующихся на этой территории, имеются резервы для совершенствования организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия». Так, например, существует практика направления на лечение в ВМО центрального подчинения пациентов с патологией, входящей в компетенцию специалистов В(М)КГ ВО и СФ, в связи с отсутствием достаточного количества имплантатов и расходных материалов в этих ВМО. Вместо своевременного лечения «на месте» такие пациенты направляются за тысячи километров в ВМА или ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, затрачивая значитель-

ные финансовые средства и время. Не решен окончательно вопрос о месте проведения медицинской реабилитации, в которой нуждается каждый пациент указанного профиля.

Для устранения выявленных проблемных моментов предлагается сформировать на базе В(М)КГ центры травматологии и ортопедии по одному в каждом военном округе и на Северном флоте (рис. 6).

Предлагаемый нами центр травматологии и ортопедии должен включать два отделения: травматологическое и ортопедическое по 25 коек каждое с соответствующим штатом. Это предлагается сделать за счет перераспределения врачебного состава ВМО ВО и СФ (передачи двух должностей военных травматологов-ортопедов из военных госпиталей коечной емкостью до 299 коек, которые имеются в штате их хирургических отделений, в центр травматологии и ортопедии).

Под центром ВМО понимается структурное формирование, объединяющее два и более штатных подразделений, предназначенное для организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи группам близких по профилю пациентов в масштабах ТСМО ВО и СФ.

Задачами центра травматологии и ортопедии В(М)КГ будут являться следующие: оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с травмами и заболеваниями ОДА, а также с их последствиями из зоны ответственности; участие в мероприятиях по контролю качества оказания медицинской помощи указанной категории и экспертной работе в ВМО ВО и СФ; проведение консультаций, в том числе телемедицинских, пациентов ВМО ВО и СФ; методическое руководство процессом оказания первичной медико-санитарной помощи профильным контингентам в медицинских подразделениях, медицинских воинских частях; координация деятельности ВМО ВО и СФ в вопросах оказания травматолого-ортопедической помощи нуждающимся в ней, их медицинской эвакуации и сопровождения; участие в подготовке (переподготовке), согласовании и планировании расстановки медицинских кадров по

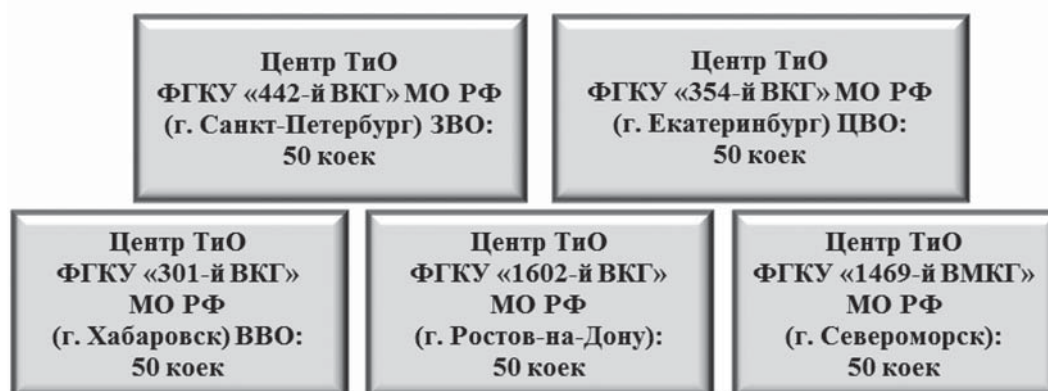


Рис. 6. Предлагаемые центры травматологии и ортопедии (ТиО) в ВО и на СФ

специальности «травматология и ортопедия»; проведение в ВО и на СФ показательных операций, мастер-классов и научно-практических конференций с целью повышения квалификации травматологов-ортопедов ВМО окружного подчинения.

Наличие центра травматологии и ортопедии в ВО и на СФ, представленного травматологическим и ортопедическим отделениями, позволит снизить продолжительность лечения, частоту осложнений, увеличить долю военнослужащих, возвращенных в строй без изменения категории годности к военной службе, и улучшить анатомо-функциональные результаты их лечения.

Для выработки организационных предложений по работе центров травматологии и ортопедии В(М)КГ ВО и СФ нами была изучена динамика «движения пациентов травматолого-ортопедического профиля» по медицинским подразделениям, медицинским воинским частям и ВМО ВО и СФ (рис. 7). Установлено, что для восстановительного лечения в медицинских пунктах частей, медицинских ротах и отдельных медицинских батальонах соединений могут быть переведены 60% всех поступивших пациентов в ВМО первого и второго уровней и 80% военнослужащих с травмами и заболеваниями ОДА из ВМО окружного подчинения третьего уровня.

Исходя из вышесказанного, нами была разработана математическая модель «движения пациентов травматолого-ортопедического профиля» в ТСМО ВО и СФ, использующая метод динамики средних величин и включающая в себя исходные данные, систему линейных разностных уравнений, допущений и ограничений. Она реализована в компьютерной программе, созданной в среде Visual Basic и MS Excel.

Каждая вершина характеризуется определенной «емкостью», то есть количеством пациентов, находящихся в данном учреждении, которое следует понимать как определенные медицинские подразделения, медицинские воинские части и ВМО, в том числе предлагаемый центр травматологии и ортопедии В(М)КГ.

Дуги, соединяющие вершины графа, обозначают потоки перехода личного состава из одного состояния в другое. Интенсивности потоков в каждую дискрету времени ( $\lambda_{nm}$  ( $m=1...7, n=1...7$ )) определяются относительным числом лиц, переходящим из состояния  $n$  в состояние  $m$  в единицу времени.

Разработанная математическая модель имеет вид системы разностных уравнений (1), решение которых позволяет определить среднее число пациентов в каждом состоянии в любой момент времени исследуемого периода (один год) с дискретой времени  $\Delta\tau = 1$  сут.

$$\begin{cases} N_1(t) = N_1(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{31} - \lambda_{12}) \\ N_2(t) = N_2(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{12} - \lambda_{23}) \\ N_3(t) = N_3(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{23} + \lambda_{43} + \lambda_{53} + \lambda_{63} + \lambda_{73} - \lambda_{31} - \lambda_{34} - \lambda_{35} + \lambda_{36}) \\ N_4(t) = N_4(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{34} + \lambda_{54} - \lambda_{43} - \lambda_{45} - \lambda_{46}) \\ N_5(t) = N_5(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{35} + \lambda_{45} - \lambda_{53} - \lambda_{54} - \lambda_{56}) \\ N_6(t) = N_6(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{36} + \lambda_{46} + \lambda_{56} - \lambda_{63} - \lambda_{67}) \\ N_7(t) = N_7(t-1) + \Delta\tau * (\lambda_{67} - \lambda_{73}) \end{cases} \quad (1)$$

Для вычисления значений потоков используется формула (2):

$$\lambda_{nm} = P_{nm} * n_n * \frac{1}{\tau_n}, \quad (2)$$

где:  $\lambda_{nm}$  – интенсивность потока из вершины  $n$  в вершину  $m$ ;  $P_{nm}$  – вероятность перехода из вершины  $n$  в вершину  $m$ ;  $n_n$  – «емкость» вершины графа или количество пациентов, пребывающих в данном состоянии  $n$ ;  $\tau_n$  – среднее время пребывания в состоянии  $n$ .

В качестве исходных данных были взяты статистические показатели ЦВО в 2016 г.: численность обслуживаемого льготного контингента, заболеваемость, среднее время нахождения на стационарных койках медицинских подразделений, медицинских воинских частей и ВМО всех уровней, оказывающих специализированную медицинскую помощь, экспертным путем получены ориентировочные значения вероятностей переходов.

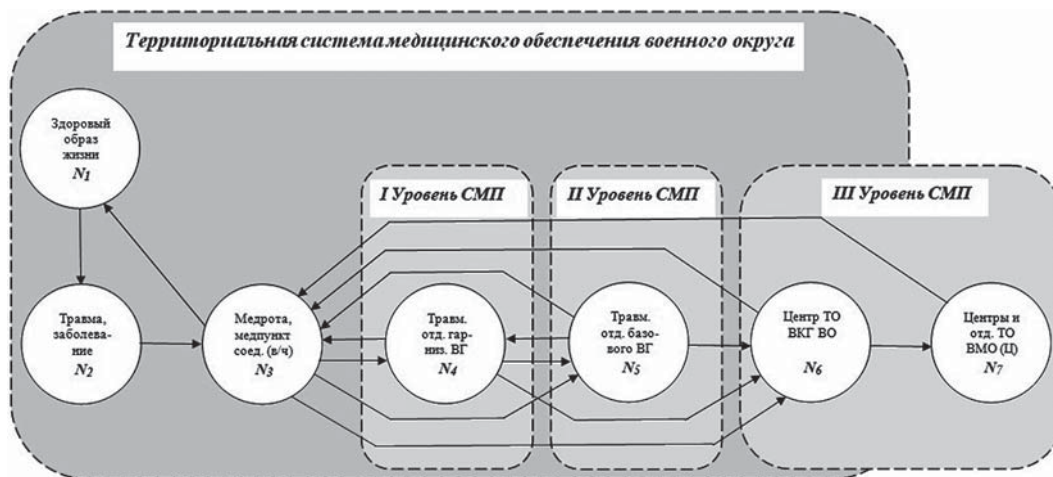


Рис. 7. Схема основных потоков «движения пациентов травматолого-ортопедического профиля» в ТСМО ВО и СФ

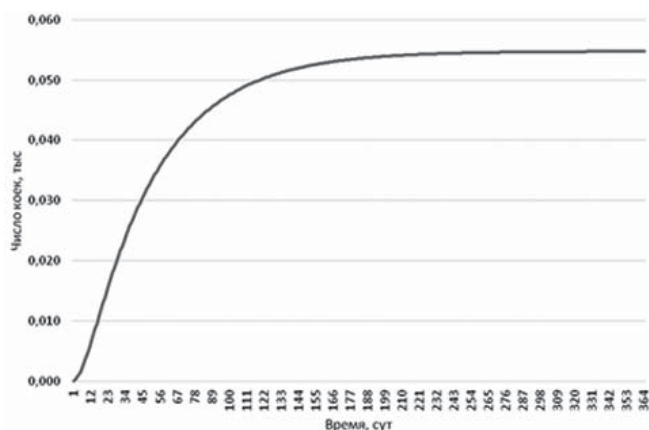


Рис. 8. Результаты моделирования динамической потребности в койках центра травматологии и ортопедии В(М)КГ ВО и СФ

По результатам вычислительного эксперимента (рис. 8) было установлено, что устойчивая динамическая потребность в койках центра травматологии и ортопедии (в пределах 10% расхождения с предлагаемой штатной коечной емкостью и погрешностей в экспертных оценках вероятностей переходов) может быть достигнута путем применения комбинации стационарного пребывания пациентов в ВМО первого, второго и третьего уровней с «долечиванием» их в медицинских подразделениях, медицинских воинских частях соединений.

Под «долечиванием» понимается нахождение на неспециализированной койке или на амбулаторном лечении, проведение несложных мероприятий медицинской реабилитации (физиотерапия, массаж, лечебная физкультура).

«Долечивание» может осуществляться в период между мероприятиями специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» в ВМО ВО и СФ или на заключительном этапе выздоровления. Значительная функциональная нагрузка в этом процессе ляжет на медицинские подразделения, медицинские воинские части, формирующие догоспитальный этап оказания медицинской помощи профильному контингенту.

Все вышесказанное ещё раз подчеркивает необходимость создания на базе одного из ВКГ каждого ВО и СФ центров травматологии и ортопедии, в которых будет возможна разработка и реализация специальных программ медицинской реабилитации.

### Выводы

1. Для совершенствования организации оказания специализированной травматолого-ортопедической помощи в ВМО МО РФ окружного подчинения предлагается создание центров травматологии и ортопедии. В связи с большими финансовыми вложениями создавать эти центры необходимо поэтапно, начиная с Восточного военного округа.

2. С целью улучшения результатов лечения военнослужащих, граждан, уволенных с военной службы, членов их семей и лиц гражданского персонала ВС РФ с переломами костей конечностей, а также их последствиями и с заболеваниями ОДА в условиях ВМО ВО и СФ необходимо внедрение последовательного остеосинтеза, минимально инвазивных технологий внутреннего остеосинтеза и современных методик хирургического лечения пациентов, страдающих ортопедической патологией.

3. Требуется оптимизация кадрового состава травматологической службы ВО и СФ путем перераспределения травматологов-ортопедов медицинской службы ВО и СФ, получивших подготовку по специальности в ординатуре ВМА.

4. Для эффективного функционирования центров травматологии и ортопедии ВО и СФ предлагается их плановое обеспечение медицинским имуществом (ортопедические столы, электронно-оптические преобразователи, артроскопические стойки, современные импланты для внутреннего и внешнего остеосинтеза, для пластики связок, для эндопротезирования крупных суставов конечностей, реконструктивно-восстановительных операций на ОДА).

5. С использованием метода динамики средних величин разработана математическая модель, позволяющая рассчитать устойчивую динамическую потребность в койках предлагаемого центра травматологии и ортопедии в ТСМО при условии продолжения лечения военнослужащих в медицинских подразделениях, медицинских воинских частях соединений.

### Литература

- Белевитин, А.Б. Концепция развития ортопедотравматологической помощи в Вооруженных силах Российской Федерации / А.Б. Белевитин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2011. – Т. 332, № 3. – С. 4–9.
- Тришкин, Д.В. Медицинское обеспечение Вооруженных сил Российской Федерации: итоги деятельности и задачи на 2018 год / Д.В. Тришкин // Воен.-мед. журн. – 2018. – Т. 339, № 1. – С. 4–16.
- Фисун, А.Я. Перспективное планирование деятельности медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации на 2016–2020 гг. / А.Я. Фисун [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 4. – С. 4–9.
- Фисун, А.Я. Организация оказания медицинской помощи гражданам, пользующимся правом на ее получение в военно-медицинских организациях Минобороны России / А.Я. Фисун [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2015. – Т. 336, № 9. – С. 4–12.
- Хоминец, В.В. Совершенствование организации и оказания специализированной медицинской помощи военнослужащим по профилю «травматология и ортопедия» в территориальной системе медицинского обеспечения военного округа Вооруженных сил Российской Федерации / В.В. Хоминец [и др.] // Мед. пом. при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях: сб. тез. – СПб.: Человек и его здоровье, 2018. – С. 292–294.
- Хоминец, В.В. Анализ оказания травматолого-ортопедической помощи военнослужащим в территориальной системе медицинского обеспечения военного округа Вооруженных сил Российской Федерации (по результатам служебной командировки в ФГКУ «354-й Военный клинический го-

спиталь» Министерства обороны России) / В.В. Хоминец [и др.] // Известия Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – Т. 35, № 4. – С. 7–11.

7. Шелепов, А.М. Совершенствование специализированной травматологической помощи раненым и пострадавшим с переломами длинных костей конечностей / А.М. Шелепов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2012. – Т. 333, № 2. – С. 4–10.

---

A.P. Chuprina, V.V. Khominets, I.F. Savchenko, L.K. Brizhan, A.L. Kudyashev, A.O. Fedotov

### **Improving the organization of medical care in the «traumatology and orthopedics» profile in military districts and the Northern fleet**

**Abstract.** It justifies the introduction of measures to improve the organization of medical care in the «traumatology and orthopedics» profile for servicemen, citizens dismissed from military service, members of their families and civilian personnel of the Armed Forces of the Russian Federation in military districts and the Northern Fleet. The structure of the main classes of diseases of the musculoskeletal system, about which the indicated contingent was admitted to the military medical organizations for the period 2012–2017, is analyzed. The total number of treated patients of all privileged contingents for 6 years increased by 7%, and the military personnel – by 5,4%. The proportion of injuries of trauma and orthopedic patients treated permanently decreased. In the structure of injuries of the musculoskeletal system, injuries of the lower leg and knee joint are most common. In the structure of surgical interventions, the share of trauma and orthopedic operations in the Armed Forces of the Russian Federation is about 55–58% annually. The procedure for providing specialized trauma and orthopedic care to this category of patients in military districts and the Northern Fleet has been studied. In the Western and Central military districts, conditions have arisen under which in the first specialized medical care in the «traumatology and orthopedics» profile is provided to military personnel mainly in the clinic of military traumatology and orthopedics of the Military medical academy named after S.M. Kirov, while in the Central Military District similar assistance is provided to specialized victims mainly in the trauma wards of military medical organizations of district subordination. A set of organizational and treatment-diagnostic measures has been developed, aimed at optimizing the organization of medical care in the «traumatology and orthopedics» profile for citizens enjoying the right to receive it in the military medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation.

**Key words:** military medical organization, military districts, Northern fleet, medical aid, musculoskeletal system, traumatology and orthopedics, Center of traumatology and orthopedics, flows of the «movement of patients of a traumatologic-orthopedic profile».

Контактный телефон: +7-981-787-90-35; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский,  
А.В. Апчел, В.Н. Цыган

## Ассоциативные связи нейроиммунологии с воспалением и опухолевыми процессами

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

**Резюме.** Рассматривается сопряженность и прочность связей аутоиммунных, нейроиммунологических реакций с опухолеассоциированными процессами. Дана подробная характеристика паранеопластических антител, а также показаны их теснейшие взаимосвязи с профильными рецепторами и возможным развитием неопластических процессов. Высказывается предположение, что заболевания, вызванные аутоантителами, по-видимому, могут возникнуть уже на ранних этапах канцерогенеза из-за близости опухолевого и тканевого антигенов, поэтому они могут быть ранними предвестниками канцерогенеза. При заболеваниях, объединенных паранеопластическим синдромом (паранеопластический энцефаломиелит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластическая ретинопатия, синдром обсоклонус-миоклонус, синдром «ригидного» человека, паранеопластическая подострая сенсорная нейропатия, миастенический синдром Ламберта – Итона, паранеопластический миозит), определены антионконевральные антитела, которые чаще всего встречаются при определенных вариантах онкопатологии. Особенно важным представляется то, что онконевральные антитела могут обнаруживаться и у здоровых людей, чаще у близких родственников, что позволяет предположить возможный онкологический прогноз у такого контингента как относительно локализации опухоли, так и сроков ее клинической манифестации. Рассмотренные взаимодействия онконевральных антител с рецепторами, появление онкоантигенов позволяют с учетом аутоиммунного патогенеза паранеопластического неврологического синдрома предположить возможность разработки эффективной иммуномодулирующей противоопухолевой терапии, что позволит значительно улучшить качество жизни больных с онкопатологией.

**Ключевые слова:** паранеопластический неврологический синдром, аутоиммунные реакции, патогенез, клиническая гетерогенность, диагностика, антионконевральные антитела, антигены, антитела.

Современные достижения иммунологии отражают многогранные эффекты иммунной системы практически в любой патологии. Однако, несмотря на современные достижения, вопросов к пониманию различных развивающихся иммунопатогенетических механизмов остается немало. Особенно сложными они выглядят в развитии аутоиммунных реакций, среди которых необходимо выделить вопросы нейроиммунологии и ее связи с опухолеассоциированными процессами.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) развиваются в тех случаях, когда в организме появляются антитела (АТ) или клоны Т-клеток, которые направлены против собственных антигенов (АГ) и способны разрушать клетки и ткани организма. Возникший аутоиммунный (АИ) процесс – явление в значительной степени хроническое, приводящее к долговременному повреждению тканей. Связано это в первую очередь с тем, что АИ реакция постоянно поддерживается тканевыми АГ. В качестве аутоАГ могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, полисахара, в том числе и сами иммуноглобулины (Ig). АИЗ поражают 5-7% населения земного шара, чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. Как правило, АИЗ начинаются в молодом возрасте, что связано с действием половых гормонов на тимус, Т- и В-клетки, систему макрофа-

гов. АутоАТ к ревматоидному и нуклеарным факторам чаще выявляются у лиц преклонного возраста. У 70-летних лиц аутоАТ обнаруживаются примерно в 60% случаев без соответствующих клинических проявлений. АИЗ можно разделить на органоспецифические и органонеспецифические в зависимости от того, реагируют ли они главным образом с АГ клеток одного или многих органов. Органами-мишенями при органоспецифических заболеваниях часто оказываются цитовидная железа, надпочечники, желудок и поджелудочная железа (тиреоидит Хашимото, первичная микседема, тиреотоксикоз, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, инсулин-зависимый сахарный диабет и др.). При органонеспецифических АИЗ, в том числе ревматоидных, обычно возникают поражения кожи, почек, суставов и мышц (дерматомиозит, системная красная волчанка – СКВ, склеродермия, ревматоидный артрит – РА и др.) [2, 3, 5].

Иммунологическая толерантность – неспособность организма к иммунному ответу на определенный АГ при сохранении иммунологической реактивности к другим АГ. Согласно клонально-селекционной теории, во время эмбрионального развития все клоны иммунокомпетентных клеток, которые могли бы реагировать с АГ собственных тканей, элиминируются или инактивируются и поэтому на более поздних

стадиях развития иммунный ответ на АГ собственного организма отсутствует. Таким образом, уже в процессе становления иммунной системы формируется способность организма отличать «свое» от «чужого», т. е. естественная иммунологическая толерантность предотвращает нарушения, которые индуцируются иммунными механизмами. Так, аутореактивные клетки элиминируются тимусом (теория «запрещенного клон»). Несмотря на сложнейшие механизмы селекции, в организме человека всегда присутствует некоторое количество аутореактивных В- и Т-клеток. В условиях АИ патологии количество таких клеток значительно возрастает, а механизмы негативной селекции нарушаются за счет двух возможных вариантов:

1. срыв (отмена) иммунологической толерантности в результате аномальной АГ-стимуляции;

2. нарушение механизмов иммунорегуляции вследствие первичного изменения иммунной системы [5, 9, 28].

Механизм АИ разрушения клеток и тканей не отличим от того, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете, и включает как специфические Ig различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способные реагировать на собственные АГ. Механизмы повреждения тканей при органоспецифических и органонеспецифических АИЗ различны. В тех случаях, когда АГ локализован в каком-либо одном органе, наибольшее значение имеют гиперчувствительность II типа и клеточные реакции. При органонеспецифических АИЗ основную роль играет отложение иммунных комплексов, ведущее (в том числе через активацию системы комплемента и механизмов фагоцитоза) к воспалению [4, 27].

Для развития АИЗ необходимо наличие двух основных факторов: генетической предрасположенности и неблагоприятных условий окружающей среды.

*Генетическая предрасположенность.* Практически все изученные АИЗ ассоциированы с тем или иным гаплотипом главного комплекса гистосовместимости (HLA). При органоспецифических заболеваниях особенно часто встречается гаплотип В8-DR3, хотя тиреоидит Хашимото чаще ассоциирован с DR5, а ревматоидный артрит (РА) – с DR4. Это подтверждает представление об участии нескольких генетических факторов в развитии АИЗ: во-первых, генов, определяющих общую предрасположенность к АИ патологии, и, во-вторых, генов, которые определяют конкретную мишень для развития АИ реакции. Тот факт, что в пределах одной семьи могут регистрироваться разные клинические формы АИЗ, свидетельствует о передаче по наследству лишь предрасположенности к аутоиммунизации [5, 28, 29].

*Триггерные факторы.* В настоящее время в связи с высокой частотой бактериально-вирусных инфекций их роль в развитии аутоагрессии является лидирующей. Инфекции могут вызывать развитие АИЗ через 2 механизма: молекулярную мимикрию и избыточную активацию аутореактивных лимфоцитов. Например, два белка оболочки клеток *Y. enterocolitica* имеют

общие эпитопы с внеклеточным доменом рецептора тиреотропного гормона человека. АТ к стрептококку при ревматической лихорадке реагируют также с тканями сердца. Обнаруживаемые при язвенном колите АТ к АГ толстой кишки перекрестно реагируют с *E. coli* O14. При попадании в организм инфекционный агент, несущий перекрестно реагирующие эпитопы, может напрямую активировать аутореактивные Т-хелперы, вызывая экспрессию ко-стимулирующих молекул (CD2, CD28, LFA-1). Будучи активированными, аутореактивные лимфоциты уже не нуждаются во внешнем стимуле и способны реагировать с аутоэпитопами на поверхности собственных клеток [4, 5, 28].

Многие аутореактивные В-лимфоциты не подвергаются клональной экспансии, так как Т-хелперы, в «содействии» которых они нуждаются, либо находятся в состоянии толерантности под воздействием низкой концентрации аутоАГ, либо способны распознавать только «скрытые» эпитопы. Однако при инфицировании поверхностные Ig аутореактивных В-клеток способны узнавать, связывать, процессировать и представлять чужеродные перекрестные АГ в комплексе с молекулами HLA. В ответ Т-хелперы стимулируют В-клетки, которые начинают продуцировать аутоАТ. Наконец, третий вариант развития АИ процессов может быть опосредован через активацию синтеза интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) при распознавании Т-лимфоцитами вирус-инфицированных клеток, который в свою очередь индуцирует экспрессию молекул HLA класса II в нормальных тканях и делает их «видимыми» аутоАГ для иммунной системы [5, 28, 29].

Кроме патогенов, функции инициатора АИЗ за счет перекреста могут выполнять и другие факторы окружающей среды, в частности, активные метаболиты лекарственных препаратов, связывающиеся с собственными белками.

Вторая частая причина развития АИ реакции может быть связана с деструкцией, или некрозом тканей, или с изменением их АГ-структуры таким образом, что изменённая ткань становится иммуногенной для организма хозяина. Именно по такому механизму развивается аутоиммунный хронический активный гепатит после перенесённого гепатита В [27]. Третья причина АИ реакций – нарушение целостности гистогематических барьеров, в норме отделяющих забарьерные органы и ткани от крови и соответственно от иммунной агрессии лимфоцитов. По данному механизму развивается аутоиммунный тиреоидит, так как в норме коллоид щитовидной железы в кровь не попадает (гематотиреоидный барьер), в кровь высвобождаются лишь тиреотропный гормон (ТЗ), трийодтиронин (Т4) и частично тиреоглобулин. Четвёртая возможная причина АИ реакций – гипериммунное состояние (патологически усиленный иммунитет) или иммунологический дисбаланс с нарушением функции тимуса или со снижением активности регуляторных Т-лимфоцитов [28, 29].

Механизм развития многих АИЗ (системной склеродермии, узелкового периартериита, приобретённой гемолитической анемии и др.) не выяснен. Большинство



их протекает по типу аллергических реакций замедленного типа с участием иммунных лимфоцитов. При АИ поражениях крови первостепенное значение имеют циркулирующие в крови АТ. Отдельная роль в развитии АИЗ придается антиидиотипическим АТ, которые, с одной стороны, являются важнейшим фактором иммунорегуляции, а с другой – способствуют развитию аутоиммунизации. Например, при СКВ или миастении клиническая ремиссия всегда сопровождается продукцией данных АТ [27].

Описанные механизмы отражают, насколько тесная и одновременно тонкой является связь аутоиммунных, нейроиммунологических реакций с опухолеассоциированными процессами. В литературе появляются все новые аутоиммунные маркеры, связанные с заболеваниями нервной системы, которые можно использовать как в постановке клинического диагноза, так и при выявлении возможного развития опухолеассоциированных процессов. Среди них выделяют паранеопластические и непаранеопластические маркеры, связанные с опухолеассоциированными процессами,

а также с идиопатическими воспалительными процессами (табл. 1) [6, 9].

Наиболее общей особенностью всех опухолей является их вмешательство в гомеостаз организма, индуцирующее различные биохимические, эндокринные и иммунные его нарушения, а также клеточные и гуморальные иммунные реакции против опухолевых клеток, которые лежат в основе возникновения многих опухолевых (паранеопластических) синдромов. Паранеопластические синдромы (греч. para – около + neos – новый + plasis – формирование) – разнообразные клинические проявления системного воздействия опухоли на организм, симптомы которого возникают при появлении злокачественного новообразования и исчезают после ее удаления. Большинство из них не носит опухолеспецифического характера, но некоторые могут быть специфично связаны с конкретным раком, способствуя развитию паранеопластических синдромов (гипертермия, кахексия, почечные, эндокринные, сосудистые,

Таблица 1

Характеристика паранеопластических АТ

АТ	Молекулярная масса, kD	Окрашивание образца	Паранеопластический синдром	Связь с опухолями	АГ-мишени
Анти-нейронные ядерные АТ, тип 1	34–40	Центр и периферия ядра нейронов	Паранеопластическая церебральная дегенерация; паранеопластический энцефаломиелит; сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого	Белки Hud, PLE21/HuC, Hel-N1, 35-40 kDa ядро и незначительно измененная цитоплазма рибонуклеиновой кислоты
АТ к цитоплазме клеток Пуркинье, тип 1	34, 52, 62	Цитоплазма и аксоны клеток Пуркинье	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Рак яичника, рак молочной железы	Белки PCD17/CDR62 (58 kDa), цитоплазма клетки, лейцин, цинковый палец, транскрипционный белок 34 kDa, 6 повторов аминокислот
АТ к разрушающимся белкам мозга, посредники иммунного ответа	66	Олигодендроциты цитоплазмы	Паранеопластический энцефаломиелит; сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого; тимома	Белки POP 66; цитоплазма некоторых олигодендроцитов
Анти-нейронные ядерные АТ, тип 2	55,8	Ядра центральных нейронов	Опсоническая миоклония; паранеопластическая церебральная дегенерация; энцефаломиелит ствола мозга	Рак молочной железы; мелкоклеточный рак легкого; гинекологические осложнения	Белки Nova-1 (55 kDa); ядра и незначительно измененная цитоплазма РНК
АТ к белку Ma2 (Ta)	41,5	Нейроны ядрышка	Энцефаломиелит ствола мозга, лимбический энцефаломиелит	Рак яичка	Неизвестны
АТ к амфифизину	128	Пресинаптические центральные терминалы	Синдром мышечной скованности; паранеопластический энцефаломиелит	Рак молочной железы; мелкоклеточный рак легкого	Амфифизин; нейтрофилы; повторяющиеся полосы цитоплазмы 125-128 kDa; везикуло-ассоциированные белки синапсов
АТ к рекаверину	23,65	Фоторецепторы сетчатки	ретинопатия	Мелкоклеточный рак легкого	Рекаверин 23 kDa, белок, присоединяющий кальций
Антиглиальные ядерные АТ, Y-домен, определяющий пол	Предик-тор-39	Ядра глии клеток Бергмана	Синдром миастении Ламберта – Итона	Мелкоклеточный рак легкого	Фактор транскрипции генов

**Примечание:** Hud – семейство РНК-связывающих белков, которые являются гомологами белка ELAV дрозофилы; PLE21/HuC – ELAV-подобные белки (нейрон-специфические связывающие белки РНК) при паранеопластическом краевом энцефаломиелите; Hel-N1 – человеческие протеины ELAV; Recoverin 23 – представляет собой 23-килодальтонный нейрональный кальций-связывающий белок, который в основном обнаруживается в фоторецепторных клетках глаза; PCD – паранеопластическая церебральная дегенерация; CDR – дефектный мозжечковый белок.

гематологические, нейромышечные, костноуставные, кожные симптомы). Паранеоплазии возникают примерно у 10% онкологических больных. Они могут раньше других признаков информировать об occultной (латентной, скрытой) опухоли. Критериями паранеопластических заболеваний принято считать сосуществование и параллельное развитие паранеоплазии и рака, исчезновение паранеоплазии после радикального специального лечения, возобновление паранеопластического синдрома при рецидиве или метастазировании, статистически достоверную корреляцию обоих процессов [1, 7, 10].

Развитие паранеопластических феноменов как диагностического симптома злокачественного процесса является клиническим проявлением взаимоотношений в системе «опухоль-организм». Так, паранеоплазии могут появляться за многие годы до клинической манифестации рака. Патогенез паранеопластических синдромов пока изучен недостаточно. Однако предполагается, что по отношению к злокачественной опухоли они являются вторичными заболеваниями, фоном для возникновения которых служат изменения гомеостаза. Механизмы развития паранеопластических синдромов до конца не ясны, чаще выявляются иммунные дисфункции. В основе многих паранеоплазий лежит иммунодепрессия, которая чаще бывает первичной по отношению к опухолевому процессу. Иммунодепрессии могут быть следствием многих причин: белковой недостаточности, ятрогенным последствием терапии, действия опухолевых иммуносупрессорных цитокинов на эффекторные клетки специфического Т-клеточного противоопухолевого иммунитета, на макрофаги, NK-клетки. Кроме того, цитокины опухолей и иммунной

системы непосредственно сами могут быть причастны к патогенезу многих паранеоплазий в организме онкологического больного. Одной из особенностей злокачественной клетки на ранних стадиях канцерогенеза является изменение структуры ее АГ. Относительное сродство опухолевого АГ и АГ здоровых тканей способствует развитию иммунного конфликта «опухоль-организм», аутоиммунных процессов и образованию АТ [8, 12, 15].

Нередко встречаются АТ, которые могут выявляться, а большей частью отсутствовать при опухолеассоциированных процессах (табл. 2, 3).

Гипотетически механизм развития паранеопластического синдрома можно представить следующим образом. Опухолевые клетки на своей поверхности имеют перекрестные АГ с нейронами и миоцитами. Эти АГ распознаются иммунной системой и сенсибилизируют популяции Т- и В-лимфоцитов. Сенсибилизированные цитотоксические Т-лимфоциты преодолевают гематоэнцефалический барьер, могут атаковать клетки центральной и периферической нервной системы (ЦНС, ПНС). Сенсибилизированные Т-хелперами В-лимфоциты индуцируют выработку аутоантител, которые приводят к дисфункции нейронов и миоцитов [14, 16].

В настоящее время все выявленные опухолевые АГ, на которые вырабатываются антионкогенные АТ, разделяют на две большие группы. К опухолеспецифическим относятся как уникальные, так и общие мутантные АГ, образующиеся только в неопластических клетках, являющихся следствием изменений собственных нормальных белков в результате генных мутаций, транслокаций, транскрипций со сдвигом рамки считывания и посттранскрипционных нарушений (сплайсинг, вирусные опухолевые АГ) [17, 19, 23].

Таблица 2

## Паранеопластические АТ, частично связанные с опухолеассоциированными процессами

АТ	Молекулярная масса, kDa	Окрашивание образца	Паранеопластические синдромы	Связь с опухолями	АГ-мишени
АТ к цитоплазме клеток Пуркинье	–	Цитоплазма клеток Пуркинье с точками на молекулярном уровне	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Лимфома Ходжкина	Неизвестны
Антинейронные ядерные АТ, тип 3	170	Клетки цитоплазмы Пуркинье и ядра + капсула почечных клубочков	Паранеопластическая церебральная дегенерация; паранеопластический энцефаломиелит; сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого	Белок 170 kDa, находящийся в цитоплазме клеток Пуркинье и капсуле почечных клубочков
АТ к цитоплазме клеток Пуркинье, тип 2	280	Цитоплазма клеток Пуркинье и других нейронов	Паранеопластический энцефаломиелит; паранеопластическая церебральная дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	Белок 280 kDa цитоплазмы клеток Пуркинье
АТ к белку Zic4	37	Ядра гранул нейронов, слабо связанные с ядрами клеток Пуркинье	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	Белок оцинкованного пальца, находящийся в мозжечке
АТ к метаболитическому глутаматному рецептору 1-го типа	140	Цитоплазма клеток Пуркинье	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Лимфома Ходжкина	mGluR1 – антиметаботропик глутамат рецептора 1

**Примечание:** mGluR1 – метаболитический глутаматный рецептор 1-го типа.

Таблица 3

## Главные патогенетические АТ, встречающиеся при воспалительных процессах и при раке

АТ	Антиген	Окрашивание образца	Неврологические расстройства	Связь с опухолями	АГ-мишени
АТ к ацетилхолиновому рецептору	Рецептор	Постсинаптическое нейромышечное соединение	Миастения гравис	Тимома	Ацетилхолиновый рецептор или белки, ассоциированные с нейромышечным синапсом
АТ к специфической мышечной тирозин-киназе	Рецептор	Постсинаптическое нейромышечное соединение	Миастения гравис	Нет	Специфическая мышечная тирозин-киназа
АТ к компонентам потенциал-зависимого калиевого канала	Канал	Постсинаптическое нейромышечное соединение	Синдром Ламберта-Итона, паранеопластическая церебральная дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	64 kDa P/Q калиевых каналов, выброс ацетилхолина
АТ к ионотропному рецептору глутамата	Рецептор глутамата	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит	Рак яичников	N-терминальный внеклеточный домен рецептора nr1 NMDAR
АТ к богатому лейцином глиома-инактивированному белку 1	Эпителий калиевых каналов	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит с дистонией верхнего пояса	Редко	Богатый лейцином глиома-инактивированный белок 1
АТ к контакт-ассоциированному подобному белку 2	Эпителий калиевых каналов	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Нейромиома	+/-	Контакт-ассоциированные подобные белку 2
АТ к альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изопропионовому кислотному рецептору	Рецептор	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит	+/- легкие, молочная железа или тимус	Метаботропический глутаматный рецептор 1-го и 2-го типа
АТ к гамма-амино-масляной кислоте	Рецептор	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит (чаще всего приступы)	Мелкоклеточный рак легкого	V1 рецептор гамма аминомасляной кислоты
Глицин	Рецептор	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонией	Редко	$\alpha$ 1 рецептор субкомпонент рецептора для глицина

**Примечание:** НЕК – культура клеток из эмбриональной почки человека.

Сами опухолеассоциированные АГ подразделяют на три группы. Первая группа – дифференцированные (тканеспецифические) АГ, они соответствуют нормальной ткани, характерны для определенного этапа ее развития, продукция которых повышается в опухолевых клетках (эмбриоспецифические АГ). Вторая группа – амплифицированные/гиперэкспрессируемые генные продукты и универсальные опухолевые АГ. В опухолевых клетках их концентрация увеличивается

в нормальных клетках более чем в сто раз. Третья группа – гетероорганные АГ, нормальные клеточные АГ, являющиеся специфическими для других тканей, не гомологичных опухолевой; они появляются в результате активации генов «молчащих» в нормальных клетках. Данная группа АГ представляет наибольший интерес для понимания индукции развития начального иммунопатогенеза опухолеассоциированных процессов и последующих клинических симптомов и

Таблица 4

## Антионкогенные АТ и онкопатология

Антионкогенные АТ	Онкопатология
Anti-amphisin	Аденокарцинома легкого
Anti-CV2/CRMP5	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы
Anti-disialosyl1	Лимфома
Anti-Hu	Мелкоклеточный рак легкого, карцинома, рак мочевого пузыря, мелкоклеточная карцинома двенадцатиперстной кишки, надключичная слизеподобная хондросаркома, рак желчного пузыря, рак затылочной области, тимомы
Anti-mGLuRI	Ходжкинская лимфома
Anti-Ri	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы
Anti-Ta/Ma2	Рак яичек
Anti-Tr	Ходжкинская лимфома
Anti-VGCC	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-Yo	Карциноид, рак молочной железы, рак яичника
Anti-Zic4	Мелкоклеточный рак легкого

синдромов [26, 28]. Антионконевральные АТ, которые ассоциированы с развитием паранеопластических синдромов, представлены в таблице 4.

АТ разной специфичности, а также их фрагменты секретируются неопластическими клонами при В-лимфомах, лимфолейкозе и миеломной болезни (плазмцитоме). Заболевания, вызванные аутоантителами, по-видимому, могут возникнуть уже на ранних этапах канцерогенеза из-за близости опухолевого и тканевого АГ, поэтому они являются ранними предвестниками канцерогенеза. Аутоантитела против внутриклеточных структур, по-видимому, образуются также при распаде опухоли с выделением внутриклеточных антигенов. Диагностика таких паранеоплазий часто основывается на обнаружении соответствующих АТ. Взаимоотношения между опухолевыми и аутоиммунными процессами могут определяться и другими факторами: аллергическими реакциями, дополнительной сенсибилизацией организма опухолевыми АГ, нарушением иммунологической толерантности, мутагенным влиянием самой опухоли на клоны иммунокомпетентных клеток, продуцирующих в результате патологические АТ [11, 13, 21].

Поэтому представляет интерес рассмотрение роли отдельных АТ в иммунопатогенезе и диагностике заболеваний. Нейрональные аутоантитела представляют собой IgG, циркулирующие в крови и проникающие в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) путем пассивной диффузии. Обобщая литературные данные, можно предположить, что определенные онконевральные АТ связаны с конкретными типами опухолей: anti-Hu – ассоциированы с мелкоклеточным раком легких (МКРЛ), anti-Ri – с раком молочной железы (РМЖ), anti-Yo – детектируются при раке яичников. У пациентов, страдающих МКРЛ, в 35% случаев образуются АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам, в 23% случаев образуются АТ к Hu-антигену [11, 13, 14, 23]. В подавляющем большинстве случаев при развитии паранеопластической полиневропатии (ППНП) играют роль следующие типы нейрональных АТ: anti-Hu (ANNA-1), anti-CV2 (CRMP5), ANNA-3, anti-MAG и антиамфифизиновые АТ [16, 19, 25]. Примерно у 80% пациентов, страдающих прогрессирующей полиневропатией, в сыворотке крови идентифицируют anti-Hu АТ, концентрация которых превышает 1:500, выявляется МКРЛ. При РМЖ в крови часто накапливаются anti-CV2 АТ, приводящие к неврологическому дефициту со стороны периферических нервов [21, 23, 26].

Онконевральные АТ детектируются в сыворотке крови 70–75% пациентов, страдающих РМЖ, у 25–30% больных, страдающих МКРЛ, но могут выявляться и в 13–17% случаев у здоровых доноров. При РМЖ anti-MA2 АТ выявляются в 50–58% случаев. При МКРЛ 13–15% обнаруженных IgG относились к классу anti-Yo АТ, 8–12% – к классу anti-Hu АТ. Обнаруженные АТ свойственны данным формам малигнизаций и участвуют в повреждении периферических нервов. Кроме того, у 13–17% обследованных с диагнозом РМЖ в сыворотке крови встречались одновременно 2 вида нейрональных АТ – anti-MA2 и anti-Yo антитела [21, 23, 25].

Чрезвычайно важным является факт обнаружения у 13–17% практически здоровых людей с неотягощенным онкологическим и неврологическим анамнезом онконевральных АТ. Однако у части из них выявлены признаки аксонально-демиелинизирующей полиневропатии при отсутствии клинических симптомов поражения периферических нервных волокон. Установлен отягощенный онкологический анамнез у их близких родственников, но рака выявлено не было.

**Закключение.** Установлено, что нейрональные АТ детектируются в сыворотке крови у более чем 50% больных РМЖ и МКРЛ. Важно то, что в большинстве случаев типы АТ соответствуют виду новообразования, при котором они выявлены. Особенно важным представляется то, что онконевральные АТ, обнаруженные у здоровых людей, позволяют предположить возможный онкологический прогноз как относительно локализации опухоли, так и сроков ее клинической манифестации.

#### Литература

1. Левин, О.С. Полинейропатии: клиническое руководство / О.С. Левин. – М.: Мед. информ. аг-во, 2005. – 495 с.
2. Белоусов, П.В. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов / П.В. Белоусов [и др.] // Молек. генет., микробиол. и вирусол. – 2007. – № 2. – С. 6–13.
3. Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар, 2015. – 351 с.
4. Москалев, А.В. Субпопуляции Т-лимфоцитов при аутоиммунной патологии, ассоциированной с грибковыми инвазиями / А.В. Москалев // Мат. Всеросс. научн.-практ. конф. «Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов в медицине, фармации, ветеринарии и экологии». – СПб., 2015. – С. 101–104.
5. Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.
6. Тюреева, И.И. Опухолевые антигены / И.И. Тюреева // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 3. – С. 189–209.
7. Шнайдер, Н.А. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки / Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, В.В. Ежикова // Сиб. онкол. журн. – 2012. – № 1 (49). – С. 63–70.
8. Шнайдер, Н.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика / Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова // Сиб. мед. обозрение. – 2010. – Т. 61, № 1. – С. 12–16.
9. Abbas, A.K. Cellular and Molecular Immunology. – 9-th edition / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2018. – 565 p.
10. Altaha, R. Paraneoplastic neurologic syndrome associated with occult breast cancer: a case report and review of literature / R. Altaha, J. Abraham // Breast. J. – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 417–419.
11. Ansari, J. Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review / J. Ansari // Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 16 (1). P. 71–76.
12. Antoine, J.C. Paraneoplastic peripheral neuropathies / J.C. Antoine // Rev. Neurol. – 2008. – Vol. 164 (12). – P. 1068–1072.
13. Bataller, L. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer / L. Bataller [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62 (5). – P. 778–782.

14. Block, M.S. Lack of FDG uptake in small cell carcinoma associated with ANNA-1 positive paraneoplastic autonomic neuropathy / M.S. Block, R. Vassallo // J. Thorac. Oncol. – 2008. Vol. 3 (5). – P. 542–544.
15. Bradley, W.H. Paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma: case report with review of immune modulation / W.H. Bradley, P.R. Dottino, J. Rahaman // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2008. – Vol. 18 (6). – P. 1364–1367.
16. Dalmau, J., Paraneoplastic syndromes of the CNS / J. Dalmau, M.R. Rosenfeld // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7 (4). – P. 327–340.
17. Dalmau, J. Update on paraneoplastic neurologic disorders / J. Dalmau, M.R. Rosenfeld // Oncologist. – 2010. – Vol. 15 (6). – P. 603–617.
18. De Beukelaar, J.W. Managing paraneoplastic neurological disorders / J.W. De Beukelaar, P.A. Smitt // Oncologist. – 2006. – Vol. 11 (3). – P. 292–305.
19. Farrugia, M.E. Paraneoplastic limbic encephalitis / M.E. Farrugia, D.J. Simpson, K.M. Kurian // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2005. – Vol. 107 (2). – P. 128–131.
20. Fong, Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome / Ch. Fong // Acta Neurol. Taiwan. – 2005. – Vol. 14 (1). – P. 29–35.
21. Funaguchi, N. Paraneoplastic neurological syndrome accompanied by severe central hypoventilation and expression of anti-Hu antibody in a patient with small cell lung cancer / N. Funaguchi [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2008. – Vol. 46 (4). – P. 314–318.
22. Hirano, S. A case of spontaneous regression of small cell lung cancer with progression of paraneoplastic sensory neuropathy / S. Hirano [et al.] // Lung Cancer. – 2007. – Vol. 58 (2). – P. 291–295.
23. Honnorat, J. Onconeural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies / J. Honnorat [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009. – Vol. 80 (4). – P. 412–416.
24. Kawasoe, T. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer / T. Kawasoe [et al.] // Breast Cancer. – 2006. – Vol. 13 (2). – P. 202–204.
25. Knudsen, A. Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma / A. Knudsen [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 149 (1). – P. 16–22.
26. Korfei, M. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome / M. Korfei [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2005. – Vol. 170. – P. 150–157.
27. Mahon, C.R. Clinical laboratory immunology / C.R. Mahon, D. Tice // New Jersey: Upper Saddle River, 2006. – 325 p.
28. Rose N.R. The autoimmune diseases. – fifth edition / N.R. Rose, I.R. Mackay. – Philadelphia, 2018. – 1265 p.
29. Zabriskie, J.B. Essential clinical immunology / J.B. Zabriskie – N.Y., 2009. – 362 p.

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

### Associative communications neuroimmunology with an inflammation and tumoral processes

**Abstract.** The following review of domestic and foreign literature shows a subtle but close relation between autoimmune neuroimmunological reactions and tumour-associated processes. A detailed description of paraneoplastic antibodies, their interactions with profile receptors and possible development of neoplastic processes are given. It is suggested that, because of the proximity of tumour and tissue antigens, the autoantibody-induced diseases may occur at the early stages of carcinogenesis and therefore serve as its early precursors. These onconeural antibodies have been found in diseases associated with the paraneoplastic syndrome (such as paraneoplastic encephalomyelitis, paraneoplastic cerebellar degeneration, paraneoplastic retinopathy, opsoclonus-myoclonus syndrome, stiff person syndrome, paraneoplastic subacute sensory neuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic myositis), as well as in certain other types of sociopathology. It is of particular importance that onconeural antibodies may also be found among healthy individuals, often close relatives, which could suggest a possible oncological prognosis regarding tumour localization and the onset of its clinical manifestation. Considering the autoimmune pathogenesis of the paraneoplastic neurological syndrome, these interactions of onconeural antibodies with the receptors and the appearance of oncoantigens may suggest a possibility of developing an effective immuno-modulating antitumor therapy which could significantly improve the quality of life for oncopathology patients.

**Key words:** paraneoplastic neurologic syndrome, autoimmune reaction, pathogenesis, clinical heterogeneity, diagnostics, onco-neurology antibodies, antigens, antibodies.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.В. Салухов<sup>1</sup>, М.А. Харитонов<sup>1</sup>, А.В. Николаев<sup>1</sup>,  
А.А. Зайцев<sup>2</sup>, В.А. Казанцев<sup>1</sup>, В.В. Иванов<sup>1</sup>,  
А.Б. Богомоллов<sup>1</sup>, К.В. Асямов<sup>1</sup>

## Острый бронхит: от понимания этиологии к адекватной терапии

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Москва

**Резюме.** Обсуждаются клиника, диагностика и дифференциальная диагностика заболевания. В рамках дифференциальной диагностики рассматриваются такие патологические процессы, как пневмония, коклюш, синуситы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. Особое внимание уделяется дифференциальной диагностике острого бронхита и внебольничной пневмонии. Приводятся клинические и лабораторные признаки острого легочного воспаления. Обращено внимание на такие лабораторные показатели, как С-реактивный белок и прокальцитонин, высокие концентрации которых обладают высокой предсказательной ценностью в отношении пневмонии. Ведущая роль вирусной инфекции в возникновении острого бронхита служит обоснованием для стартовой противовирусной терапии, при этом широкое использование антибактериальных средств признается ошибкой. Наибольшее применение во врачебной практике находят противогриппозные препараты и антиаденовирусные средства. Делается акцент на необходимости раннего назначения данной группы лекарственных средств – не позднее 48 ч от начала заболевания. Использование антибиотиков должно быть ограничено четкими показаниями. Так, антибиотики назначаются лишь в случаях наличия клинических и лабораторных подтверждений бактериальной инфекции. Акцентируется внимание на необходимости назначения не только этиотропных, но и патогенетических средств терапии острого бронхита, перечисляются наиболее эффективные муколитические и противовоспалительные препараты. Среди муколитиков наибольшее применение в клинической практике находят амброксол, ацетилицистеин, карбоцистеин, эрдостеин. В разделе противовоспалительных препаратов обсуждаются современные лекарственные средства, в частности фенспирид, показавший высокую эффективность у больных острым бронхитом. В разделе немедикаментозных направлений лечения описывается новая физиотерапевтическая методика вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку. Улучшение бронхиального дренажа с помощью данной методики может способствовать уменьшению длительности воспалительного процесса при остром бронхите.

**Ключевые слова:** острый бронхит, дифференциальная диагностика, вирусная инфекция, противовирусные препараты, антибиотики, противовоспалительные средства, муколитики, физиотерапевтическое лечение.

Острый бронхит (ОБ) – острое воспаление слизистой оболочки бронхов, характеризующееся увеличением выше нормы объема бронхиальной секреции, приводящим к отделению мокроты и кашлю, а при поражении мелких бронхов – к одышке [15].

Несмотря на кажущуюся простоту проблемы, ОБ является довольно распространённым заболеванием, поражающим в различные возрастные периоды большинство взрослого населения. И если о неблагоприятном прогнозе при данном заболевании говорить не приходится, то о значительных трудопотерях, а также нарушении качества жизни людей, переносящих бронхит, необходимо помнить, что, собственно, и составляет актуальность и значимость данного заболевания для современного здравоохранения. Неоднозначность этиологических факторов ОБ и, как следствие, врачебной тактики требуют дальнейшего изучения проблемы.

Эпидемиология ОБ связана с эпидемиологией гриппа и других респираторных вирусных заболеваний. Рост заболеваемости фиксируется в конце декабря и начале марта [13, 15]. Практически у поло-

вины пациентов, обращающихся к врачу с жалобами на кашель, диагностируют ОБ [20]. К сожалению, точных исследований по эпидемиологии острого бронхита в России не проведено, однако, по мнению Г.Л. Игнатовой и др. [8], ежегодная заболеваемость колеблется от 20 до 40% и более. В Великобритании заболеваемость составляет более 40 на 1000 человек в год. По данным американских исследований, в конце прошлого века за амбулаторной медицинской помощью по поводу ОБ ежегодно обращались более 2 млн человек [26].

Статистика свидетельствует о том, что ОБ чаще всего встречается у мужчин в возрасте до 40 лет. Однако истинные масштабы распространенности ОБ у взрослых оценить крайне сложно, так как большинство оценок базируется на анализе обращаемости населения за медицинской помощью и зачастую не регистрируются. ОБ чаще всего скрывается под маской острых респираторных вирусных инфекций или острых респираторных заболеваний, и единственным симптомом заболевания будет являться остро

возникший кашель. В такой ситуации больные предпочитают лечиться самостоятельно, и только каждый третий обращается за медицинской помощью. Кроме того, заболеваемость ОБ зависит от обследуемой популяции (например, дети, посещающие дошкольные учреждения, школьники, военнослужащие, жители домов престарелых и др.) и конкретной эпидемиологической ситуации [15, 18].

Наиболее полная классификация ОБ, сохранившая актуальность до настоящего времени, представлена А.Н. Кокосовым [17].

В зависимости от этиологии ОБ бывает:

- 1) инфекционного происхождения (вирусный, бактериальный, вирусно-бактериальный);
- 2) обусловленный ингаляционным воздействием химических факторов;
- 3) смешанного происхождения (например, вследствие сочетания химических факторов с инфекцией).

По патогенезу бронхиты делятся на:

- 1) первичные бронхиты – самостоятельное заболевание;
- 2) вторичные бронхиты – осложняют другие патологические процессы.

В зависимости от уровня поражения трахеобронхиального дерева различают:

- 1) трахеобронхиты;
- 2) бронхиты с поражением бронхов среднего калибра;
- 3) бронхиолиты.

По характеру воспалительного процесса различают:

- 1) катаральный бронхит;
- 2) гнойный бронхит.

В зависимости от типа функциональных нарушений легочной вентиляции ОБ бывает:

- 1) необструктивный (без признаков нарушения легочной вентиляции) с относительно благоприятным течением;
- 2) обструктивный (с легочной недостаточностью по обструктивному типу), сопровождающийся вовлечением в патологический процесс мелких бронхов и бронхиол; часто имеет затяжное и рецидивирующее течение.

Кроме бронхита с типичным течением, который завершается выздоровлением в течение 2–3 недель, различают также затяжной (до 2 месяцев) и рецидивирующий (симптоматика возникает три и более раз на протяжении года) бронхиты [15].

Традиционно вирусы рассматриваются как основной этиологический фактор ОБ, что объясняет недостаточную эффективность антибактериальных препаратов при данном заболевании [23]. Тем не менее данные относительно микроорганизмов, участвующих в возникновении заболевания, очень ограничены. Во многих исследованиях вирусы были выделены лишь в 8–23% случаев ОБ, что явно недостаточно для объяснения их главной причиной заболевания [37]. J. Macfarlane et al. [24] выделил вирусы лишь у 19% больных, в то время как типичные и атипичные бактериальные агенты были обнаружены в 25 и 23%

случаев соответственно. В других работах бактерии были выделены из мокроты в 45% случаев ОБ. В дополнение к этому многие авторы утверждают, что часть пациентов имеют микс-флору, включающую как вирусы, так и бактерии. Однако полной ясности в клинической характеристике микс-инфекции при остром бронхите достичь не удается [28]. По мнению А.И. Синопальникова [18], высказывавшиеся ранее предположения о способности таких возбудителей, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных аэробных энтеробактерий вызывать ОБ не получили подтверждения. В настоящее время концепция «острого бактериального бронхита» признается ошибочной, за исключением отдельных случаев заболевания у пациентов страхеостомой или эндотрахеальной интубацией. Обнаружение жев мокроту отдельных пациентов, переносящих ОБ, одного из указанных бактериальных патогенов скорее рассматривается как колонизация, а не острая инфекция. Впрочем, это не исключает возможности развития у отдельных пациентов бактериальной суперинфекции [3, 18].

Несомненно, при обсуждении роли различных микроорганизмов необходим диалектический подход, который рассматривает ОБ не как статический, а развивающийся, изменяющийся патологический процесс. С этой точки зрения, вполне можно предположить, что в процессе эволюции бронхита происходит трансформация микробной флоры в широком диапазоне – от вирусных агентов в начале болезни до микс-флоры с участием бактериальных компонентов на поздних этапах, особенно при затяжном течении заболевания. Возможно, именно этим обусловлена такая разноречивость данных, касающихся микробиологических исследований при данной патологии.

Современные представления об этиологии ОБ представлены в таблице 1 [3, 15].

Клиническая картина ОБ включает симптомы интоксикации и симптомы поражения бронхиального дерева.

Основной клинический признак бронхита – кашель (сухой или влажный). При ОБ кашель носит преимущественно приступообразный характер, сопровождается чувством жжения или саднения за грудиной или в глотке. В ряде случаев приступообразный кашель бывает столь интенсивным, что сопровождается головной болью. Больных беспокоят слабость, озноб, повышение температуры до 37–38°C, головная боль, боль в мышцах. Перкуторных изменений нет. При аускультации легких отмечаются жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. Изменения в крови минимальные. Рентгенологически непостоянно выявляются усиление легочного рисунка и нечеткость корней легких [15].

Частота различных клинических признаков при ОБ представлена в таблице 2 [16].

Некоторые авторы [3, 15, 19] выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, основываясь прежде всего на степени интоксикационного синдрома и функциональных нарушениях.

## Инфекционные агенты и неинфекционные триггеры развития ОБ

Вирусы	Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирус, коксакивирус, энтеровирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус
Бактерии	<i>Bordatella pertussis</i> , <i>Bordatella parapertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumonia</i>
Грибковая инфекция	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Неинфекционные причины	Респираторные аллергены, аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микроэлементы и др.

Таблица 2  
Частота клинических признаков ОБ у взрослых больных, %

Категория и признак	Частота
Жалобы и анамнез	
Кашель	92
Выделение мокроты	62
Ринорея	50
Боль в горле	50
Слабость	48
Головная боль	46
Затекание слизи из носа в верхние дыхательные пути	42
Одышка	42
Озноб	38
Свистящее дыхание	35
Гнойное выделение из носа	33
Мышечные боли	32
Лихорадка	30
Потливость	29
Боль в придаточных пазухах носа	28
Болезненное дыхание	17
Боли в грудной клетке	17
Затруднения глотания	14
Припухлость глотки	9
Физикальное исследование	
Покраснение глотки	45
Шейная лимфаденопатия	19
Дистанционные хрипы	18
Сухие хрипы	17
Чувствительность синусов при пальпации	16
Гнойные выделения из носа	15
Заложенность ушей	15
Припухлость миндалин	11
Температура тела >37,8°C	9
Удлиненный выдох	9
Ослабление дыхательных звуков	7
Влажные хрипы	5
Припухлость миндалин	3

Следует иметь в виду, что симптоматика ОБ в значительной степени зависит от микробного агента, вызвавшего заболевание. Особенности клинической картины ОБ в зависимости от возбудителя отражены в таблице 3 [27].

Дифференциальная диагностика ОБ проводится с такими заболеваниями, как пневмония, коклюш, хронические синуситы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), особенно когда имеем дело с нетипичным или затяжным течением болезни (табл. 4) [13].

Особое внимание должно уделяться дифференциальной диагностике с внебольничной пневмонией (ВП). При наличии у пациента лихорадки более 38°C и/или ознобов, гнойной мокроты, болей в груди, усиливающихся на вдохе/кашле, тахипноэ, а также локальной физикальной симптоматики (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, феномен крепитации, влажные хрипы и др.) следует склониться в пользу диагноза ВП [3, 13, 15, 18]. Эти же симптомы являются показанием для проведения рентгенологического исследования грудной клетки.

Наряду с клинической симптоматикой, положительной предсказательной ценностью обладает С-реактивный белок (СРБ) – повышение его концентрации в плазме  $\geq 50$  мг/л сопровождается 5-кратным ростом вероятности пневмонии [18]. Ряд авторов [3, 15] рекомендует применение этой пробы в дифференциальной диагностике ОБ и пневмонии. Высказывается также мнение о ценности определения прокальцитонина, который повышается при бактериальных инфекциях ( $>0,5$  нг/мл), но остается низким при вирусных заболеваниях (не превышает 0,5 нг/мл), что делает возможным его использование для дифференциальной диагностики с пневмонией и определения показаний к назначению антибактериальной терапии. Помимо вышеперечисленного, при ОБ рекомендовано в обязательном порядке выполнять внеочередное рентгенологическое обследование пациентам пожилого и старческого возраста, а также всем лицам молодого возраста из числа военнослужащих [3, 15].

Обычно у пациентов с простудными заболеваниями в 3/4 случаев кашель исчезает за 14 дней. Длительный кашель у пациентов с диагностированным ОБ может быть вызван персистенцией вирусной инфекции, а также *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* или *B. pertussis*. Что же касается пациентов, у которых в жалобах отмечается пароксизмы «лающего» кашля, то в первую очередь диагностический алгоритм обследования в этой группе больных должен быть направлен



## Особенности клинического течения ОБ в зависимости от возбудителя

Вид инфекции	Частота встречаемости	Возбудитель	Особенности клинической картины
Вирусная	>90%	Вирус гриппа	Острое начало. Быстрый подъем температуры. Озноб. Головная боль. Часто миалгии, артралгии. Может развиваться миозит с повышением креатинфосфокиназы
		Вирус парагриппа	Сезонность с января по май. Кашель грубый, приступообразный, изнуряющий. Шумное дыхание. Осиплость голоса за счет поражения гортани
		РС-вирус	Зимне-весенняя сезонность. В 20% сопровождается болью в ушах. Часто развивается бронхообструктивный синдром
		Коронавирусы	Более характерно поражение верхних дыхательных путей, но у пожилых пациентов возможно поражение нижних дыхательных путей с тяжелой респираторной симптоматикой
		Аденовирус	Течение, похожее на процесс, вызванный вирусом гриппа, но не отмечается внезапного начала с быстрым подъемом температуры и ознобом. Выраженные катаральные проявления. Конъюнктивит. Лимфаденопатия
		Риновирусы	Обычно легкое течение. Превалируют симптомы поражения носоглотки. Обильная слизь на задней стенке глотки. Повышение температуры незначительное
Бактериальная	<10%	<i>B. pertussis</i> , <i>B. parapertussis</i>	Чаще встречается у подростков и в юношеском возрасте. Манифестирует лающим пароксизмальным кашлем. Лихорадка не выражена. Лейкоцитоз со сдвигом формулы вправо. Затяжной кашлевой синдром
		<i>M. pneumoniae</i>	Часто миалгии, головная боль, немотивированная слабость. Фарингит. Постепенное начало с 2–3 дневным ростом температуры. Вспышки характерны в детских и молодежных коллективах. Затяжной кашлевой синдром
		<i>C. pneumoniae</i>	Кашель нарастает постепенно и долго сохраняется. В предкашлевом периоде характерна осиплость голоса за счет ларингита и першения в горле – фарингита
		<i>H. influenzae</i>	Наличие гнойной мокроты
		<i>S. pneumoniae</i>	Наличие гнойной мокроты
		<i>M. catarrhalis</i>	Выраженный кашлевой синдром

## Дифференциальная диагностика ОБ

Заболевание	Основные признаки	Диагностика и комментарии
Пневмония	Локальные признаки поражения легких, крепитация, влажные хрипы, усиление голосового дрожания	Рентгенография органов грудной клетки (так как нет 100% чувствительности, приоритет отдают клинической картине)
Коклюш	Постоянный кашель не меньше 2 недель у взрослых, пароксизмы кашля с инспираторным вскриком и последующей рвотой без видимых причин	Обнаружение <i>Bordetella pertussis</i> в мазках из носоглотки в катаральном периоде и в мокроте в спазматическом периоде болезни, или отчетливая эпидемиологическая связь с больным, у которого доказан коклюш, или положительная ПЦР
Хронические синуситы	Затекание слизи в дыхательные пути. Дискомфорт в области околоносовых пазух	Компьютерная томография околоносовых пазух носа
Бронхиальная астма	Приступообразность и волнообразность симптоматики. Облегчение от ингаляции β-агониста и лечения ингаляционными глюкокортикоидами	Обратимость обструкции в пробе с бронхолитиком. Явления гиперреактивности (в пробах с метахолином) могут сохраняться в течение 8 недель после перенесенного ОБ у курильщиков, у атопиков – в период поллинозиса)
ХОБЛ	Стаж курения	Спирометрия, пульсоксиметрия, кислотно-щелочное состояние
ГЭРБ	Кашель после обильной еды в положении лежа, уменьшающийся при перемене положения тела	Эзофагогастроскопия, суточная pH-метрия

на исключение коклюша, даже несмотря на наличие в анамнезе проведенной иммунизации [3, 15].

Диагностические процедуры, направленные на выявление *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae*, предполагают определение титра IgM либо выявление антигена с помощью полимеразной цепной реакции [15, 18].

Диагностика коклюша базируется на культуральной методике с использованием образца откашливаемой мокроты с последующим посевом, возможно также использование нозофарингеальных аспиратов либо по результатам ПЦР-диагностики. Однако культураль-

ная диагностика является относительно низкочувствительной методикой, а проведение ПЦР-исследования доступно не во всех лечебных учреждениях [3, 13, 15].

Для выявления бактериальных агентов должно проводиться бактериологическое исследование мокроты [3, 15].

Диагностические исследования с целью исключения постназального затека, бронхиальной астмы, гастроэзофагеального рефлюкса следует проводить в тех случаях, когда по результатам проведенного врачебного осмотра выявляются нетипичные особен-

ности клинической картины заболевания, либо при наличии у пациента кашля продолжительностью более 3 недель [3, 13].

Вирусная этиология ОБ диктует необходимость назначения противовирусной терапии с первых дней заболевания, поскольку эта группа препаратов будет наиболее эффективна в случаях, если с момента появления симптомов заболевания прошло не более 48 ч [3, 4, 15].

При указании на предполагаемую гриппозную инфекцию (в случае длительности симптомов заболевания  $\leq 48$  ч) назначаются ингибиторы нейроминидазы (осельтамивир, занамивир) с последующей клинической оценкой эффективности проводимой терапии через 72 ч. При наличии признаков аденовирусной инфекции предпочтительными препаратами будут рибавирин и умифеновир [3, 14, 15].

Применение блокаторов  $M_2$ -каналов (амантадин, римантадин) в настоящее время практикуется реже

из-за возросшей резистентности вирусов гриппа к данным средствам. В таблице 5 представлены противовирусные препараты в зависимости от этиологии ОБ [3, 4, 15].

Большим вопросом до настоящего времени остаётся необходимость применения антибиотиков при остром бронхите.

На протяжении более 10 лет в ведущих научно-медицинских журналах, таких как «Журнал Американской медицинской ассоциации», «Британский медицинский журнал» и ряде других изданий, обращается внимание врачей на незначительное влияние антибиотиков на продолжительность кашля при ОБ по сравнению с плацебо. На преимущества антибиотикотерапии, по сравнению с плацебо, указывается только у пациентов с полиморбидностью, курящих и пожилых людей. При этом сохраняется высокий риск побочных реакций и формирования устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, а также увеличивается стоимость терапии [25, 26].

В настоящее время некоторыми авторами [3, 4, 18] признается, что единственной клинической ситуацией, при которой оправдано стартовое назначение антибиотиков пациенту с острым кашлем, является вероятная инфекция, вызванная *Bordetella pertussis*. В таком случае рекомендуется применять макролиды – азитромицин или кларитромицин.

Прекращение чрезмерного использования антибиотиков при остром бронхите должно стать краеугольным камнем качественного медицинского обслуживания. Лечение антибиотиками при ОБ оправдано лишь при верифицированном бактериальном возбудителе, а при отсутствии возможности его верифицировать – при наличии убедительных симптомов бактериальной инфекции (наличие гнойной мокроты и увеличение ее количества, возникновение или нарастание одышки и признаков интоксикации) [3, 4, 9–11].

Таким образом, преобладающим мнением относительно стартовой этиотропной терапии при ОБ является необходимость назначения противовирусных препаратов и максимального ограничения неоправданной антибактериальной терапии [3, 4, 15, 25]. Сложнее обстоит вопрос с выбором врачебной тактики при затяжном, атипичном течении патологии, а также у лиц с преморбидным фоном. Соглашаясь с главной ролью вирусов в возникновении ОБ, необходимо признать, что у ряда пациентов может происходить трансформация микробного состава, требующая изменения схемы терапии. С этой точки зрения, важной задачей является своевременное обнаружение клинических и лабораторных признаков бактериальной инфекции и назначения по строгим показаниям антибиотиков. В случае сохранения лихорадки, отсутствия динамики клинических симптомов необходимо провести обследование больного (общеклинический анализ крови, С-реактивный протеин количественным методом, рентгенография органов грудной клетки). При наличии изменений, указывающих на присоединение бактериальной инфекции

Таблица 5  
Выбор противовирусного препарата в зависимости от этиологии ОБ

Этиология	Степень тяжести	Препарат
Грипп А(Н1N1) сезонный	Легкая	Римантадин Умифеновир (арбидол)*
	Средняя	Римантадин Умифеновир (арбидол)* Осельтамивир (тамифлю) Занамивир
	Тяжелая	Осельтамивир(тамифлю) Занамивир (реленза) Противогриппозный иммуноглобулин Рибавирин
Грипп А(Н1N1) пандемический Грипп А(Н3N2) Грипп В	Легкая	Умифеновир (арбидол)*
	Средняя	Умифеновир (арбидол)* Осельтамивир(тамифлю) Занамивир (реленза)
	Тяжелая	Осельтамивир(тамифлю) Занамивир (реленза) Противогриппозный иммуноглобулин Рибавирин
Аденовирусы Респираторно-синцитиальный вирус	Легкая	Умифеновир (арбидол) Ингаверин*
	Средняя	Рибавирин (внутри) Умифеновир (арбидол)* Ингаверин
	Тяжелая	Рибавирин (внутривенно, ингаляционно) Специфические иммуноглобулины

**Примечание:** \* – Международное непатентованное название – «Умифеновир»; группировочное название – метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этилового эфира гидрохлорида моногидрат (арбидол), торговое название – «Арбидол».

(гнойный характер мокроты, рентгенологические изменения, рост числа лейкоцитов  $>10 \times 10^9$ /л, палочкоядерных нейтрофилов  $>10\%$ , СРБ  $>50$  мг/л), назначить антибактериальную терапию. У пациентов с наличием факторов риска бактериальных осложнений (сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная, печеночная недостаточность, алкоголизм, прием системных глюкокортикостероидов) и в случае длительности симптомов бронхита более 5 дней необходимо провести обследование больного в указанном выше формате. При исключении альтернативного диагноза и отсутствии данных за бактериальную природу заболевания назначается симптоматическая терапия, этиотропная противовирусная, также возможно применение рекомбинантных интерферонов [3, 15].

Интерферон (ИФН) – основной фактор противовирусной защиты человеческого организма, что актуализирует вопрос применения препаратов данной группы для лечения ОБ в составе комплексной терапии [3, 15]. Наиболее изучена эффективность препаратов интерферона в педиатрии, что создает предпосылки для их применения и у взрослых в комплексном лечении ОБ. В этом контексте перспективным представляется использование рекомбинантных форм ИФН в форме суппозиторий, которые обеспечивают длительную циркуляцию препарата в организме (до 12 ч) [4]. Важно понимать, что возможности препаратов ИФН, как и прямых противовирусных лекарственных средств, реализуются только в период вирусной репликации (первые 2–3 суток от появления симптомов заболевания), что еще раз подчеркивает необходимость раннего назначения адекватной этиотропной терапии [3, 15].

Возможной альтернативой интерферонам в лечении ОБ могут стать индукторы эндогенного ИФН (кагоцел, циклоферон, тилорон и др.). Индукторы эндогенного ИФН обладают хорошей переносимостью, их использование вызывает пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов. В отличие от препаратов экзогенного ИФН, индукторы ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН. Препараты данной группы обладают не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектом [2, 4, 15].

При поражении дистальных отделов бронхиального дерева, появлении клинических и инструментальных признаков бронхообструктивного синдрома встает вопрос о необходимости применения бронхолитиков. В ряде исследований было доказано, что ингаляции сальбутамола и фенотерола приводили к уменьшению продолжительности кашля и восстановлению дыхательных нарушений [22].

Можно констатировать, что использование комбинированных бронхолитиков (фенотерол+ипратропиум бромид) является оптимальным выбором у пациентов с мучительным кашлем, признаками бронхиальной

гиперреактивности и дополнительными факторами риска (курение, профессиональные вредности) [21].

Неотъемлемым компонентом терапии ОБ являются мукоактивные препараты. Наибольшее применение среди мукоактивных лекарственных средств находят амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин. На наш взгляд, оптимальным выбором при лечении заболевания, сопровождающегося отхождением вязкой гнойной мокроты, будут препараты ацетилцистеина, карбоцистеина, эрдостеина [12, 15].

Перспективным направлением мукоактивной терапии при ОБ является применение комбинированных препаратов. Примером эффективной мукоактивной комбинации является аскорил, содержащий в своем составе муколитик (бромгексин), муколитик/мукокинетик (гвайфенезин) и  $\beta_2$ -адреномиметик (сальбутамол). Все компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля [15].

Одним из направлений патогенетической терапии ОБ является применение ингибиторов провоспалительных медиаторов или рецепторов к ним как средств противовоспалительной терапии. Одним из препаратов выбора в данной ситуации будет фенспирид, обладающий противовоспалительным действием в сочетании с антибронхоконстрикторным. Фенспирид отличается антагонистической активностью в отношении H1-гистаминовых рецепторов, что позволяет ингибировать метаболизм арахидоновой кислоты, а также блокирует  $\alpha$ -адренорецепторы, способствуя снижению секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда провоспалительных факторов и снижает бронхиальную обструкцию, опосредованно уменьшая кашель [1, 9].

Применение фенспирида сопровождается снижением количества выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета, улучшением мукоцилиарного транспорта. По мнению Г.Л. Игнатовой и др. [9], включение в режимы фармакотерапии ОБ фенспирида характеризуется меньшими сроками купирования симптомов заболевания, нежели при стандартном лечении.

Использование ингаляционных кортикостероидов (суспензия будесонида) у пациентов, страдающих ОБ, может сопровождаться снижением интенсивности кашля, но для подтверждения данного тезиса требуется проведение дальнейших клинических исследований [18].

При анализе широко применяемых в клинической практике лекарственных препаратов для лечения кашля при ОБ обращает на себя внимание относительно новый комбинированный лекарственный препарат «Ренгалин». Он относится к группе релиз-активных препаратов и сочетает противокашлевое действие с противовоспалительным и бронхолитическим. Препар-

рат влияет на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, регулируя активность кашлевого центра через опиоидные рецепторы (в частности,  $\mu$ -рецепторы), оказывает угнетающее действие на болевой центр и периферическую болевую импульсацию, обеспечивая анальгезирующее действие. Релиз-активные антитела к брадикинину в составе ренгалина оказывают влияние на воспалительный процесс и формирование кашлевого рефлекса за счет подавления синтеза и освобождения брадикинина и расслабления гладкой мускулатуры органов дыхания, а релиз-активные антитела к гистамину влияют на гистамин-зависимую активацию H-рецепторов, уменьшают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и снижают отек слизистой оболочки [9].

Рассматривая схемы терапии ОБ, нельзя забывать и о физиотерапевтическом лечении, в частности о некоторых относительно новых методиках. Здесь необходимо упомянуть о методике высокочастотных колебаний (осцилляции) грудной стенки, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета либо специальных поясов, которые плотно облегают грудную клетку и соединены с воздушным компрессором. Компрессионное воздействие осуществляется периодическим сдавливанием грудной клетки пациента пневмокамерами пояса при быстром нагнетании в них воздуха с последующим сбросом и может быть синхронизировано с частотой дыхания пациента или навязано принудительно путем задания определенной частоты компрессии. Применение вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку для улучшения бронхиального дренажа уже продемонстрировало свою высокую эффективность при инфекциях нижних дыхательных путей, в частности при пневмониях [5, 6, 7].

Таким образом, лечение ОБ представляет собой комплексный процесс, включающий адекватную этиотропную терапию, средства, улучшающие бронхиальный дренаж, а также современные противовоспалительные препараты. Понимание этиологических факторов заболевания является ключевым моментом при определении врачебной тактики. Признание ведущей роли вирусной инфекции в возникновении ОБ служит основой для принятия правильного решения относительно стартовой этиотропной терапии. В то же время затяжное течение заболевания, особенно у лиц с преморбидным фоном, требует всестороннего клинического анализа и определения показаний к назначению антибактериальной терапии, исключению другой патологии со сходной симптоматикой. Немаловажную роль могут играть различные физиотерапевтические методики, в частности вибрационно-компрессионный массаж грудной клетки.

### Литература

1. Белевский, А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ / А.С. Белевский // Лечащий врач. – 2001. – № 8. – С. 58.

2. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
3. Зайцев, А.А. Острый бронхит: практическое пособие для врачей / А.А. Зайцев М.А. Харитонов, В.В. Иванов. – М., 2016. – 41 с.
4. Зайцев, А.А. Современные возможности фармакотерапии острого бронхита / А.А. Зайцев [и др.] // Воен.-мед. журнал. – 2011. – № 10 (332). – С. 39–44.
5. Иванов, В.В. Лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии / В.В. Иванов [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 187–195.
6. Иванов, В.В. Применение аппарата для вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку у пациентов с внебольничной пневмонией / В.В. Иванов, М.А. Харитонов, А.В. Николаев // 25 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. – М., 2015. – С. 152–153.
7. Иванов, В.В. Применение вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии / В.В. Иванов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 72–78.
8. Игнатова, Г.Л. Важные особенности лечения острого бронхита / Г.Л. Игнатова [и др.] // Практ. пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 80–84.
9. Игнатова, Г.Л. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания / Г.Л. Игнатова [и др.] // Росс. мед. журн. Мед. обзор. – № 3. – 2016. – С. 130–135
10. Казанцев, А.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей / А.П. Казанцев, В.А. Казанцев. – М.: Мед. информ. аген., 2013 г. – 496 с.
11. Казанцев, В.А. Инфекция нижних дыхательных путей: парадигма рациональной терапии / В.А. Казанцев // Consilium Medicum. – 2013. – № 11. – С. 28–32.
12. Казанцев, В.А. Мукоактивная терапия при лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей / В.А. Казанцев // Мед. совет. – 2015. – № 16. – С. 83–89.
13. Лещенко, И.В. Острый бронхит: диагностика, дифференциальная диагностика, рациональная терапия / И.В. Лещенко // Росс. мед. журн. Мед. обзор. – 2013. – № 26. – С. 1249.
14. Львов, Н.И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение: дисс... д-ра мед. наук / Н.И. Львов. – СПб.: ВМА, 2016. – 313 с.
15. Практическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. В.В. Салухова, М.А. Харитонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
16. Пульмонология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с.
17. Руководство по пульмонологии / под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. – Л.: Медицина, 1978. – 504 с.
18. Синопальников, А.И. Острый бронхит у взрослых / А.И. Синопальников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 3. – С. 15–20
19. Харитонов, М.А. Функция внешнего дыхания: теория и практика / М.А. Харитонов [и др.] – СПб., Нормедиздат, 2013. – 288 с.
20. Якимова, С.С. Острый бронхит в амбулаторной практике / С.С. Якимова // Мед. совет. – 2012. – № 2. – С. 32–35
21. Braman, S.S. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / S.S. Braman // Chest. – 2006. – № 129. – P. 95–103
22. Hueston, W. Albuterol delivered by metered-dose inhaler to treat acute bronchitis / W. Hueston // Journal of Fam. Pract. – 1994. – № 39. – P. 437–440.
23. Llor, C. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial / C. Llor [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 347. – P. 5762

24. Macfarlane, J. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community / J. Macfarlane [ et al. ] // Thorax. – 2001. – № 56 (2). – P. 109–114.
25. Smith, S.M. Antibiotics for acute bronchitis / S.M. Smith [et al.] // JAMA. – 2014. – № 312 (24). – P. 2678–2679.
26. Wark, P. Bronchitis (acute) / P. Wark // BMJ Clin Evid. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1508.
27. Wenzel, R.P. Acute Bronchitis / R.P. Wenzel, A.A. Fowler // NEJM. – 2006. Vol. 355, № 20. – P. 2125–2130.
28. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version / M. Woodhead [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – Vol. 17, Suppl 6. – P. 1–59.

---

V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, A.V. Nikolaev, A.A. Zaitsev, V.A. Kazantsev,  
V.V. Ivanov, A.B. Bogomolov, K.V. Asyamov

### **Acute bronchitis: from understanding etiology to adequate therapy**

**Abstract.** *The clinic, diagnostics and differential diagnosis of the disease are discussed. In the framework of the differential diagnosis, such pathological processes as pneumonia, whooping cough, sinusitis, bronchial asthma, and chronic obstructive pulmonary disease are considered. Special attention is paid to differential diagnosis with community-acquired pneumonia. Clinical and laboratory signs of acute pulmonary inflammation are given. Attention is drawn to laboratory parameters such as C-reactive protein and procalcitonin, the high concentrations of which have a high predictive value in relation to pneumonia. The leading role of viral infection in the onset of acute bronchitis is the rationale for starting antiviral therapy for the disease, while the widespread use of antibacterial agents is an error. Anti-influenza drugs and anti-adenoviral drugs are the most widely used in medical practice. Emphasis is placed on the need for early prescribing of this group of drugs, no later than 48 hours from the onset of the disease. The use of antibiotics should be limited to clear indications. Thus, antibiotics are prescribed only in cases of clinical and laboratory evidence of bacterial infection. Attention is focused on the necessity of prescribing not only etiotropic, but also pathogenetic means of treating acute bronchitis, and lists the most effective mucolytic and anti-inflammatory drugs. Among mucolytics, ambroxol, acetylcysteine, carbocysteine, and erdosteine are most widely used in clinical practice. In the section of anti-inflammatory drugs, modern drugs are discussed, in particular, fenspiride, which demonstrates its high efficacy in patients with acute bronchitis. In the section of non-pharmacological treatment areas, a new physiotherapeutic technique of vibration and compression effects on the chest is described. Improving bronchial drainage with this technique can help reduce the duration of the inflammatory process in acute bronchitis.*

**Key words:** acute bronchitis, differential diagnosis, viral infection, antiviral drugs, antibiotics, anti-inflammatory drugs, mucolytics, physiotherapy treatment.

Контактный телефон: 8-921-362-56-05; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

А.В. Матвеевко, И.В. Чмырёв,  
Ю.Р. Скворцов, М.Ю. Тарасенко

## Методологический тупик текущей парадигмы ожоговой травмы

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

**Резюме.** Современная парадигма комбустиологии испытывает системный кризис – состояние, при котором существующие средства решения проблем и достижения целей стали уже неадекватными. Проблемные вопросы в теории и практике ожогов возникли в ходе научного поиска и открытия новых фактов, не укладывающихся в рамки прежних представлений. Наличие большого количества значимых аномалий, непредсказуемых ситуаций и парадоксов свидетельствует об исчерпании эвристических, объяснительных и предсказательных качеств парадигмы, то есть переходе её в стадию «вырождения». Сущность кризиса заключается в существовании двух взаимоисключающих путей науки – механического детерминизма (эмпиризма), не признающего элементы случайного, и вероятностного детерминизма, предполагающего вариативность событий. Согласование между ними невозможно. Сравнительный анализ результатов испытаний методами текущей парадигмы обнаруживает их существенные различия, что указывает на невозпроизводимость и непроверяемость полученных фактов. Причиной кризиса в комбустиологии является нарушение в процессе познания методологии научных испытаний, включающей философские основания науки, законы, категории и принципы диалектики, формальной логики, теории вероятности, синергетики, фундаментальных основ патологии, патофизиологии, статистики и других составляющих основания науки. Неустраняемыми источниками методологических дефектов парадигмы являются отождествление понятий «причина» и «причинный фактор», некорректная стратификация пациентов на группы исследований с использованием «тяжести травмы» как системообразующего фактора, отсутствие идеализации, применение несоответствующих шкал, статистическая «наукометрия», отсутствие достоверного прогноза исхода травмы, нарушение принципов построения тезауруса комбустиологии и использование приёмов метафизического мышления.

**Ключевые слова:** ожоги, методология, тяжесть травмы, стратификация, статистика, прогноз, летальность, состояние, фальсификация.

**Введение.** Любая проблемная ситуация в науке «вырастает» из ранее добытого знания. Она детерминируется его содержанием, актуальными противоречиями и реакцией научного сообщества. Парадигма ожоговой травмы состоит из предпосылочных знаний, результатов эмпирического уровня научных исследований и в конечном счёте не способна на большее, чем суммирование плодов наблюдения в форме относительного знания. Исчерпание эвристических, объяснительных и предсказательных качеств парадигмы и переход её в стадию «вырождения» подтверждаются критическим количеством значимых аномалий, противоречий и парадоксов. Вскрытие их причин составляет основу в постановке проблемы кризиса эмпирической парадигмы.

**Цель исследования.** Показать причины несостоятельности методологии парадигмы на основе анализа её исходных положений и результатов испытаний.

**Материалы и методы.** Материалами для анализа и выявления дефектов текущей парадигмы послужили публикации в отечественных и зарубежных журналах, монографии, клинические рекомендации, материалы съездов и научных конференций, литература по философским основам теории патологии и клинической медицины – всего более 250 источников.

**Результаты и их обсуждение.** Метод науки состоит в том, чтобы обнаруживать факты, которые могут опровергнуть теории. Не всякий метод, не любая система принципов обеспечивают успешное решение теоретических и практических проблем, поскольку не только результат исследования, но и ведущий путь к нему должен быть истинным. Метод часто определяет судьбу исследования, поскольку при различных подходах из одного и того же фактического материала могут быть сделаны противоположные выводы [5]. Данные, приведённые как в отечественных [12, 16], так и в зарубежных работах [20], существенно отличаются. Значимые различия наблюдаются в показателях общей летальности, составляющих от 1,9 до 34%, и её причинах [20]. Различаются данные о летальности при площади глубоких ожогов (ПГО) до 10% поверхности тела (ПТ), колеблющиеся от 0,5 до 37,8%, а при ПГО 11–20% и 21–30% ПТ – от 9,3 до 100% и от 24 до 83,7% соответственно [16]. По обобщенным данным всех ожоговых центров (ОЦ) России, летальность в шоке колеблется от 5 до 25% [9]. Варьируется частота смерти от ожогового сепсиса: в отечественных источниках – 26–58% [12, 17], в зарубежных – 2–84% [20]. Рекомендуются разные сроки неопределённых номинаций некрэктомии (НЭ). Оптимальными сроками первичной НЭ являются 1–5-е сутки. Оптимальные сроки ранней НЭ – 4–20-е сутки [16].

Возникает вопрос, чем объясняется невоспроизводимость результатов испытаний, выполняемых по единой методологии? Можно ли использовать эти результаты для создания различных документов? Последнее особенно важно, так как в повседневной клинической практике для профессионального обучения специалистов и создания руководящих документов следует применять только стабильно воспроизводимые протоколы. Пестрота результатов всех исследований указывает, во-первых, на гетерогенность исследуемых популяций, которая особенно затрудняет сравнения [7, 20, 26]. Во-вторых, она зависит от качества лечения, поскольку единой лечебной тактики в различных ОЦ нет [32]. Системными препятствиями для подтверждения выдвигаемых гипотез являются неадекватные методы и способы исследований, плохой дизайн контрольных и испытываемых групп, отсутствие стандартизации, субъективизм и инертность мышления специалистов [7, 26].

1. В основе методологических нарушений лежит подмена фундаментального понятия «этиология» узким понятием «причинный фактор» [3]. Этиология предполагает диалектически противоречивое взаимодействие внешних и внутренних условий, имеющее для медицины исключительное значение. Причинный фактор не ограничивается простым воздействием на организм, он взаимодействует с ним и, преломляясь через его внутренние особенности, становится причиной болезни [10].

2. Причинно-следственные отношения в этиологии определяют возникновение и протекание патологического процесса, его качество и своеобразие. Подмена понятия «этиология» привела к тому, что причинно-следственные отношения в испытаниях изучаются только с количественной точки зрения: причинный фактор – результат. «Глубина и площадь ожога являются определяющими факторами для оценки пациентов. Правильная оценка этих факторов является оптимальной для формирования соответствующего современного лечения ожогов» [1, 25]. Здесь причинный фактор (глубина и площадь ожога, или, иначе, «тяжесть травмы») жестко приравнивается к следствию (лечение, исход), качественные различия причинно-следственных отношений стираются.

Подобная детерминация определяет лечение по аналогии, поскольку исключает индивидуальный подход. Нами была доказана непригодность критериев «тяжести травмы» для научных испытаний [13].

3. Наиболее важными прогностическими факторами риска (ФР) летальности обожженных во всех возрастных группах считаются возраст, общая площадь ожога (ОПО) и ингаляционная травма (ИТ) [12, 17, 20, 31]. Ожоговая травма не является дискриминантной. Она возникает случайно у людей разного возраста, может иметь разную площадь и степень ожога. Чаще всего (74%) ожоги возникают у пациентов 20–59 лет. В 87% случаев население получает ожоги общей площадью до 30% ПТ. Среди взрослых частота ОПО <10% ПТ составляет 55,6% случаев, 10–19% – 23,6%, 20–29% – 8,3%, 30–59% – 10,1%, ≥60% – 2,2% наблюдений соответственно [2]. В то время как влияние ОПО, ПГО и ИТ на исходы изучается весьма интенсивно, ни в отечественных, ни в зарубежных исследованиях связь возраста с исходом не изучена, хотя установлена ещё в 1902 г.

4. Кроме ФР, при оценке состояния пациентов нужно учитывать влияние вмешивающихся факторов (конфаундеров), независимо связанных со смертностью: ожоги пламенем, алкоголизм, курение, сопутствующие неврологические состояния и хронические заболевания [18, 20, 28]. К ним также относят попытку самоубийства [23], хотя его влияние ряд авторов отрицают. Совершенно не учитываются конституция и трофологический статус пациентов, время госпитализации, профессионализм ожоговой бригады, сроки и качество догоспитальной помощи, а также другие факторы, влияющие на универсальные взаимосвязи и взаимодействия и вызывающие «смещение смертности» [24].

5. Если российские специалисты выделяют группы пациентов по ОПО и ПГО, классифицируя их площадь по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), то за рубежом формирования групп по каким-либо критериям нет. Они формируются хаотично, например при определении конечной величины коэффициента регидратации (КР) жидкостного замещения (ЖЗ) с целью оптимизации реанимации ожогового шока (ОШ) по Парклендской формуле (ПФ) с начальным КР = 4 мл (таблица).

Таблица

Показатели групп пациентов в исследованиях разных авторов

Показатель	M.B. Klein et al. [27]	J. Blumetti et al. [19]	R. Cartotto, A. Zhou [21]	M. Sanchez et al. [30]
Число больных	72	483	31	132
Возраст, лет	40,6 (18–86)	40,7±16,7	51±20	48±18
ОПО, %	44,5 (20–90)	40±17	27±10	35±22
ПГО, %	30,7 (1–90)	21,7±20,3	8±10	–
Причинные факторы	Любые	Кроме электр.	Кроме электр.	Любые
ИТ, %	42	15,7	–	39,4
Поступление в ОЦ, ч	До 12	–	До 6	До 8
ЖЗ за 24 ч, л	17,2±9,4	19,06	13,4±7,39	13,1±10,9
КР, мл/кг/%	5,2	6,0	6,7±2,8	5,2±4,7
Летальность, %	25	17	32	23

Выводы из этих работ фиксируют общую тенденцию: «кажется, что ПФ отстаёт в расчёте адекватного объема жидкости для реанимации». Не только оптимизировать ПФ при таком дизайне, но и вообще установить какие-либо закономерности нельзя. Поэтому в настоящее время доказательных данных в поддержку стандартного лечения ОШ нет [29].

6. Интерпретируя результаты испытаний, специалисты часто прибегают к подмене выражения «тяжесть травмы» выражением «тяжесть состояния», что приводит к парадоксу. Так, среди пациентов с изолированной ИТ у 68% было диагностировано «тяжёлое и крайне тяжёлое состояние», при этом ни один из них не умер (летальность 0). Среди 62 пострадавших с ОПО 1–20% ПТ при поступлении в медицинские учреждения «тяжелое состояние» было установлено у 75%, у 13% – «крайне тяжёлое»; у 27,3% из них был диагностирован ОШ. Общая летальность в группе составила 4,5%; 3 пациента умерли в «периоде острой ожоговой токсемии» [1]. Возникает вопрос, по каким критериям и насколько точно диагностировано тяжелое и крайне тяжелое состояние у 68% пациентов в первом и у 88% (55 пациентов) во втором случае, если летальность составила 0 и 4,5%? Объяснить это невозможно. Напомним, тяжесть состояния (68 и 88%) – это выраженная в процентах вероятность летального исхода. Парадоксальное противоречие диагноза на основе «тяжести состояния» и величины летальности указывает на отсутствие необходимых и достаточных оснований для оценки тяжести состояния. Некорректным в испытаниях является использование шкал, созданных для других видов патологии: SAPS II, APACHE II, MODS, SOFA, ISS и др.

7. Для принятия решений о начале лечения, его мониторинге и диагностических пробах необходимы данные прогноза. Их выбор, основанный на предвидении, является главным атрибутом руководства к действиям, позволяющим перераспределять риски и шансы в пользу пациента. Десятки моделей прогноза на базе линейной корреляции пригодны в большинстве случаев для одной-единственной группы в течение короткого периода времени и неприменимы к популяции, из которой была сформирована выборка. Метод изучения статистических зависимостей определяет эффективность модели прогноза. При многофакторном логистическом регрессионном анализе не ИТ, а механическая вентиляция является ФР смертности. При однофакторном анализе не установлена связь со смертностью как механизмом травмы, а также задержки поступления в ОЦ [23]. Несмотря на повышение выживаемости пациентов с течением времени [20], установить истинные количественные отношения характеристик обожженных с исходом невозможно из-за ФР и множества конфаундеров, вызывающих «смещение смертности» [24]. Результаты исследований, в которых «вмешивающиеся» факторы не принимаются во внимание, являются ошибочными. Одна модель на основе линейной зависимости не может использоваться в других ОЦ [32]. Принципи-

альным является тот факт, что изучать нелинейные (вероятностные) зависимости с помощью линейных корреляций некорректно. В свете изложенного архаичной является рекомендация использования с этой целью индекса S. Vaux, или индекса H. Frank, или индекса тяжести повреждения (ИТП) [3].

8. Избирательное использование полученных в испытаниях фактов и цифр, к которым часто прибегают специалисты или навязывают эксперты, влияет на наше понимание сущности происходящего. Если в группе из 100 пациентов у 50 возраст будет равен 20 годам, а у 50 других – 80, то его среднее значение  $M \pm$  будет  $50 \pm 30$  лет. Однако в группе не будет ни одного пациента в возрасте 50, 30 или 70 лет [6]. Это типичная ошибка в большинстве научных статей. Материалы в подавляющем большинстве исследований нерепрезентативны [22] и не обеспечивают идеализацию пациентов, а так называемые «модельные контингенты» – это наукообразие.

9. Любое научное исследование должно обладать достаточной достоверностью (внутренняя валидность) и возможностью экстраполировать результаты на популяцию (внешняя валидность), из которой была сформирована выборка. Результаты, не являющиеся истинными к изучаемой выборке или популяции, указывают на наличие систематических и случайных ошибок в испытаниях. Ошибки, приводящие к неслучайному отклонению результатов от истинных значений, называются системными, или смещениями. Они обусловлены различиями в характеристиках пациентов в группах испытаний и вмешивающимися факторами, что приводит к смещению в них качественно различных состояний, или конфаундингу [13]. При этом эффект изучаемого воздействия смешивается с эффектом другого воздействия, оказывающего влияние на исход, что приводит к систематической ошибке особенно в клинических испытаниях, проводимых без рандомизации. Нерепрезентативное число неидеализированных пациентов не позволяет выделять группы с однородными переменными – один из методов контроля конфаундинга – и проводить качественную рандомизацию – основной вид борьбы с системной ошибкой в контролируемых клинических испытаниях.

10. Суммирование результатов эмпирического уровня научных исследований отличается неполнотой совпадения образа с реальным объектом. Эмпирические «законы» парадигмы являются всего лишь эмпирическими обобщениями, поскольку выходят за пределы наблюдения только в качестве предположительных утверждений. Сущность научного поиска состоит в стремлении приблизиться к истине. Истина, как гносеологическая категория, характеризует не сам объект, а знания о нем. Истины научного знания универсальны. Они «безличны» и принадлежат к формам знания, базирующимся на признании истины по объективно достаточным основаниям. Ключевыми для демаркации научного и эмпирического знания являются истинность, новизна, формальная непротиворечивость, опытная проверяемость, воспроизводимость,



открытость для критики, свобода от предвзятости, строгость и др. Объективность знания – это содержание знаний, которое определяется объектом и не зависит от субъекта познания. Научная объективность определяется как интерсубъективность, которая в отличие от индивидуального мнения выражает свойство общезначимости для всех специалистов. Признак интерсубъективности конкретизируется требованием воспроизводимости научного знания, то есть одинаковостью результатов, получаемых каждым исследователем при изучении одного и того же объекта в одних и тех же условиях. Истины практически-обыденного (эмпирического) знания остаются «персональными», так как относятся к таким формам знания, которые предполагают признание истины по недостаточным на то основаниям. Для разграничения научного и ненаучного знания предложена фальсификация – способ указать на такие экспериментальные условия опыта, при которых основные положения выдвинутой гипотезы будут ложными. Процесс фальсификации описывается логической схемой «modus tollens»: если А, то В; неверно В, следовательно, неверно А. Отождествлять результаты любого испытания с объектом исследования нельзя. Эмпирический объект существует независимо от исследователя, тогда как метод получения результатов и их интерпретация являются функцией исследователя. «Наука зависит от интересов исследователя, от его точки зрения» [14].

11. Постановка проблем в комбустиологии осуществляется лишь на уровне здравого смысла. Основной для формирования предполагаемой гипотезы (цель работы) и её частных задач являются различия в результатах, выявленных в ходе анализа материалов качественных литературных обзоров, которые выдаются за проблемные вопросы. Но эти различия не противоречат друг другу, это мнимые противоречия, иначе контрпримеры (аномалии) описывают одни и те же тенденции с разной степенью вероятности. Не случайно ряд авторов указывают на почти не поддающиеся установлению цели исследований, часто не имеющие смысла [26]. Так как всякий раз результаты нового исследования неизбежно будут отличаться от других, то его интерпретация становится, по образному выражению классика, новым изложением «истории кочерги и значения ухвата» [8].

12. Индивидуальные испытания и систематические обзоры лежат в основе клинических рекомендаций, протоколов и стандартов. Индивидуальные испытания являются не лучшими доказательствами. Аккумулированные в качественных систематических обзорах, они не дают ответов на поставленные в них вопросы [7, 27]. Несмотря на утверждение Т. Гринхалх [7] о том, что «никакие систематические обзоры не могут исправить ситуацию в отсутствие критериев, которые могут выступать эталонами сравнения, ... сегодня рекомендации практически больше не создаются способом «умудрённые опытом люди садятся за круглый стол» и это большое достижение медицины, основанной на доказательствах!», эта практика про-

должается [3]. Подобные рекомендации и протоколы имеют низкие уровни доказательности. В Клинических рекомендациях 2017 г. [3] 58% рекомендаций базируется на ограниченном уровне доказательности (С) и мнениях экспертов (D), хотя в преамбуле документа указано, что он основан на «доказанном клиническом опыте». Критическим для испытаний методом парадигмы является невозможность объединить их результаты в статистические систематические обзоры – мета-анализ, который должен гарантировать неизменность результатов в отличие от случайного, непреднамеренного их достижения [7].

13. Объединение разрозненных знаний в понятие «ожоговая болезнь» (ОБ) [3, 12, 17] не образует науки, так как не имеет реальной связи с фактами. «Введение термина «ожоговая болезнь» не способствовало разрешению трудных вопросов лечения общих нарушений при тяжелых ожогах. Лечение остаётся симптоматическим и ограничивается обычно коррекцией наиболее явных и измеримых нарушений» [15]. Это понятие отсутствует в МКБ-10, и в рамках формальной логики его определения нет, а описания расплывчаты. Тем не менее это гипотетическое понятие входит в руководящие документы. Используя аналогию нобелевского лауреата М. Алле [4], ОБ следует рассматривать как «литературную теорию», или псевдотеорию, в основе которой лежит аксиома о ключевой роли «тяжести травмы». Большая часть её положений базируется на предпосылках, принятых без достаточных доказательств, преимущественно на основании мнений экспертов. Она создана на основе индукции и построена с помощью аксиоматического способа с использованием приемов софистики и эклектики. Типичными признаками псевдотеории являются подмена понятий, отсутствие строгости в доказательствах, частое использование метафизических понятий и выражений (обширные или ограниченные ожоги, ожоговый шок, тяжесть травмы), неопределённый смысл которых часто меняется в ходе рассуждений у разных авторов. Не имея точного значения, эти слова могут обозначать всё что угодно, тем самым защищая псевдотеорию от критики.

14. «Успешное лечение больных с обширными и глубокими ожогами возможно только на основе своевременной, адекватной тяжести травмы и состоянию больного комплексной терапии ожоговой болезни во все ее периоды, начиная с ожогового шока» [3]. Если слово внутри тезауруса имеет значение, то принято считать, что оно обозначает «понятие». Если только кажется, что слово имеет значение, тогда как в действительности оно таковым не обладает, то мы говорим о «псевдопонятии». Слова, для которых не даётся критерия, оказываются лишёнными значения, и предложения, состоящие из них, ничего не выражают, они являются пустыми псевдопредложениями [11], как и приведённая цитата. Для слов и словосочетаний «обширные», «своевременный», «адекватный», «тяжесть травмы», «состояние», «ожоговая болезнь», «ожоговый шок» объективные критерии не установлены.

Эксплицитное (истинное) содержание цитаты равно нулю. На первое место выходит имплицитная (интуитивная) информация, существующая как подтекст. Она описывает явление или образ вместо реальной ситуации, воспринимается без анализа и критической оценки, а значит, принимается такой, какая есть. Врач-хирург воспринимает её буквальный смысл и вместе с тем дополняет и расширяет его на основе своего личного опыта и знаний. Но у каждого врача различный жизненный и профессиональный опыт, уровень образования и всевозможные ассоциации. Для перевода слова в понятие необходима процедура его операционализации. При этом понятия переводятся в переменные, для чего выбирается тип шкалы и единицы измерения. Понятие может содержать несколько терминов, которые позволяют классифицировать и упорядочивать информацию. Термины должны быть максимально конкретными, однозначными и нейтральными. Неопределённость понятий, неправильное использование слов ведёт к беспечности в формулировке мыслей, искажению мышления и, как следствие, к неправильным действиям.

15. Результаты научных исследований, проведённых методами парадигмы, воплощаются в научных статьях, диссертациях и т. д. После их всесторонней оценки они используются на практике. В обобщенном виде они включаются в различные документы: законы, учебники, руководства, клинические рекомендации, стандарты, протоколы и др. Главный их недостаток в том, что их использование в повседневной практике в условиях дефицита объективной информации обуславливает устойчивый стереотип действий (например, выделение групп по ОПО, ПГО или ИТП или использование ПФ), часто ошибочный, но гарантирующий успешный клинический результат.

**Заключение.** Основной чертой науки является не монополия на истину в последней инстанции, а стремление к достижению знания рациональными методами. Первой особенностью научного познания является его объективность, то есть такое содержание, которое не зависит ни от человека, ни от человечества. Человек, приверженный к научным взглядам, понимает, что всё в мире развивается независимо от того, нравится нам это или нет. Частные мнения и авторитеты ничего с этим поделать не могут. Действительность показывает, что научное сообщество всеми силами старается как можно дольше навязывать практике свои правила, игнорируя любые противоречия, но наступает момент, когда подобная деятельность перестает давать ожидаемый результат. Есть несколько препятствий для превращения комбустиологии в истинную науку: ошибочный или плохой дизайн клинических исследований, неприятие и инертность мышления специалистов, замалчивание альтернативных точек зрения, огульное отрицание, отказ от публикации и т. д. Объясняя наличие множественных различий и аномалий, противоречий и парадоксов всевозможными причинами, часто с использованием приёмов софи-

стики и эклектики, авторы неосознанно/осознанно избегают реальности проблемы. Проблемой текущей парадигмы является применение неадекватных методов испытаний с позиций фундаментальных основ методологии научного познания. Тупик в парадигме комбустиологии – это неспособность определять тяжесть состояния пациентов – ключевой элемент в научной теории комбустиологии.

### Литература

1. Алексанин, С.С. Концепция и технологии организации оказания экстренной медицинской помощи при ожоговой травме в чрезвычайных ситуациях: монография / С.С. Алексанин, А.А. Алексеев, С.Г. Шаповалов. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2016. – 303 с.
2. Алексеев, А.А. Анализ работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2016 год / А.А. Алексеев, Ю.И. Тюрников // Сб. научн. тр. V съезда комбустиологов России. – М., 2017. – С. 5–8.
3. Алексеев, А.А. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей: клинические рекомендации / А.А. Алексеев [и др.]. – М., 2017. – 115 с.
4. Алле, М. Экономика как наука / М. Алле. – М.: РГУ, 1995. – 168 с.
5. Баскаков, А.Я. Методология научного исследования: учебное пособие / А.Я. Баскаков, Н.Е. Туленков. – 2-е изд., испр. – К.: МАУП, 2004. – 216 с.
6. Виллар, И. Как читать медицинские журналы: 10 вопросов о науке / И. Виллар, А. Улиарте // Акт. вопр. анестезиол. и реаниматол: освежающий курс лекций (7-й вып.); пер. с англ. – Архангельск: СГМУ, 2002. – С. 207–211.
7. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины; пер с англ. / Т. Гринхальх. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.
8. Добролюбов, Н.А. Литературные мелочи прошлого года / Н.А. Добролюбов. – М.: Художественная литература, 1937. – Т. 4. – С. 40–92.
9. Жегалов, В.А. Полемические заметки по оценке тяжести ожогов и ожогового шока / В.А. Жегалов // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: мат. конгр. – Н. Новгород, 2001. – Ч. II. – С. 41–43.
10. Зайчик, А.Ш. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). – Изд. 4-е / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 656 с.
11. Карнап, Р. Преодоление метафизики логическим анализом языка; пер. с нем. А.В. Кезина / Р. Карнап // Вестн. МГУ. – 1993. – № 6. – С. 11–26.
12. Крутиков, М.Г. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук / М.Г. Крутиков. – М., 2005. – 371 с.
13. Матвеев, А.В. О критериях тяжести ожоговой травмы / А.В. Матвеев [и др.] // Воен. мед. журн. – 2018. – Т. 339, № 3. – С. 21–26.
14. Поппер, К.Р. Предположения и опровержения: Рост научного знания / К.Р. Поппер; пер. с англ. – М.: АСТ, 2004. – 638 с.
15. Рудовский, В. Теория и практика лечения ожогов; пер. с англ. / В. Рудовский [и др.]. – М.: Медицина, 1980. – С. 238.
16. Чмырёв, И.В. Некрэктомия у обожженных: инновационные подходы при оказании специализированной медицинской помощи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Чмырёв. – СПб.: ВМА, 2014. – 117 с.
17. Шлык, И.В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных: дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Шлык. – СПб., 2009. – 252 с.
18. [Ahrns, K.S. Trends in burn resuscitation: shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies / K.S. Ahrns // Crit. Care Nurs.Clin. North Am., 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 75–98.](#)

19. Blumetti, J. The Parkland Formula Under Fire: Is the Criticism Justified? / J. Blumetti [et al.] // J. Burn Care Res. – 2008 – Vol. 29, № 1. – P. 180–186.
20. Brusselaers, N. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality / N. Brusselaers [et al.] // Crit. Care, 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 1–12.
21. Cartotto, R. Fluid creep: the pendulum hasn't swung back yet! / R. Cartotto, A. Zhou // J. Burn Care Res. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 551–558.
22. Cotton, B.A. Prehospital Fluid Resuscitation in the Injured Patient / B.A. Cotton [et al.] // J. Trauma. – 2009. – Vol. 67, № 2. – P. 389–402.
23. Galeiras, R. A model for predicting mortality among critically ill burn victims / R. Galeiras [et al.] // Burns. – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 201–209.
24. Germann, G. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems / G. Germann [et al.] // Burns. – 1997. – Vol. 23, № 3. – P. 195–203.
25. Giretzlehner, M. The determination of total burn surface area: How much difference? / M. Giretzlehner [et al.] // Burns. – 2013. – Vol. 39, № 6. – P. 1107–1113.
26. Greenhalgh, D.G. Burn resuscitation / D.G. Greenhalgh // J. Burn Care Res. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 1–11.
27. Klein, M.B. The Association Between Fluid Administration and Outcome Following Major Burn (A Multicenter Study) / M.B. Klein [et al.] // Ann. Surg., 2007. – Vol. 245, № 4. – P. 622–628.
28. Krishnanab, P. Cause of death and correlation with autopsy findings in burns patients / P. Krishnanab [et al.] // Burns, 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 583–588.
29. Pham, T.N. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation / T.N. Pham, L.C. Cancio, N.S. Gibran // J. Burn Care Res. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 257–266.
30. Sanchez, M. A protocol for resuscitation of severe burn patients guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels: a 3-year prospective cohort study / M. Sanchez [et al.] // Criti. Care. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 176–182.
31. Sheppard, N.N. Prognostic scoring systems in burns: review / N.N. Sheppard [et al.] // Burns. – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 1288–1295.
32. Zawacki, B.E. Multifactorial probit analysis of mortality in burned patients / B.E. Zawacki [et al.] // Ann. Surg. – 1979. – Vol. 189, № 1. – P. 1–5.

A.V. Matveenko, I.V. Chmyrev, Yu.R. Skvortsov, M.Yu. Tarasenko

### Methodological impasse of the current paradigm of burn injury

**Abstract.** *The modern paradigm of combustology is experiencing a systemic crisis – a state in which existing means of solving problems and achieving goals have already become inadequate. Problematic issues in the theory and practice of burns arose in the course of scientific search and discovery of new facts that do not fit into the framework of previous concepts. The presence of a large number of significant anomalies, unpredictable situations and paradoxes testifies to the exhaustion of the heuristic, explanatory and predictive qualities of the paradigm, that is, its transition to the stage of «degeneration». The essence of the crisis is the existence of two mutually exclusive ways of science – mechanical determinism (empiricism), which excludes elements of random and probabilistic determinism, which presupposes the variability of events. The coordination between them is impossible. Comparative analysis of the test results by the methods of the current paradigm reveals their significant differences, which indicates the non-reproducibility and non-verifiability of the received facts. The cause of the crisis in combustology is a violation in the process of cognition of the methodology of scientific tests, including the philosophical foundations of science, laws, categories and principles of dialectics, formal logic, probability theory, synergetics, the fundamental foundations of pathology, pathophysiology, statistics, etc., which constitute the foundations of science. The unavoidable sources of methodological defects of the paradigm are: identification of the concepts cause and causative factor, incorrect stratification of patients into groups of studies using the «severity of injury» as a system-firming factor, the lack of idealization, the use of inappropriate scales, statistical «scientometry», the lack of reliable prognosis of the outcome of injury, violation of principles the construction of the thesaurus of combustology and the use of methods of metaphysical thinking.*

**Key words:** *burns, methodology, severity of injury, stratification, statistics, prognosis, mortality, condition, falsification.*

Контактный телефон: +7-921-300-67-57; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

## Состояние и перспективы разработки средств профилактики и лечения отравления биологическими токсинами — потенциальными агентами биотерроризма

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

**Резюме.** Токсины биологического происхождения представляют собой регуляторные элементы, действующие в гетерологических клеточных системах вне их контроля и сдвигающие равновесие протекающих в них физиологических процессов. По своей природе биологические токсины делятся на фитотоксины, зоотоксины, микробные токсины, синтетические токсины, по роли в жизнедеятельности организма-продуцента — на эндотоксины и экзотоксины (экзотоксины), а по действию на поражаемый организм — на нейротоксины, цитотоксины (токсины-эффекторы), токсины-ферменты, токсины — ингибиторы ферментов. Большое разнообразие биотоксинов и достаточно высокая их биологическая активность по отношению к живому организму, а также отсутствие в своем большинстве эффективных специфических средств профилактики и лечения вызываемых ими патологических процессов ставит проблему их поиска и разработки в категорию значимых и актуальных проблем современного здравоохранения и военной медицины. Применительно к последней значимость и актуальность проблемы подтверждается высокой вероятностью использования биотоксинов в качестве потенциальных агентов биотерроризма. Пристальное внимание уделено современному состоянию профилактики и лечения отравлений биотоксинами, анализу сведений, касающихся перспективности использования в этих целях антительных препаратов. Получены первые результаты относительно профилактической и терапевтической эффективности поливалентных гетерологических сывороток при интоксикациях стафилококковым энтеротоксином, мышино-человеческих химерных антител в отношении стафилококкового энтеротоксина В. В доклинических условиях исследуются препараты на основе моноклональных антител к холерному токсину и шигатоксину.

**Ключевые слова:** агенты биотерроризма, антительные препараты, биотоксины, биотерроризм, ботулинические нейротоксины, лечение интоксикаций биотоксинами, профилактика интоксикаций биотоксинами, рицин, шигатоксин.

Заболевания, опосредованные биотоксинами, достаточно распространены в человеческой популяции. В последнее время на основе биотоксинов разрабатываются лекарственные препараты, с успехом применяемые в косметологии, терапии онкологических заболеваний и других областях медицины. Однако приоритетным является использование биотоксинов в качестве потенциальных поражающих биологических агентов или агентов биотерроризма [4, 24]. Обусловлено это многообразием и тяжестью вызываемых ими патологических состояний, а также их ничтожно малыми концентрациями, способными вызвать подобные состояния у человека. Подтверждением этого являются данные, приведенные в таблице 1. Например, ботулинические нейротоксины (БН) способны вызвать параличи мышц, приводящие к смертельному исходу, стафилококковый энтеротоксин В (СЭВ) при попадании в организм вызывает развитие лихорадки, тошноты, рвоты, диареи, а также синдромы со стороны легочной системы. Эпсилон-токсин *Clostridium perfringens* при аэрозольном применении может вызвать острый отек легких. Рицин, абрин и другие растительные токсины могут вызвать проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, геморрагические поражения слизистой желудка и кишечника, мы-

шечные некрозы после внутримышечного введения, а также тяжелые поражения легких при ингаляционном применении.

Большинство биотоксинов представляют собой А-В структуры, предполагающие наличие В-домена, участвующего в их связывании с соответствующим рецептором на поверхности клетки хозяина и способствующего транспортировке токсинов в клетку, и А-домена, проявляющего ферментативную (токсическую) активность в отношении клетки хозяина.

Структура В-домена зависит от структуры рецепторов-мишеней, с которыми взаимодействует токсин. В то же время структура А-домена более консервативна, особенно в отношении участков, на которые направлено их ферментативное действие [24]. По механизму действия биотоксины подразделяют на 5 типов:

1) порообразующие: действуют посредством встраивания в плазматическую мембрану клетки хозяина, формируют трансмембранные поры, что приводит к лизису клетки-мишени. К их числу отнесены *E. coli* (HlyA), аденилатциклаза *B. pertussis*, лейкотоксин *Pasterella haemolytica* [24];

2) ингибирующие синтез белка: действуют как специфические аденозинтрифосфат (АДФ)-рибозилтрансферазы, которые рибозилируют фактор

**Показатели отдельных биотоксинов в контексте потенциальных агентов биотерроризма (ПАБ) и их сравнение с наиболее важными химическими поражающими агентами (по величине ЛД<sub>50</sub>) [6, 24]**

Токсин/ХПА	Структура	Механизм действия	Величина ЛД <sub>50</sub> (мышь, в/в, мкг/кг)	Молекулярная масса, кДа
Ботулинические нейротоксины	Белок	Ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ)	0,001	150000
Палитоксин	Полиспирт	Блокатор К <sup>+</sup> -каналов	0,15	2700
Тайпотоксин	Белок	Ингибирование выделения АХЭ	2	35000
Рицин	Белок	Блокирование белкового синтеза	3	62000
Тетродотоксин	N-гетероароматическое соединение	Блокатор Na <sup>+</sup> -каналов	8	319
Сакситоксин	N-гетероароматическое соединение	Блокатор Na <sup>+</sup> -каналов	10	299
Физостигмин	Алкалоид	Ингибирование АХЭ	450	275
T-2 токсин	Трихотецен	Ингибирование синтеза белка	1200	466
VX	Фосфорорганическое соединение	Ингибирование АХЭ	15	267
GD	Фосфорорганическое соединение	Ингибирование АХЭ	64	182
GB	Фосфорорганическое соединение	Ингибирование АХЭ	100	140

**Примечание:** ЛД<sub>50</sub> – доза биотоксина, вызывающая 50% гибель экспериментальных животных; ХПА – химический поражающий агент, в/в – внутривенный путь введения биотоксина; VX – фосфорорганическое отравляющее вещество нервно-паралитического действия, O-этил-S-β-диизопропиламиноэтилметилфосфанат, представитель V-серии агентов; GB – изопропиловый эфир метилфторофосфоновой кислоты; GD – пинаколиновый эфир метилфторофосфоновой кислоты.

элонгации 2, инактивируют его и подавляют синтез белка в клетках-мишенях. К их числу отнесены шигатоксин, дифтерийный токсин и др. [6, 7];

3) генерирующие образование вторичных мессенджеров (посредников): ингибируют синтез отдельных белков эукариотических клеток, не приводя к их апоптозу, активируют вторичные мессенджеры, способные усиливать или искажать ответную реакцию эукариотических клеток на внеклеточные сигналы [24];

4) протеолитические: связываются с рецепторами на поверхности пресинаптической мембраны двигательных нейронов периферической нервной системы и вызывают протеолиз белков, приводя к ингибированию высвобождения ацетилхолина и предотвращению мышечных сокращений. К их числу относят БН, столбнячный токсин и др. [10];

5) активирующие иммунный ответ: действуют непосредственно на иммунокомпетентные клетки посредством связывания с различными участками белков главного комплекса гистосовместимости II типа, экспрессированных на антигенпрезентирующих клетках, и бета-элементами T-клеточных рецепторов, приводя в целом к активации процессов их пролиферации, а также синтеза и секреции цитокинов (интерлейкины-1, 2 и 6 типов), γ-интерферона, факторов некроза опухолей α и β и др. [11, 24].

Приоритет в плане предполагаемого использования в качестве ПАБ принадлежит БН, токсинам *Cl. perfringens*, рицину, сакситоксину, шигатоксину, токсинам *S. aureus*, тетродотоксину, веротоксину, афлатоксину, абрину, столбнячному токсину, трихотеценовым микотоксинам [8, 9, 18, 23]. Поэтому наличие

в арсенале современной медицины высокоэффективных средств профилактики и лечения интоксикаций, вызванных этими токсинами, в научно-практическом отношении представляется весьма важным.

С учётом сведений, приведенных в таблице 1, первостепенное значение в плане профилактики и лечения поражений ПАБ отводится средствам, способным повысить невосприимчивость организма к отравлениям БН [2, 20, 25]. В настоящее время арсенал подобных средств включает полианатоксины и генномодифицированные вакцины (средства активной иммунопрофилактики интоксикаций БН), а также препараты на основе гетерологичных и гомологичных специфических антител. Отечественным средством специфической активной иммунопрофилактики отравлений БН является трианатоксин очищенный адсорбированный жидкий, обеспечивающий высокий уровень специфической защиты в отношении БН типов А, В, Е [1]. За рубежом наиболее интенсивно используется пентавалентный ботулоанатоксин. При применении для первичной иммунизации препарат вводят в объеме 0,5 мл по схеме с четырьмя последовательными инъекциями (0,5 мл сразу, через 2 недели, через 12 недель и 24 недели) с последующей ежегодной ревакцинацией. На сегодняшний день привито порядка 200000 человек персонала специализированных лабораторий из числа групп риска и 8000 военнослужащих, при этом показано, что полианатоксин характеризуется безопасностью и умеренно выраженными местными поствакцинальными реакциями [21]. В перспективе за рубежом разрабатывается октавалентный ботулинический анатоксин,

применение которого позволит сформировать невосприимчивость организма одновременно ко всем известным на сегодняшний день типам БН [21].

Перспективным представляется направление создания генно-инженерных ботулинических вакцин. Так, рекомбинантные тяжелые цепи БН возможно наработать с помощью *Escherichia coli* и *Pichia pastoris*. В доклинических исследованиях показано, что мыши, иммунизированные рекомбинантными тяжелыми цепями БН, становятся невосприимчивыми к отравлению БН. Вакцинные препараты на основе рекомбинантных тяжелых цепей БН были высокоиммуногенными и продуцировали высокие уровни антитоксических антител, что говорит об их эффективности и подтверждает перспективность их использования при терапии ботулизма [21]. Ботулинический нейротоксин рекомбинантного типа А (BoNT/A<sup>RYM</sup>) характеризуется высокой иммуногенностью. Исследования на мышах показали, что при их иммунизации BoNT/A<sup>RYM</sup> (1,0 мкг) животные выживали даже при заражении дозами, в 10000 превышающими 1 BoNT/A ЛД<sub>50</sub>. Дезоксирибонуклеиновокислотные (ДНК)-вакцины также изучаются в противоположность рекомбинантным субъединичным вакцинам, причем они достаточно просты при получении и очистке [5]. Плазмидные ДНК реплицируют векторы, являющиеся дериватами таких альфа-вирусов, как синдбис (СИН) и вирус леса Семлики (ВЛС), используются для формирования бустерного иммунного ответа. Иммуногенность плазмидной ДНК-вакцины (pSCARSHc), кодирующей домен тяжелой цепи БН типа А, сравнивали с обычной плазмидной ДНК-вакциной (pcDNASHc), кодирующей аналогичный антиген. pSCARSHc более выражено, чем pcDNASHc, индуцировала БН типа А – специфические антитела у мышей, вызывая параллельно с этим формирование защиты против отравления ботулотоксином. Потенциальное использование аденовирус-векторной рекомбинантной вакцины, основанной на тяжелой цепи БН типа С, в настоящее время активно изучается. Вакцина способствует формированию выраженного иммунного ответа против отравления БН типа С на достаточно продолжительный период времени [1]. Активно изучается бивалентная А/В Н<sub>С</sub>-вакцина, которая к настоящему времени прошла доклинические и клинические исследования [5].

Помимо БН, средства активной специфической иммунопрофилактики имеются и в отношении отравлений столбнячным токсином. Невосприимчивость организма к упомянутому токсину в основном обеспечивается иммунобиологическими лекарственными препаратами (ИЛП), составным компонентом которых является столбнячный анатоксин [1, 16]. Основными препаратами для активной специфической профилактики отравлений столбнячным токсином являются вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина); анатоксин-дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин); анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с умень-

шенной концентрацией антигена жидкий (АДС-М); анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин); тетраанатоксин очищенный концентрированный адсорбированный жидкий для одновременной специфической иммунопрофилактики интоксикаций БН типов А, В, Е и столбнячного токсина; вакцина комбинированная гепатита В и анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов, сорбированных на алюминия гидроксиде (БУБО-м-вакцина) [1]. Аналогичным образом обстоит дело и в отношении интоксикаций, вызванных токсинами клостридий – потенциальных этиологических агентов раневой инфекции. В этом аспекте также приоритет в области формирования активного иммунитета отдается анатоксинам [1].

В отношении других биотоксинов – ПАБ – средства активной специфической иммунопрофилактики либо отсутствуют вовсе, либо находятся в самом начале разработки. При этом приоритет отдается сывороточным и/или иммуноглобулиновым препаратам. Исследования проходят как в направлении создания моно- и поливалентных гетерологичных (лошадиных) сывороток, так и препаратов на основе моноклональных гомологичных и гетерологичных антител (мАТ) к соответствующему биотоксину. В частности, показано, что сыворотка, полученная от людей, контактировавших с *S. aureus*, содержала поликлональные антитела к антигенам упомянутого микроорганизма и стафилококковому энтеротоксину. Ее применение через 4 ч после заражения полностью защищало приматов от аэрозольного заражения стафилококковым энтеротоксином В в дозе 5 ЛД<sub>50</sub> [15]. Доклиническую оценку проходят препараты на основе мышино-человеческих химерных антител в отношении стафилококкового энтеротоксина В, например HuMAb-154. Препарат обладает способностью нейтрализовать энтеротоксин *in vitro* и *in vivo*, связывается с СЭВ с аффинностью 0,29 нМ и перекрестно реагирует со стафилококковым энтеротоксином типов А, С1 и D [3]. Два химерных IgG, представляющих собой парентеральные мАТ, исследуются в доклинических условиях на мышинной модели отравления рицином. При этом мышинные мАТ 4С13 применяли в дозе 100 мкг/мышь (n=4) внутрибрюшинно через 30 мин после интоксикации 2 мкг рицина (10 ЛД<sub>50</sub>) и получили полную защиту отравленных [22]. Вторые мышинные мАТ RAC18 оценивали на аспирационной модели отравления, когда рицин и мАТ вводили в орофарингиальную область животным. При этом мышей (n=10) заражали 16 мкг/кг (~3 ЛД<sub>50</sub>) рицина перед применением 50 мкг антител. Полное выживание животных регистрировали, если мАТ применяли через 4 ч после введения рицина, 60 и 50% животных выживало, если мАТ применяли через 18 ч и 24 ч после отравления рицином соответственно. Заметим, что мАТ RAC18, нейтрализующие рицин, являются более близкими к человеку, поскольку относятся к scFv анти-RTA 43RCA-антителам, выделенным от иммунизированных обезьян [12, 13]. Препараты антител активно разрабатываются в отношении шига-

токсина и токсина *Vibrio cholerae*. Получены химерные моноклональные антитела H $\alpha$ Stx1 и H $\alpha$ Stx2 (Shigamabs<sup>®</sup>, также именуемые c $\alpha$ Stx1 и c $\alpha$ Stx2) в отношении Stx 1 и Stx 2 шигатоксинов, продуцируемых *E. coli*. Оба препарата проходят вторую фазу клинической апробации. Защитная эффективность антительного препарата H $\alpha$ Stx1 оценивалась на модели отравления животных (белые мыши) Stx1 токсина. При этом антительный препарат вводился дважды внутривенно в разовой дозе 2,05 мкг за 24 ч до заражения и одновременно с заражением. В результате регистрировалась полная защита экспериментальных животных (n=5) от внутривенного введения 20 ЛД<sub>50</sub> Stx1 [14]. Используя аналогичную схему применения, но против отравления Stx2 токсина, антительный препарат H $\alpha$ Stx2 применяли двукратно по 0,5 мкг против 10<sup>10</sup> колониеобразующих единиц (КОЕ) *E. coli* штамм 86–24 (продуцирует Stx2) или двукратно по 116 мкг против 10<sup>8</sup> КОЕ *E. coli* штамм O91:H21 (продуцирует Stx2d). В обоих случаях обеспечивалась 100% выживаемость животных, инфицированных каждым токсигенным штаммом *E. coli*. Наиболее известные разработки специфических антительных препаратов в отношении холерного токсина основаны на использовании мышинных антилиполисахаридных моноклональных антител 72, 1, которые направлены против *Vibrio cholerae* и защищают против обоих токсигенных штаммов возбудителя Огава (O395) и Инаба (569В). В случае, когда в ходе экспериментальных исследований 50 мкг моноклональных антител предварительно смешивали с 10<sup>8</sup> КОЕ бактерий каждого штамма и в дальнейшем перорально вводили эту смесь интактным животным (белые мыши, n=5), то случаев летальности среди них не определялось [14].

Эпсилон-токсин *Cl. perfringens* является одним из немногих биотоксинов, в отношении которого, несмотря на его потенциальную опасность в качестве ПАБ, эффективные средства активной профилактики только-только начинают разрабатываться. В основном подобные исследования относятся к области ветеринарии, поскольку именно там он с высокой степенью поражающего действия может быть с успехом применен в качестве ПАБ. При этом уже разработана формалин-инактивированная вакцина и гетерологичный (лошадиный) антитоксин. В отношении защиты человека от интоксикаций данным токсином пока осуществляется поиск специфических высокоаффинных антагонистов эпсилон токсина, в частности на основе МАТ, селективных олигонуклеотидов (аптаймеров) и дендримеров [17, 19, 26].

**Заключение.** Таким образом, биологические токсины представляют собой уникальную подгруппу ПАБ, среди которых ввиду своей потенциально высокой токсичности и поражающей активности, в том числе и в плане применения в качестве ПАБ, большинство экспертов отдают приоритет БН, не сбрасывая со счетов и другие виды биотоксинов, в том числе стафилококковый энтеротоксин В, ризин, шигатоксин и др. В связи с

этим с целью эффективного их купирования необходимо использовать специфические средства профилактики и лечения. Вместе с тем нельзя не признать, что спектр терапевтических и профилактических средств пока в основном паллиативен и ограничивается симптоматическими мероприятиями. Исключением могут служить подходы к профилактике и терапии отравлений БН, столбнячным токсином, раневыми клостридиальными токсинами и в какой-то степени ризин, в отношении которых уже имеются либо активно разрабатываются эффективные средства активной иммунопрофилактики. Однако работами в данном направлении вряд ли следует ограничиваться. Перспективным представляется поиск эффективных средств экстренной профилактики – своеобразных антидотов для упомянутых биотоксинов. С учётом наших знаний относительно механизма патологического влияния каждого из биотоксинов перспективными в данном направлении могут оказаться ингибиторы АДФ-рибозилирования, блокаторы кальциевых каналов, цитопротекторы и др. фармакологические субстраты и препараты.

#### Литература

1. Магазов, Р.Ш. Вакцинопрофилактика клостридиальных инфекций / Р.Ш. Магазова [и др.]. – Уфа: Гилем, Башк. энцикл., 2016. – 288 с.
2. Barr, J.R. Botulinum neurotoxin detection and differentiation by mass spectrometry / J.R. Barr [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, № 10. – P.1578–1583.
3. Berger, T. Toxins as biological weapons for terror—characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini review / T. Berger [et al.] // *Disaster Mil. Med.* – 2016. – Vol. 2. – P. 7–15.
4. Busl, K.M. Treatment of neuroterrorism / K.M. Busl, T.B. Bleck // *Neurotherapeutics.* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 139–157.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Notice of CDC's discontinuation of investigational pentavalent (ABCDE) botulinum toxoid vaccine for workers at risk for occupational exposure to botulinum toxins // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1454–1455.
6. Clarke, S.C. Bacteria as potential tools in bioterrorism, with an emphasis on bacterial toxins / S.C. Clarke // *Br. J. Biomed Sci.* – 2005. – Vol. 62, № 1. – P. 40–46.
7. Darling, R.G. Medical management of biological casualties handbook / R.G. Darling, J.B. Woods // Fort Detrick, MD: US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, 2004. – P. 80–91.
8. Jacobs, M.K. The history of biologic warfare and bioterrorism / M.K. Jacobs // *Dermatol. Clin.* – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 231–246.
9. Khardori, N. Bioterrorism and bioterrorism preparedness: historical perspective and overview / N. Khardori // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 20. – P. 179–211.
10. Madsen, J.M. Toxins as weapons of mass destruction. A comparison and contrast with biological—warfare and chemical-warfare agents / J.M. Madsen // *Chin. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 21. – P. 593–605.
11. Marks, J.D. Medical aspects of biologic toxins / J.D. Marks // *Anesthesiol. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 22. – P. 509–532.
12. Moran-Gilad, J. Ricin and abrin as potential bioterror agents [Hebrew] / J. Moran-Gilad // *J. Isr. Millitary Med.* – 2010. – Vol. 7. – P. 124–126.
13. O'Hara, J.M. Comparative efficacy of two leading candidate ricin toxin a subunit vaccines in mice / J.M. O'Hara [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 789–794.

14. Paddle, B.M. Therapy and prophylaxis of inhaled biological toxins / B.M. Paddle // J Appl. Toxicol. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 139–170.
15. Pinchuk, I.V. Staphylococcal enterotoxins / I.V. Pinchuk [et al.] // Toxins. – 2010. – Vol. 2. – P. 2177–2197.
16. Pita, R. Toxins as Weapons: A Historical Review / R. Pita [et al.] // Forensic Sci. Rev. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 85–96.
17. Popoff, M.R. Epsilon toxin: a fascinating pore-forming toxin / M.R. Popoff // FEBS J. – 2011. – Vol. 278. – P. 4602–4615.
18. Riedel, S. Biological warfare and bioterrorism: a historical review / S. Riedel // Proc. (Bayl. Univ. Med Cent). – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 400–406.
19. Robertson, S.L. Evidence for a pre-pore stage in the action of Clostridium perfringens epsilon toxin / S.L. Robertson [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – P. e22053.
20. Rosen, O. Improved detection of botulinum type E by rational design of a new peptide substrate for endopeptidase-mass spectrometry assay / O. Rosen [et al.] // Anal. Biochem. – 2014. – Vol. 456. – P. 50–52.
21. Rosen, O. A new peptide substrate for enhanced BoNT/B detection by endopep-LC-MS-MS/MRM assay / O. Rosen [et al.] // Anal. Biochem. – 2015. – Vol. 473. – P. 7–10.
22. Stirpe, F. Ribosome-inactivating proteins: from toxins to useful proteins / F. Stirpe // Toxicon. – 2013. – Vol. 67. – P. 12–16.
23. Vale, A. Bacterial Toxins as Pathogen Weapons Against Phagocytes / A. Vale, D. Cabanes, S. Sousa // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 42–54.
24. Vatanever, F. Can biowarfare agents be defeated with light? / F. Vatanever [et al.] // Virulence. – 2013. – Vol. 4, № 8. – P. 796–825.
25. Villar, R. Botulism: the many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism / R. Villar, S. Elliott, K. Davenport // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 20. – P. 313–327.
26. Yan, X. Structural and functional analysis of the pore-forming toxin NetB from Clostridium perfringens / X. Yan [et al.] // mBio – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. e0009–e00019.

A.V. Stepanov, E.V. Ivchenko, V.B. Dergachev

### State and prospects of development of means of prevention and treatment of poisoning by biological toxins – potential agents of bioterrorism

**Abstract.** *Toxins of biological origin are regulatory elements that act in heterologous cell systems beyond their control and shift the balance of physiological processes occurring in them. In nature, biological toxins are divided into phytotoxins, zootoxins, microbial toxins, synthetic toxins, for her role in the life of the organism-producer – endotoxins and exotoxins (acetoxys), and the effect on target organism – neurotoxins, cytotoxins (toxin effectors), toxins, enzymes, toxins, enzyme inhibitors. A wide variety of biotoxins and their sufficiently high biological activity in relation to the living organism, as well as the lack of most effective specific means of prevention and treatment of pathological processes caused by them, raises the problem of their search and development in the category of significant and urgent problems of modern health care and military medicine. With regard to the latter, the significance and relevance of the problem are confirmed by the high probability of using biotoxins as potential agents of bioterrorism. Close attention is paid to the current state of prevention and treatment of poisoning by biotoxins, analysis of information concerning the prospects of use for these purposes of antibody drugs. The first results on the preventive and therapeutic efficacy of polyvalent heterologous sera in staphylococcal enterotoxin, murine-human chimeric antibodies against staphylococcal enterotoxin B. in preclinical conditions, drugs based on monoclonal antibodies to cholera toxin and Shiga toxin were obtained.*

**Key words:** *agents of bioterrorism, antibody preparations biotoxins, bioterrorism, botulinum neurotoxins, treatment of intoxication with biotoxins, prevention of intoxication with biotoxins, ricin, Shiga toxin.*

Контактный телефон: 8-921-322-98-54; e-mail: alexander\_58@mail.ru.



В.А. Башарин, М.А. Карамуллин, В.В. Зацепин,  
А.В. Завирский, Ю.С. Чеховских

## Комбинированное действие ионизирующих излучений и токсикантов

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

**Резюме.** Проанализированы данные отечественных и иностранных литературных источников об исследовании и изученности комбинированных радиационно-химических поражений. Отмечена вероятность появления пострадавших с комбинированными радиационными поражениями при различных сценариях ядерных и радиационных происшествий. Приведены данные о степени разработанности проблемы, современных подходах к клинике и диагностике данного вида патологии. Отмечено, что основное внимание исследователей было направлено на изучение радиационно-механических и радиационно-термических поражений. При исследовании комбинированных радиационно-химических поражений рассматривается преимущественно взаимодействие ионизирующих излучений и боевых отравляющих веществ. Вместе с тем для многих промышленных токсикантов характерно синергическое взаимодействие с ионизирующими излучениями и взаимное утяжеление поражения. Обоснована возможность возникновения комбинированных радиационно-химических поражений в результате совместного действия ионизирующих излучений и угарного газа. Характер взаимодействия ионизирующих излучений, радиопротекторов и антидотов угарного газа в современной литературе практически не освещен. Вероятно, что применение радиопротекторов может отягощать интоксикацию угарным газом. Обоснована необходимость дальнейшего изучения и исследования поражений, вызванных комбинацией радиационного и химического (в том числе монооксида углерода как количественно преобладающего токсиканта при пожарах) факторов. Важным представляется изучение эффективности влияния радиопротекторов на течение и исход комбинированных радиационных поражений при их совместном применении с антидотами угарного газа и оценка их влияния на исход данной патологии в целях совершенствования системы противорадиационной защиты.

**Ключевые слова:** ионизирующие излучения, острая лучевая болезнь, комбинированные радиационные поражения, радиопротектор, антидот, пожар, продукты горения, угарный газ, отравление.

**Введение.** К настоящему времени источники ионизирующих излучений широко используются во всех сферах деятельности человека [12]. Потенциальную угрозу для жизни и здоровья людей создают не только гипотетические сценарии применения ядерного оружия, но и риски радиационных аварий и катастроф на объектах ядерно-энергетического цикла. Анализ радиационных аварий указывает на то, что большая часть этих событий сопровождалась возникновением пожаров [2, 4, 5]. Не исключается совместное воздействие ионизирующих излучений и продуктов горения, сопровождающих пожары, на лиц, задействованных в ликвидации последствий радиационных инцидентов [2, 5].

Проблема комбинированных радиационных поражений (КРП) известна с момента взрывов ядерных бомб в Хиросиме и Нагасаки, где по примерным оценкам число таких поражений доходило до 50% от всех наблюдаемых повреждений [7, 20]. Истинное количество таких пораженных могло быть значительно больше. Однако в первые несколько суток после взрыва при отсутствии медицинской помощи достоверное соотношение пострадавших с изолированными лучевыми и комбинированными поражениями установить не представлялось возможным [19, 20]. Помимо разрушений, вызванных действием ударной волны,

взрывы сопровождались большим количеством пожаров из-за преобладания легких деревянных строений [17, 25].

По данным отечественной [17] и зарубежной [25] литературы, число многофакторных поражений в случае применения ядерного оружия в зависимости от его мощности и условий применения может достигать 60–70% от величины санитарных потерь. В математических моделях, прогнозирующих последствия радиационных инцидентов, также ожидается большая вероятность возникновения комбинированных радиационно-термохимических поражений [19].

Одним из наиболее актуальных вариантов поражения человека при радиационных инцидентах мирного времени представляется комбинация острого радиационного поражения с отравлениями продуктами горения, образующимися при пожарах и других авариях на ядерно-опасных объектах. В частности, как это случилось в 1957 г. в Уиндскейле (Великобритания) – при возгорании графитовой кладки одного из каналов, что привело к массивному пожару, гибели 13 человек и значительному выбросу радиоактивных продуктов в атмосферу [12]. В 1978 г. на Белоярской атомной электростанции (АЭС) возгорание произошло вне активной зоны реактора, но тем не менее привело к массивным разрушениям и отравлению 25

человек продуктами горения. Авария в 1981 г. на АЭС Сан-Онофре (Соединенные Штаты Америки) также начиналась вне активной зоны, но затем произошедшее возгорание привело к выбросу в атмосферу радиоактивных продуктов. В 1986 г. во время катастрофы на Чернобыльской АЭС пожар в активной зоне реактора продолжался в течение нескольких суток, огромная территория подверглась заражению радиоактивными материалами [5]. По мнению А.К. Гуськовой [5], при оказании медицинской помощи пострадавшим при аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. вклад токсичных продуктов горения был недостаточно оценен, что сказалось как на ближайших исходах (отличия в структуре госпитальной заболеваемости и причинах смерти от участников других радиационных аварий), так и при отдаленных последствиях облучения.

Аварии на кораблях с атомными энергетическими установками также зачастую происходят с возникновением пожаров [18].

При пожарах на человека действует комплекс вредных факторов – повышенная температура, недостаток кислорода, токсичные газообразные продукты горения. Однако большая часть (до 60–70%) летальных исходов пострадавших связана с действием именно токсичных продуктов горения, образующихся при термодеструкции различных материалов [9]. В процессе горения и термического разложения материалов образуются десятки токсичных соединений, среди которых можно выделить вещества общеядовитого, пульмонотоксического, цитотоксического и раздражающего действия [15]. Одним из основных продуктов горения является угарный газ, отравления им при пожарах встречаются в 40–60% случаев [9, 15]. Таким образом, при возникновении чрезвычайных ситуаций на радиационноопасных объектах, сопровождающихся пожарами, в структуре санитарных потерь большая часть патологии будет связана с комбинированными радиационно-химическими поражениями (КРХП).

Под КРП понимают патологическое состояние, развившееся в результате одновременного или последовательного воздействия ионизирующих излучений и нелучевых поражающих факторов (механических, термических, химических, биологических) [7, 12]. При этом комбинированными поражениями являются только те, при которых время между действием лучевых и нелучевых поражающих факторов не превышает длительности течения первого поражения, иначе это будут последовательные (изолированные) поражения [17].

Особенностями КРП являются наличие двух или более компонентов поражения, вызванных разными этиологическими факторами и участвующих в формировании общего патологического процесса, наличие ведущего компонента поражения, взаимовлияние различных компонентов поражения, проявляющееся в виде синдрома взаимного отягощения [7, 17].

В клиническом течении КРП выделяют несколько периодов [7].

*Острый период*, проявляющийся возникновением первичных реакций на лучевые и нелучевые поражения, наблюдается, как правило, в течение первых часов-суток после поражения.

Клиническая картина КРП в этот период представлена симптомами первичной реакции на облучение, которые могут маскироваться более выраженными нелучевыми компонентами.

*В период преобладания нелучевых компонентов*, соответствующий периоду мнимого благополучия острой лучевой болезни (ОЛБ), как следует из названия, в клинической картине наблюдаются признаки повреждений, не связанных с лучевым поражением (механических, термических, химических). Признаки лучевого поражения в этом периоде могут клинически не проявляться, хотя при лабораторной диагностике определяются характерные для лучевых поражений изменения в крови и костном мозге. Именно в этом периоде формируются основные патогенетические звенья синдрома взаимного отягощения (СВО), обусловленные неспособностью функциональных возможностей организма обеспечить эффективное течение компенсаторных и восстановительных процессов нелучевых повреждений [17]. Вследствие развития СВО чаще наблюдаются и имеют более тяжелое течение осложнения нелучевых повреждений (респираторный дистресс-синдром взрослых, острая почечная недостаточность, более выраженная постгеморрагическая анемия) [7]. Продолжительность периода преобладания нелучевых компонентов в зависимости от тяжести повреждений может составлять от 2 до 20 суток [4]. Наиболее тяжело протекают радиационно-термические травмы, при тяжелых обширных ожогах быстро развивается клиника тяжелого ожогового шока, приводящего к летальному исходу [24].

*Период преобладания лучевого компонента* соответствует периоду разгара ОЛБ. Начало периода при дозах облучения, вызывающих ОЛБ средней тяжести (2–4 Гр), наступает на 5–10 суток раньше, чем это наблюдается при изолированном лучевом поражении, при облучении в дозе свыше 4 Гр и термических травмах средней тяжести он может наступить уже на 2–5-е сутки [17]. Клиническая картина определяется панцитопеническим синдромом как проявлением костномозгового синдрома ОЛБ в сочетании с нелучевыми компонентами поражения [7]. СВО в этом периоде максимально выражен. Состояние пострадавших резко ухудшается: развиваются инфекционные осложнения поражения – гингивиты, ангины, энтероколиты, пневмонии [7, 17]. В связи с нарушениями свертывающей системы крови выражен геморрагический синдром – наблюдаются множественные кровоизлияния в коже и слизистых оболочках, носовые, желудочные и кишечные кровотечения; учащаются вторичные кровотечения. Наряду с общеинфекционными осложнениями активизируется и приобретает склонность к генерализации раневая инфекция. Процессы регенерации у пораженных значительно замедлены, возможно увеличение зон пер-

вичных раневых и ожоговых некрозов, незаживление ранее обработанных повреждений [7, 17]. Наблюдается повышенная ранимость тканей при хирургических манипуляциях. Этот период считается наиболее тяжелым, осложнения в нем обусловлены последствиями всех компонентов КРП. Продолжительность его может составлять до 6–8 недель в зависимости от тяжести и характера лучевых повреждений [7].

*Период восстановления* в случае благоприятного исхода КРП характеризуется восстановлением репаративных процессов в органах гемопоеза, восстановлением клеточного состава крови, нормализацией иммунного статуса. Наблюдается положительная динамика заживления ран, ожоговых поверхностей. Вместе с тем скорость восстановления кроветворной и иммунной системы крайне низкая, что ограничивает применение хирургических методов в реабилитации больных. Наибольшее внимания со стороны врачей в этом периоде требуют последствия нелучевых повреждений – трофические язвы, контрактуры, ложные суставы и т. д. [17].

Важной особенностью КРП является возможность формирования СВО. СВО – это эффект, при котором патологические факторы не просто складываются, а обуславливают утяжеляющий эффект, который проявляется в более тяжелом течении патологического процесса со значительным риском развития осложнений и наступления летального исхода, чем это наблюдалось бы для каждого повреждения в отдельности либо при простом суммировании эффектов повреждений [4]. В иностранной литературе проблема взаимного утяжеляющего влияния повреждений также хорошо известна [19–24].

Развитие СВО зависит от тяжести лучевого поражения и нелучевой компоненты (при сочетании поражений ниже средней степени тяжести СВО не развивается), времени воздействия факторов КРП [7, 12]. Он наиболее выражен в случае нелучевого поражения, приходящегося на период разгара ОЛБ. Развитие синдрома взаимного отягощения при комбинированных поражениях с химическим компонентом также возможно.

При исследовании взаимовлияния ионизирующих излучений и токсикантов основное внимание уделялось поражениям боевыми отравляющими веществами [24]. По данным В.В. Кустова, Л.А. Тиунова, Г.А. Васильева [8], Т.С. Pellmar, G.D. Ledney [24], совместное воздействие ионизирующих излучений и фосфорорганических соединений вызывает усиление эффектов, которое нельзя объяснить простой суммацией повреждений. Так, установлено значимое снижение эффективных доз фосфорорганических соединений, вызывающих развитие судорожного синдрома, отмечено укорочение периода мнимого благополучия при острой лучевой болезни. Описано синергическое взаимодействие ионизирующих излучений и ингибиторов холинэстеразы, сернистого иприта [22]. При попытке комбинировать гамма-излучение и азотистый иприт в целях терапии злокаче-

ственных опухолей также наблюдалось синергическое взаимодействие факторов – более сильное поражение костного мозга и угнетение кроветворения, чем при простой суммации эффектов [24].

Как показали Л.А. Тиунов и В.В. Кустов [7], совместный эффект некоторых промышленных токсикантов и гамма-излучения при воздействии на организм по ряду показателей превышает сумму эффектов при раздельном действии этих факторов. Установлено, что совместное действие ионизирующего излучения и бензола приводит к взаимному утяжеляющему эффекту [10]. Подобные эффекты были получены при комбинации ионизирующих излучений с такими токсикантами, как метилэтилкетон, соединениями ртути, солями свинца.

Также проводились исследования по изучению особенностей течения КРХП с промышленными токсичными веществами (метгемоглобинообразователи, гемолитические яды, бытовые и промышленные фосфорорганические соединения). Было установлено, что воздействие на организм токсикантов, в основе токсического действия которых лежит развитие гипоксии, до облучения оказывает радиопротекторный эффект [14]. Однако на практике применение таких веществ с радиозащитными целями является неприемлемым в связи с тем, что для получения защитного эффекта необходима интоксикация тяжелой степени. В частности, защитное действие угарного газа начинало проявляться при уровне карбоксигемоглобина в крови 21–22%, максимальная выраженность защитного эффекта наблюдалась при его содержании на уровне 60–70% [8].

При изучении действия угарного газа после воздействия ионизирующего излучения в зависимости от концентраций токсиканта и дозы ионизирующего облучения описаны разнонаправленные эффекты: антагонистическое, аддитивное и синергическое взаимодействие повреждающих факторов [10]. Так, в работах Л.А. Тиунова, О.И. Смирновой [14] показано, что воздействие угарного газа сразу после облучения белых беспородных мышей в дозе 6,0 Гр приводило к увеличению выживаемости и средней продолжительности. Острая интоксикация монооксидом углерода после облучения в дозах 1–3 Гр приводила к увеличению смертности после лучевого воздействия и сокращению жизни облученных животных [8].

Практически во всех экспериментах отмечалось, что наиболее выраженные эффекты совместного влияния ионизирующих излучений и токсикантов наблюдались при достаточно высоких дозах и концентрациях, что совпадает с современными представлениями о механизмах возникновения и развития СВО при комбинированных радиационных поражениях [6, 7, 17]. Данные исследования позволяют предположить, что химический компонент КРП, в частности угарный газ, может наравне с термическим и механическим повреждением существенно отягощать течение радиационных поражений. Вместе с тем конкретные механизмы взаимовлияния ионизирующих излучений

и угарного газа остаются малоизученными. Указанные обстоятельства обуславливают высокую актуальность изучения вопросов профилактики, диагностики и лечения КРХП.

Диагностика КРХП состоит в установлении степени тяжести лучевого поражения и характера, локализации, степени тяжести нерадиационной компоненты. Главные задачи диагностики – определение клинической формы поражения, определение нуждаемости в медицинской помощи на этапах эвакуации, ее объеме и срочности, оценке прогноза и определения эвакуационного предназначения пострадавшего [7, 13]. Индикация лучевого компонента осуществляется на основании анамнеза, данных физической и биологической дозиметрии. Наиболее информативными и доступными симптомами принято считать время появления и кратность рвоты, первичную гиперемиию кожи и слизистых оболочек, гипертермию, диарею в течение 12 ч. после облучения. Так как симптомы первичной реакции на облучение могут маскироваться нелучевыми травмами и профилактическим приемом антиэметиков, необходимо оценивать гематологические показатели, такие как количество лимфоцитов в первые 12–72 час. после облучения [25]. При возможности поражения угарным газом оцениваются наличие или отсутствие одышки, головной боли, мышечного тонуса, состояние сознания. При спутанности или отсутствии сознания предполагается средняя или тяжелая степень отравления угарным газом [11]. При радиационных инцидентах мирного времени целесообразно использовать синдромный подход с интегральной оценкой тяжести поражения. Этот подход позволяет определить тяжесть радиационной группой пострадавшего и направить его на тот этап медицинской эвакуации, где необходимая помощь может быть оказана в полном объеме. При комбинированном действии прогноз поражения более серьезен, чем при изолированном поражении. Решения в первые часы принимаются исходя из выраженности ведущего клинического синдрома поражения, которое определяет дальнейший прогноз [7, 10].

Профилактика радиационных поражений у лиц, принимающих участие в ликвидации последствий ядерных и радиационных аварий, у военнослужащих при угрозе воздействия поражающих факторов ядерного взрыва проводится с помощью радиопротекторов. Радиопротекторы обязательны к применению для лиц, находящихся в зоне строгого режима, в случае вынесения заключения о возможности неконтролируемого облучения в ходе работ. У современных табельных радиопротекторных средств эффект достигается в основном за счет фармакологического снижения напряжения кислорода в тканях и клетках благодаря вазоконстрикции и стимуляции потребления кислорода в радиочувствительных тканях. Так, индралин вызывает снижение напряжения кислорода на 20–40% вследствие циркуляторной гипоксии [3]. При совместном воздействии монооксида углерода и радиопротекторных препаратов возможно усиление

гипоксического эффекта. В качестве средства профилактики отравлений монооксидом углерода может применяться ацизол [9, 11]. Между тем данные о взаимовлиянии ацизола и радиопротекторов на организм также отсутствуют.

В настоящее время для пострадавших с КРХП наиболее оправдана существующая тенденция к сокращению этапов медицинской помощи и максимальному приближению этапа специализированной медицинской помощи. Это дает возможность наиболее полно и своевременно выполнить неотложные и срочные мероприятия медицинской помощи, как можно раньше начать лечение ОЛБ. Лечение пострадавших с КРХП должно проводиться в специализированном стационаре, имеющем возможности для лечения всех нелучевых и лучевых компонентов КРП [4, 5]. В этом случае возможно использовать весь спектр средств для лечения проявлений ОЛБ, а в случае крайне тяжелого ее течения с абсолютно неблагоприятным прогнозом – и экспериментальные методики лечения [13].

При этом с учетом ведущего фактора развития гипоксии необходимо назначение кислорода и других антидотов угарного газа [9, 11]. В то же время взаимное влияние средств профилактики радиационных поражений, профилактических и лечебных антидотов мало исследовано.

#### Выводы

1. Для поражений, возникающих в результате воздействия ионизирующего излучения и угарного газа, термин КРХП оправдан.

2. Угарный газ может вносить специфические черты в возникновение и течение КРХП, зависящие от очередности воздействия факторов, применения радиозащитных препаратов с различными механизмами действия.

3. При диагностике комбинированных радиационно-химических поражений целесообразно использовать синдромный подход. Первоочередные решения принимают исходя из наиболее выраженного синдрома поражения, определяющего дальнейший прогноз.

4. Вопрос применения профилактических и лечебных антидотов при совместном воздействии токсикантов и ионизирующих излучений в литературных источниках практически не освещен. Вместе с тем исследование взаимовлияния лучевого поражения, интоксикации угарным газом, действия радиопротекторов и антидотов угарного газа представляется актуальным.

5. Перспективным является изучение радиозащитной эффективности радиопротекторов с различными механизмами действия при комбинированном внешнем остром облучении и отравлении угарным газом. Также перспективной может быть оценка совместного влияния радиопротекторов и антидотов угарного газа на течение и исход комбинированного радиационно-химического поражения в результате острого внешнего облучения и отравления угарным

газом в целях совершенствования современной системы мероприятий противорадиационной защиты.

### Литература

- Алексахин, Р.М. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Р.М. Алексахин. – М.: Изд-во АТ, 2001. – 752 с.
- Василенко, И.Я. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС: 16 лет спустя / И.Я. Василенко, О.И. Василенко // Бюлл. по атомной энергии. – 2002. – № 4. – С. 24.
- Васин, М.В. Противолучевые лекарственные средства / М.В. Васин. – М.: ГИУВ МО РФ, 2010. – 180 с.
- Гогин, Е.Е. Сочетанные радиационные поражения / Е.Е. Гогин. – М.: Известия, 2000. – 240 с.
- Гуськова, А.К. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий / А.К. Гуськова // Мед. радиол. и радиац. безопр. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 30–35.
- Ильин, Л.А. Радиационная медицина: руководство для врачей – исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности / Л.А. Ильин. – М.: Изд-во АТ. – 2004. – Т. 2. – 432 с.
- Комбинированные радиационные поражения – патогенез, клиника, лечение / под ред. А.Ф. Цыба, М.Н. Фаршатов. – М.: Медицина, 1992. – 320 с.
- Кустов, В.В. Комбинированное действие промышленных ядов / В.В. Кустов, Л.А. Тиунов, Г.А. Васильев. – М.: Медицина, 1975. – 256 с.
- Маркизова, Н.Ф. Токсичные компоненты пожаров / Н.Ф. Маркизова [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2008. – 208 с.
- Петин, В.Г. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды (научный обзор) / В.Г. Петин, И.П. Дергачева, Г.П. Жураковская // Радиация и риск: Бюлл. Нац. радиац.-эпидем. регистра. – 2001. – № 12. – С. 117–134.
- Простакишин, Г.П. Экстренная медицинская помощь при ингаляционных поражениях токсичными веществами / Г.П. Простакишин, Ю.С. Гольдфарб. – М.: ВЦМК «Защита», 2017. – 73 с.
- Радиационная медицина: руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности / под ред. Л.А. Ильина. – М.: Изд-во АТ, 2004. – Т. 1. – 992 с.
- Селидовкин, Г.Д. Острая лучевая болезнь от общего облучения / Г.Д. Селидовкин, А.В. Барабанова // Радиационная медицина. – М., 2001. – Т. 2. – С. 62–89.
- Тиунов, Л.А. Влияние окиси углерода на исход рентгеновского облучения / Л.А. Тиунов, О.И. Смирнова // Фармакология и токсикология. – 1962. – № 2. – С. 268–271.
- Тришкин, Д.В. Пульмоноксичность продуктов горения синтетических полимеров / Д.В. Тришкин [и др.] // Сиб. научн. мед. журн. – 2018. – № 4. – С. 114–120.
- Харевский, В.А. Разработка комплекса средств защиты оперативного персонала атомных электростанций при пожаре / В.А. Харевский [и др.] // Пожары и чрезвычайные ситуации, предотвращение, ликвидация. – 2015. – № 4. – С. 13–18.
- Хоруженко, А.Ф. Комбинированные радиационные поражения при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени / А.Ф. Хоруженко // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 310–323.
- Шараевский, Г.Ю. Медицинские последствия радиационных аварий на атомных подводных лодках / Г.Ю. Шараевский [и др.] // Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения: тез. науч.-практ. конф. – СПб., 1997. – С. 122–123.
- DiCarlo, A.L. Radiation injury after a nuclear detonation: medical consequences and the need for scarce resources allocation / A.L. DiCarlo [et al.] // Disaster medicine and public health preparedness. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 32–44.
- DiCarlo, A.L. Radiation combined injury: overview of NIAID research / A.L. DiCarlo, N. Ramakrishnan, R.J. Hatchett // Health physics. – 2010. – Vol. 98, № 6. – P. 863–867.
- Kiang, J.G. Wound trauma increases radiation-induced mortality by activation of iNOS pathway and elevation of cytokine concentrations and bacterial infection / J. G Kiang [et al.] // Radiation research. – 2009. – Т. 173, № 3. – P. 319–332.
- Knudson, G.B. Nuclear, biological, and chemical combined injuries and countermeasures on the battlefield / G.B. Knudson [et al.] // Military medicine. – 2002. – Т. 167. – P. 95–97.
- Ledney, G.D. Combined injury: factors with potential to impact radiation dose assessments / G.D. Ledney, T.B. Elliott // Health physics. – 2010. – Vol. 98, № 2. – P. 145–152.
- Pellmar, T.C. Combined injury: radiation in combination with trauma, infectious disease, or chemical exposures / T.C. Pellmar, G. D. Ledney // Armed Forces Radiobiology Research Inst Bethesda MD, 2005. – P. 1–9.
- Rea, M.E. Proposed triage categories for large-scale radiation incidents using high-accuracy biodosimetry methods / M.E. Rea [et al.] // Health physics. – 2010. – Vol. 98, № 2. – С. 136–144.

B.A. Basharin, M.A. Karamullin, V.V. Zatsepin, A.V. Zavriskiy, Yu.S. Chekhovskikh

### The combined effect of ionizing radiation and toxicants

**Abstract.** The data of domestic and foreign literature on the study and study of combined radiation-chemical lesions are analyzed. The probability of the occurrence of victims with combined radiation injuries under various scenarios of nuclear and radiation incidents is noted. The data on the degree of elaboration of the problem, modern approaches to the clinic and diagnosis of this type of pathology are given. It is noted that the main attention of researchers was directed to the study of radiation-mechanical and radiation-thermal lesions. In the study of combined radiation-chemical lesions, most studies consider them as the interaction of ionizing radiation and chemical warfare agents. At the same time, many industrial toxicants are characterized by a synergistic interaction with ionizing radiation and mutual weighting of a lesion. The possibility of the occurrence of combined radiation-chemical lesions as a result of the joint action of ionizing radiation and carbon monoxide is substantiated. The nature of the mutual influence of ionizing radiation, radioprotectors and antidotes of carbon monoxide in the modern literature is almost not covered. It is likely that the use of radioprotectors can aggravate carbon monoxide intoxication. The necessity of further study and study of lesions caused by a combination of radiation and chemical (including carbon monoxide, as a quantitatively predominant toxicant during fires) factors have been substantiated. It is important to study the effectiveness of radioprotectors for the course and outcome of combined radiation injuries when used together with carbon monoxide antidotes and to assess their impact on the outcome of this pathology in order to improve the anti-radiation protection system.

**Key words:** ionizing radiation, acute radiation syndrome, combined radiation damage, radioprotector, antidote, carbon monoxide.

Контактный телефон: 8-981-795-18-10; e-mail: vvmeda-nio@mil.ru

В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова,  
А.Ю. Емелин, А.В. Лапина

## Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера

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

**Резюме.** Болезнь Альцгеймера является самым распространенным заболеванием, приводящим к развитию когнитивных нарушений и деменции. Патоморфологической основой заболевания является образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Важное значение имеют также нейровоспаление, дисрегуляция работы гематоэнцефалического барьера, нарушение клиренса и накопление  $\beta$ -амилоида в паренхиме и кровеносных сосудах головного мозга, нарушение синаптической передачи. Атеросклероз, сахарный диабет и наличие эpsilon-4 аллели аполипопротеина E идентифицированы в качестве главных факторов риска в патогенезе спорадической болезни Альцгеймера. Предполагается, что накопление  $\beta$ -амилоида является результатом дисбаланса между его продукцией и клиренсом. Чтобы разработать эффективную стратегию замедления или остановки нейродегенеративного процесса, важно понимать, как  $\beta$ -амилоид выводится из головного мозга. Клиренс внеклеточного  $\beta$ -амилоида может происходить с помощью различных систем, однако наибольший интерес вызывает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Недавние исследования продемонстрировали важность глимфатической системы в удалении из головного мозга  $\beta$ -амилоида через периваскулярные пространства Вирхова – Робена. Интересно, что глимфатическая система функционирует в основном во время сна и в значительной степени уменьшает свою активность во время бодрствования. Поскольку концепция этой системы является относительно новой, в статье рассматриваются ее основные структурные элементы, организация, регулирование и функции. С учётом разнообразия гипотез, которые рассматриваются в основе патогенеза болезни Альцгеймера, нами сделана попытка объединить эти данные в единую унифицирующую модель и продемонстрировать значимость баланса между синтезом и способностью выведения  $\beta$ -амилоида из головного мозга.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера,  $\beta$ -амилоид, периваскулярные пространства Вирхова – Робена, глимфатическая система, расстройства сна, когнитивные нарушения, деменция, нарушения памяти, аполипопротеин E, клиренс  $\beta$ -амилоида, нейрофибриллярные клубки, амилоидные бляшки.

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенной причиной деменции среди населения. Клинически БА характеризуется рядом симптомов, таких как значимое снижение когнитивных функций, снижение функциональной активности, аффективные и поведенческие нарушения, что в свою очередь приводит к социальной дезадаптации пациентов и по мере прогрессирования заболевания – к инвалидизации.

Ключевым механизмом в развитии нейродегенеративного процесса является последовательность патологических реакций  $\beta$ -амилоидного каскада, заключающаяся в формировании амилоидных бляшек вследствие нарушения метаболизма белка-предшественника амилоида (БПА). Синтез патологических форм  $\beta$ -амилоида происходит посредством протеолитического расщепления БПА  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами, что приводит к образованию  $\beta$ -амилоидных пептидов A $\beta$ -40, A $\beta$ -42 и A $\beta$ -43, содержащих соответствующее количество аминокислотных остатков, которые в определенных условиях агрегируются, формируя олигомеры, а затем и амилоидные бляшки. Тем не менее амилоидный белок выполняет и ряд важных физиологических функций. Физиологический  $\beta$ -амилоид

защищает головной мозг от эксайтотоксичности, синаптической депрессии, способствует нейрогенезу, участвует в механизмах врожденного иммунитета, тем самым выполняя трофическую, защитную и транспортную функции [3].

Роль образования патологического  $\beta$ -амилоида и его агрегации в патогенезе болезни Альцгеймера хорошо изучена и не подвергается сомнению. Ежегодно во всем мире тратятся десятки миллиардов долларов на разработку новых методик диагностики и лечения болезни Альцгеймера, ежегодно публикуется более 10 тысяч статей, посвященных этой проблеме. Исследуемые в настоящее время лекарственные препараты направлены на восстановление нейротрансмиссии, коррекцию нейронального воспаления и нарушенного нейрогенеза, стимуляцию межклеточных взаимодействий, а также предотвращение аккумуляции патологически измененных белков. Однако многочисленные клинические исследования пока не продемонстрировали преимуществ новых молекул перед применяющейся сегодня базисной терапией болезни Альцгеймера. Подобные результаты говорят о том, что необходимо более детальное изучение физиологической роли бета-амилоида, а также поиск новых сигнальных путей, вовлеченных в патогенез БА,

и новых объектов потенциального терапевтического воздействия.

В последнее время внимание исследователей привлекают механизмы элиминации амилоидного белка из паренхимы мозга. Это стало возможным благодаря открытию роли периартериальных и перивенозных пространств в процессе транспорта цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), реализующегося под влиянием многих факторов. Недавние исследования J.J. Iliff, M. Nedergaard [9] показали, что классическая модель циркуляции цереброспинальной жидкости утратила свою актуальность. Производство и обмен ЦСЖ зависят не только от функционирования сосудистых сплетений, но и от циркуляции ее в периваскулярных пространствах Вирхова – Робена.

Периваскулярные пространства Вирхова – Робена (синоним: Гиса – Робена периваскулярные пространства, интраадвентициальные пространства) представляют собой щелевидные пространства, окружающие пенетрирующие сосуды головного мозга малого калибра и играющие важную роль в дренажной функции цереброспинальной жидкости и метаболитов в головном мозге. Впервые периваскулярные пространства описал R. Virchow в 1851 г.

На поверхности коры головного мозга церебральные артерии дают начало пиальным артериям, проходящим через ликворосодержащее субарахноидальное и субпиальное пространство [21]. По мере того как пиальные артерии погружаются в паренхиму головного мозга, они переходят в проникающие артериолы, и вокруг них образуется пространство Вирхова – Робена, которое заполнено цереброспинальной жидкостью и окаймлено слоем лептоменингеальных клеток как на внутренней стенке, обращенной к сосуду, так и на внешней стенке, обращенной к так называемому периваскулярному астроцитарному концу. Внешнюю границу, или пограничную глиальную мембрану периваскулярных пространств, образуют расширяющиеся и переплетающиеся отростки астроцитов, покрытые базальной пластинкой. Таким образом, особенностью цереброваскулярного русла является то, что все артериолы, капилляры и вены внутри паренхимы головного мозга окружены астроцитами, формирующими астроцитарную муфту, напоминающую «туннель». Пространство Вирхова – Робена исчезает на уровне капилляров, где периваскулярное пространство, по сути, состоит исключительно из базальной мембраны [7]. Из-за пористой структуры внеклеточного матрикса базальная пластинка обеспечивает минимальную устойчивость к потоку ЦСЖ. В посткапиллярных венах базальные мембраны эндотелиальных клеток и астроцитов расширяются, чтобы снова обеспечить «опустошение» уже перивенозного пространства от ЦСЖ, при этом есть данные о связи перивенозных пространств с шейными лимфатическими узлами [11, 14, 19]. Помимо образования путей с низкой устойчивостью к притоку ЦСЖ, периваскулярные пространства также реализуют важнейшие функции – доставку энергетических субстратов и регуляцию кровотока (рис. 1).

Кровь из глубоких отделов вещества головного мозга впадает в большие центральные/глубокие вены, а затем через поверхностные кортикальные вены, которые анастомозируют с глубокими венами, попадает в верхний сагиттальный синус. Церебральная венозная кровь из верхнего сагиттального синуса и глубоких вен покидает мозг через слияние синусов и попадает в сигмовидные пазухи и яремные вены.

Между цереброспинальной, интерстициальной жидкостью и кровью происходит непрерывный обмен. Этому способствует непрерывный конвективный поток ЦСЖ вдоль периартериального пространства [10]. Вначале из субарахноидального пространства ЦСЖ перемещается в пространства Вирхова – Робена за счет артериальной пульсации, дыхания и градиента давления ЦСЖ. Последующий перенос ЦСЖ в паренхиму мозга и далее в перивенозные пространства осуществляется посредством селективных водных каналов, образованных белком аквапорин-4, которые находятся в астроцитарных ножках, формируя своеобразный кассетный ряд [12]. Движение ЦСЖ в паренхиме приводит к конвективному потоку веществ по отросткам астроцитов в сторону перивенозных пространств, окружающих глубокие вены. Интерстициальная жидкость аккумулируется в перивенозном пространстве, откуда в последующем поступает в шейную лимфатическую систему (шейные лимфатические узлы) [11, 14]. Эта система конвективного обмена ЦСЖ и интерстициальной жидкости в головном мозге названа глимфатической системой из-за ее функционального сходства с лимфатической системой человека (рис. 2).

В 2012 г. исследователями из клиники Мейо Рочестерского университета Соединенных Штатов Америки (США) работа глимфатической системы впервые была изучена *in vivo* с использованием двухфотонной микроскопии у трансгенных мышей. При маркировке ЦСЖ флуоресцентными мечеными лигандами-индикаторами, вводимыми в большую цистерну мозга, исследователи подтвердили, что лиганд быстро проникает в мозг вдоль корковых артерий, а затем поступает в пространства Вирхова – Робена вдоль проникающих артериол [8]. Было очевидно, что маркеры ЦСЖ поступали в паренхиму через периартериальный путь, окружающий сосудистые гладкомышечные клетки, ограниченный периваскулярным астроцитарным концом, а не диффузно распределялись в паренхиме. Данные *ex vivo* показали, что введенные вещества выводились из головного мозга вдоль центральных глубоких вен и латерально-вентральных хвостовых вен экспериментальных животных. Последующий анализ также показал, что конвективное перемещение ЦСЖ через паренхиму мозга из периартериального в перивенозное пространство посредством дренажа способствовало очистке интерстициальной жидкости от примесей. Следовательно, такой механизм выведения интерстициальной жидкости может иметь особое значение для развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА, которая характеризу-

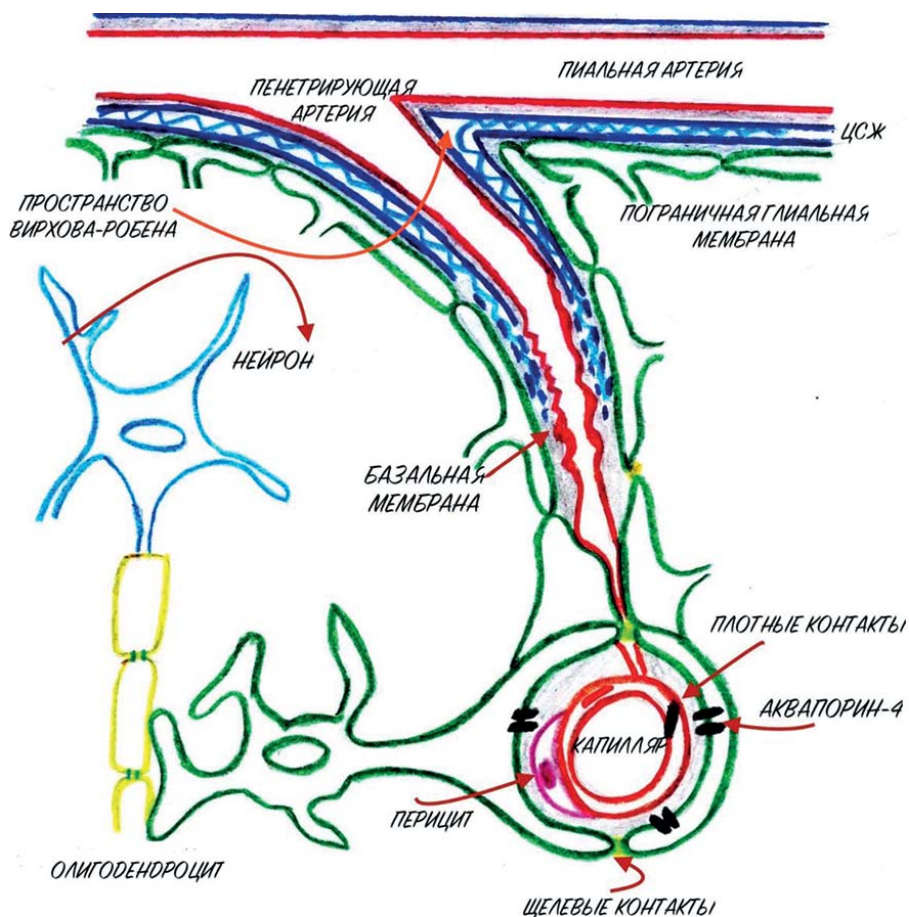


Рис. 1. Нейрососудистая сеть (адаптировано из N.A. Jessen, 2015)

ется накоплением протеинов, включая образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Образование и метаболизм  $\beta$ -амилоида происходят с высокой скоростью. У здоровых молодых субъектов 8,3% общего  $\beta$ -амилоида очищается каждый час через ЦСЖ [13]. Клиренс через глимфатическую систему в сочетании с транспортом через гематоэнцефалический барьер обеспечивает необходимое и достаточное выведение внеклеточного  $\beta$ -амилоида,

при этом недостаточность адекватного объемного потока ЦСЖ приводит к накоплению  $\beta$ -амилоида [19]. Это говорит о том, что низкая активность глимфатической системы может быть основным фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний.

Чтобы оценить, элиминируется ли  $\beta$ -амилоид глимфатическим путем, J. Iliff et al. [10] инъецировали флуоресцентный радиоактивный изотоп амилоида  $\beta$ 1-40 в стриатум мыши и обнаружили, что  $\beta$ -амилоид

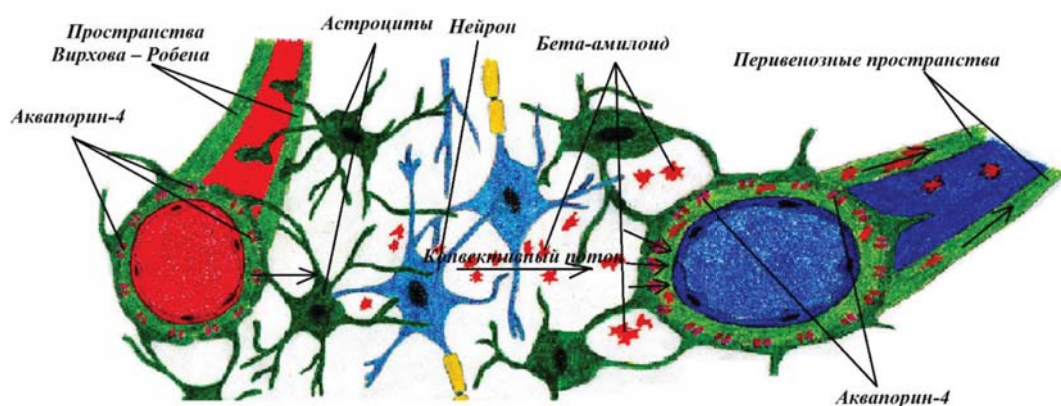


Рис. 2. Периваскулярный транспорт и глимфатическая система



быстро выводился из головного мозга вдоль глимфатического перивенозного пространства. Кроме того, визуализация движения лиганда ЦСЖ у мышей с дефектными аквапориновыми каналами показала уменьшение транспортного потока через паренхиму на 65% по сравнению с мышами контрольной группы. Выведение же радиомеченного  $\beta$ -амилоида, предварительно введенного в организм мыши, у этих животных было снижено на 55%. Таким образом, авторы подтвердили, что периваскулярный глифматический путь является одним из основных способов удаления интерстициальной жидкости и продуктов обмена центральной нервной системы из паренхимы головного мозга [9].

Движение цереброспинальной жидкости по периваскулярным пространствам имеет решающее значение для реализации функции обмена между интерстициальной и цереброспинальной жидкостью через глимфатическую систему. Возникает вопрос: что обеспечивает поступление ЦСЖ в периваскулярные пространства? В.Т. Kress et al. [13] установили, что для артерий – это пульсация, генерируемая гладкомышечными клетками, которая создает пульсовые волны вдоль всей длины пиальных и проникающих артерий, впадающих в паренхиму с поверхности коры головного мозга. Именно поэтому в функционировании этой сложной системы чрезвычайно важны адекватное пульсовое артериальное давление и эластикотонические свойства сосудов [5, 6].

При введении мышам добутамина, адренергического агониста, значительно повышался пульсаторный эффект, что приводило к проникновению большего количества ЦСЖ в паренхиму. Противоположный эффект был получен, когда артериальная пульсация была ослаблена путем лигирования внутренней сонной артерии. Кроме того, снижение пульсовой волны уменьшило обмен цереброспинальной и интерстициальной жидкости [20]. Это говорит о том, что глимфатическая активность, по крайней мере частично, обусловлена артериальной пульсацией, а также объясняет, почему периваскулярный приток происходит преимущественно вокруг пульсирующих артерий, а не церебральных вен.

Известно, что выведение  $A\beta$  осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу и преимущественно в ночное время. При этом за счет включения компенсаторных механизмов диастолическое давление в ночные часы стремится к наименьшим значениям. В недавних исследованиях L. Xie et al. [20] было показано, что уровень ночного артериального давления сам по себе обладает более высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное артериальное давление. Известно, что большие артериальной гипертензией с нарушенным циркадным профилем артериального давления независимо от типа изменения суточного индекса имеют более высокий риск развития раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных

артерий. Кроме того, установлено, что более 50% пациентов, страдающих БА и имеющих нормальные значения артериального давления в течение дневного цикла измерений, не имеют достаточного снижения давления ночью, а 16,2% и вовсе характеризуются отсутствием какого-либо его снижения ночью.

При этом клиренс  $\beta$ -амилоида из головного мозга напрямую зависит от продолжительности и качества сна. Сон занимает почти треть жизни человека, а его полноценность необходима для правильного функционирования головного мозга. На сегодняшний день взаимосвязь между расстройством сна и когнитивными нарушениями очевидна [4]. Энергетический метаболизм мозга снижается на 25% во время сна, но сон не просто является способом сохранения энергии. Оказывается, физиологическое значение сна уникально в том смысле, что эффективность работы глимфатической системы резко усиливается в ночное время и, наоборот, снижается во время бодрствования. В исследованиях на мышах 2-фотонное изображение глимфатического пути показало, что приток ЦСЖ в бодрствующем состоянии снижен на 90%, по сравнению с мышами, введенными в медикаментозный сон [16]. Чтобы проверить, было ли это связано с бессознательным состоянием или же являлось побочным эффектом используемых анестетиков, такой же эксперимент проводили у естественно спящих мышей. Было показано, что глимфатическая функция очень активна как у мышей, введенных в медикаментозный сон, так и у естественно спящих мышей [16]. Разница в глимфатическом притоке во время сна коррелировала с объемной долей интерстициального пространства, которая составляла 13–15% в активном состоянии и была увеличена до 22–24% у анестезированных мышей.

Таким образом, состояние сна, преимущественно его медленная фаза, связано с увеличением межклеточного пространства мозга, что снижает сопротивление конвективному потоку межклеточной жидкости и улучшает клиренс бета-амилоида. Механизм, за счет которого происходят данные изменения, связан с секрецией норадреналина голубым пятном. Во время сна его секреция снижается, что приводит к уменьшению активности нейронов, а это в свою очередь с помощью преимущественно осмотических механизмов приводит к увеличению межклеточного пространства. В экспериментальных работах J. O'Donnell et al. [15] также показано, что норадреналин может подавлять активность глимфатической системы во время бодрствования. Локальное применение антагонистов рецепторов норадреналина у бодрствующих мышей приводило к увеличению притока цитокинов в ЦСЖ, почти сравнимого с таковым во время сна или анестезии. Напротив, применение норадреналина в идентичных состоянии бодрствования концентрациях значительно уменьшало объем интерстициальной жидкости [17].

В свою очередь увеличение сопротивления конвективному обмену ЦСЖ и интерстициальной

жидкости (ИСЖ) приводит к снижению скорости движения жидкости по глимфатической системе во время бодрствования. Норадреналин также действует непосредственно на эпителиальные клетки сосудистого сплетения и ингибирует продукцию ЦСЖ. И наоборот, снижение воздействия норадреналина, имитирующего состояние сна, усиливает продукцию спинномозговой жидкости. Исходя из этого, норадреналин можно считать ключевым регулятором цикла сон-бодрствование и клиренса церебральных продуктов обмена.

В эксперименте у трансгенных мышей наблюдалось изменение качества ночного сна, колебание уровня лактата в головном мозге, изменение уровня активности в ночное время и уменьшение фазы быстрого сна. В клинических исследованиях показано, что у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, фаза и быстрого сна, и медленного сна значительно меньше, чем у пациентов контрольной группы. Также показано, что по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандами амилоида (питтсбургская субстанция) пациенты с накоплением радиолиганда имели более выраженные нарушения сна, нежели пациенты в группе без накопления. В эксперименте продемонстрировано, что уровень амилоида в ЦСЖ зависит от суточных биоритмов. По результатам исследований J.J. Liff et al. [9] на трансгенных мышцах показано, что в ночное время уровень бета-амилоида был самым высоким и наиболее низким в дневное время. У пациентов с установленным люмбальным шунтом выявлены аналогичные суточные колебания бета-амилоида в ЦСЖ. Одна из гипотез состоит в том, что уровень бета-амилоида в цереброспинальной жидкости колеблется в результате аналогичных изменений нейрональной активности. Предполагается, что увеличение активности нейронов во время фазы пробуждения может опосредовать суточный рост концентрации  $\beta$ -амилоида. Нарушение медленной фазы сна приводит к более высокому уровню активности нейронов, тем самым увеличивая производство бета-амилоида. A.E. Roher et al. [18] в своих исследованиях продемонстрировали, что лактат (маркер активности нейронов) также имеет суточные колебания в ЦСЖ. В то же время сон может регулировать клиренс  $\beta$ -амилоида из головного мозга. Таким образом, одна из функций сна заключается в том, что происходит активация глимфатической системы, вследствие чего стимулируется очищение головного мозга от нейротоксичных веществ, образующихся во время бодрствования, в особенности – амилоидного белка [1, 4].

Предполагается, что эффективность глимфатической системы ухудшается с возрастом. Оценка глимфатической функции на моделях старых и молодых мышей показала снижение активности глимфатической системы на 80–90% у старых по сравнению с молодыми [8]. Также к факторам, способствующим снижению глимфатической активности с возрастом, относят снижение общей продукции ликвора на 66%

и снижение давления ЦСЖ на 27% [18]. Известно, что изменение эластико-тонических свойств артерий с возрастом приводит к уменьшению их пульсации, что в свою очередь снижает активность «глимфатического притока» [18]. Установлено, что генетическая делеция аквапорина-4 нарушает обмен между ЦСЖ и ИСЖ на 65% и уменьшает клиренс  $\beta$ -амилоида на 55% [12]. Отсутствие паритета снижения обмена между интерстициальной и цереброспинальной жидкостью, а также клиренсом бета-амилоида, вероятно, объясняется тем, что некоторая часть инъецируемого  $\beta$ -амилоида очищается непосредственно в крови благодаря лиганд-рецепторному трансэндотелиальному транспорту [6]. С возрастом аквапорин-4 теряет периваскулярную поляризацию, что, вероятно, также приводит к снижению глимфатической функции. Таким образом, снижение функции глимфатической системы при старении может способствовать накоплению несвязанных и гиперфосфорилированных белков и тем самым потенцировать нейродегенеративные процессы.

При болезни Альцгеймера чаще, чем у пациентов контрольных групп, наблюдается аномальное увеличение (расширение) периваскулярного пространства, что может свидетельствовать о срыве компенсаторных возможностей глимфатических путей, приводящем к снижению клиренса белков и их накоплению. Аномалии в периваскулярном пространстве также выявляются и при сосудистой деменции, являющейся второй наиболее распространенной причиной когнитивной дисфункции, что в очередной раз подтверждает сходный патогенез сосудистой и нейродегенеративной патологии.

Изменения сосудов головного мозга вследствие артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и других наследственных заболеваний являются значимыми факторами риска развития сосудистой деменции. Одной из основных причин развития сосудистой деменции является повреждение кровеносных сосудов головного мозга малого калибра, в связи с чем часто используется термин «болезнь малых сосудов». При этих состояниях также часто наблюдается увеличение периваскулярного пространства. Похожие изменения отмечаются и при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией [19]. Предполагается, что анатомические аномалии периваскулярных пространств могут оказывать важное влияние на глимфатический поток из-за измененных физических и, возможно, клеточных сигнальных путей, которые не обеспечивают достаточный объемный поток в периваскулярных пространствах. В многочисленных исследованиях у больных, страдающих церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, было обнаружено аномальное расширение периваскулярных пространств. Одним из объяснений расширения периваскулярного пространства может быть «блокада» периартериального пространства

продуктами метаболизма, приводящая к локальной обструкции лимфатического потока [19]. Вероятно, ткань, богатая миелином, более чувствительна к снижению конвективного потока жидкости, и, возможно, именно это объясняет, почему при сосудистых заболеваниях, в том числе при аутосомно-доминантной артериопатии мозга, в первую очередь поражается белое вещество. Очевидно, что грубые изменения периваскулярного пространства могут отрицательно влиять на функционирование лимфатической системы, что в свою очередь также усугубляет патологию.

Также через лимфатическую систему реализуется и липидный транспорт. Масса мозга человека составляет только 2% от общей массы тела, однако мозг содержит до 25% всего холестерина организма человека. Несмотря на то, что мозг обогащен холестерином, гематоэнцефалический барьер предотвращает непосредственное поступление липидов и липопротеидов из крови в мозг, включая общий холестерин. В отличие от периферических тканей, которые получают передаваемый через кровь холестерин, выделяемый печенью, мозг синтезирует весь свой холестерин *de novo*. Избыток холестерина исключается из мозга путем гидроксилирования холестерина до 24-ОН-холестерина. Фактически лимфатическая и периваскулярная системы действуют как поглотители избыточного холестерина, продуцируемого в мозге. Головной мозг хорошо приспособлен для внутреннего переноса липидов через собственный переносчик липопротеидов высокой плотности, секретируемых астроцитами.

Секреция липопротеидов высокой плотности из астроцитов зависит в основном от аполипопротеина Е (АПОЕ). Ген белка АПОЕ, в частности его аллель *e4*, является основным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера. Этот липидный носитель важен для поддержания гомеостаза, необходимого для нормального функционирования головного мозга. АПОЕ наиболее сконцентрирован в мембранах астроцитов вокруг кровеносных сосудов. Кроме того, сосудистое сплетение и клетки эндимины в стенке третьего желудочка также продуцируют АПОЕ. Таким образом, производство АПОЕ и ликвора локализовано практически в одном месте, а транспортируются они единым путем благодаря лимфатической системе. Инъекции липофильных меченых веществ в ЦСЖ показали, что несколько различных липофильных молекул размером < 1 кДа, сходных с размером холестерина (0,387 кДа), и липофильные молекулы > 3 кДа попадали в головной мозг через периартериальное пространство, а выводились через перивенозные подобно гидрофильным молекулам. Однако только липофильные индикаторы < 1 кДа проникали в паренхиму головного мозга, тогда как более крупные меченые вещества могли транспортироваться только лишь периваскулярным путем [3]. Это говорит о том, что лимфатическая система играет центральную роль в макроскопическом распределении липидов в головном мозге, а для средних и больших растворимых в

липидных молекул могут потребоваться частицы-носители для их доставки через ЦСЖ. Поэтому астроциты играют ключевую роль в синтезе липидов и их распределении путем высвобождения белков-носителей липидов, таких как АПОЕ. Следовательно, нарушение функции лимфатической системы способно приводить к повышению уровня холестерина непосредственно в головном мозге, что в свою очередь может влиять на уровень бета-амилоида.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют важность лимфатической системы в клиренсе бета-амилоида из головного мозга через периваскулярные пространства Вирхова – Робена. С учетом разнообразия гипотез, которые в настоящее время рассматриваются в основе патогенеза болезни Альцгеймера, вышеописанная взаимосвязанная модель позволяет объединить эти звенья (гиперпродукция амилоида – агрегация – нарушение клиренса – нейродегенерация) в единую модель. Накопленные данные свидетельствуют о том, что значительное снижение клиренса через лимфатическую систему в существенной степени способствует накоплению бета-амилоида. Стимуляция деятельности лимфатической системы, нормализация сна, нормализация гемодинамики может способствовать повышению эффективности терапии пациентов с додементными когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся когнитивными расстройствами.

#### Литература

1. Гайкова, О.Н. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции / О.Н. Гайкова [и др] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 3 (39). – С. 193–200.
2. Дамулин, И.В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов / И.В. Дамулин // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 105–110.
3. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): дис. ... д-ра мед. наук / А.Ю. Емелин. – СПб., 2010. – 413с.
4. Литвиненко, И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 100–105.
5. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 72–79.
6. Лобзин, В.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида / В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, А.Ю. Емелин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – № 2. – С. 22–28.
7. Brinker, T. A new look at cerebrospinal fluid circulation / T. Brinker [et al] // Fluids Barriers CNS. – 2014. – Vol. 1, № 11. – P. 10.
8. Deane, R. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease / R. Deane, B.V. Zlokovic // Curr Alzheimer Res. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 191–197.
9. Iliff, J.J. Is there a cerebral lymphatic system? / J.J. Iliff, M. Nedergaard // Stroke. – 2013. – Vol. 44, № 6. – P. 93–95.

10. Iliff, J.J. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid – / J.J. Iliff, M. Wang, Y. Liao // *Science translational medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 147. – P. 147.
11. Iliff, J.J. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain / J.J. Iliff et al. // *Neurosci*. – 2013. – Vol. 13, № 33. – P. 18190–18199.
12. Johnston, M. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species / M. Johnston [et al.] // *Cerebrospinal Fluid Res*. – 2004. – № 1. – P. 1–2.
13. Kress, B.T. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain / B.T. Kress et al. // *Annals of neurology*. – 2014. – Vol. 76, № 6. – P. 845–861.
14. Murtha, L.A. Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats / L.A. Murtha [et al.] // *Fluids Barriers CNS*. – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 12.
15. Nilsson, C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system / C. Nilsson, M. Lindvall-Axelsson, C. Owman // *Brain Res Rev*. – 1992. – Vol. 17, № 2. – P. 109–138.
16. O'Donnell, J. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance / J. O'Donnell [et al.] // *Neurochem Res*. – 2012. – Vol. 37, № 11. – P. 2496–2512.
17. Palop, J.J. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks / J.J. Palop, L. Mucke // *Nat Neurosci*. – 2010. – Vol. 13, № 7. – P. 812–818.
18. Roher, A.E. Cortical and Leptomeningeal Cerebrovascular Amyloid and White Matter Pathology in Alzheimer's Disease / A.E. Roher et al. // *Mol Med*. – 2003. – Vol. 9, № 3–4. – P. 112–122.
19. Weller, R.O. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease / R.O. Weller [et al.] // *Brain Pathol*. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 253–266.
20. Xie, L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 18, № 342. – P. 373–377.
21. Zlokovic, B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders / B.V. Zlokovic // *Nat. Rev. Neurosci*. – 2011. – Vol. 3, № 12. – P. 723–738.

V.Yu. Lobzin, K.A. Kolmakova, A.Yu. Emelin, A.V. Lapina

### Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease

**Abstract.** *Alzheimer's disease is the most common disease leading to the development of cognitive impairment and dementia. The pathological basis of the disease is the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Also important are neuroinflammation, dysregulation of the blood-brain barrier, impaired clearance and accumulation of  $\beta$ -amyloid in the parenchyma and blood vessels of the brain, impaired synaptic transmission. Atherosclerosis, diabetes mellitus and the presence of epsilon-4 apolipoprotein E alleles are identified as one of the main risk factors in the pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease. It is assumed that the accumulation of  $\beta$ -amyloid is the result of an imbalance between its production and clearance. To develop an effective strategy for slowing down or stopping a neurodegenerative process, it is important to understand how  $\beta$ -amyloid is derived from the brain. The clearance of extracellular  $\beta$ -amyloid can occur through various systems, however, transport through the blood-brain barrier is of the greatest interest. recent studies have demonstrated the importance of the lymphatic system in removing  $\beta$ -amyloid from the brain through the perivascular spaces of Virkhov-Roben. Interestingly, the lymphatic system functions mainly during sleep and to a large extent reduces its activity during wakefulness. Since the concept of this system is relatively new, its the main structural elements are considered in the research, organization, regulation, and functions. Considering the variety of hypotheses that are considered as the basis of the pathogenesis of Alzheimer's disease, we attempted to combine these data into a single unifying model and demonstrate the significance of the balance between synthesis and the ability of  $\beta$ -amyloid elimination from the brain.*

**Key words:** *Alzheimer diseases,  $\beta$ -amyloid, perivascular Virkhov-Roben space, glymphatic system, sleep disorders, cognitive impairment, dementia, memory impairment, apolipoprotein E, A $\beta$ -clearance, neurofibrillary tangle, amyloid plaques.*

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.Л. Попков<sup>1,2</sup>, Е.Л. Карасулова<sup>3</sup>, Н.В. Лапина<sup>2</sup>,  
А.В. Задорожний<sup>3</sup>, Е.С. Максюкова<sup>3</sup>, М.А. Зуйкова<sup>1</sup>

## Особенности ортодонтического лечения пациентов с патологией пародонта, осложненного нарушением окклюзии

<sup>1</sup>Медико-социальный институт, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

<sup>3</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

**Резюме.** Ортодонтическое лечение является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с заболеваниями пародонта и включает в себя решение различных взаимозависимых задач: стабилизацию патологических процессов в пародонте, проведение биомеханического анализа, обеспечение пародонтальной поддержки пораженных зубов, стимуляцию реконструкции альвеолярной кости, улучшение архитектуры костной ткани, нивелирование нарушений окклюзии, создание условий для рационального протезирования, уменьшение объема оперативных вмешательств, улучшение эстетики и протетики зубов. Однако на сегодняшний день нет единого мнения о показаниях, времени и методах проведения ортодонтического лечения при заболеваниях пародонта. Тяжесть поражения тканей пародонтальной поддержки у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы более выражена, чем у людей аналогичного возраста без подобных нарушений. Наиболее часто патология пародонта отмечается у больных с глубоким прикусом, аномалией положения зубов, сужением зубных рядов и скученным положением зубов во фронтальных участках зубных дуг, различными видами тортоаномалий. Комплексное лечение больных с заболеваниями пародонта в сочетании с зубочелюстными аномалиями и вторичными деформациями зубных рядов и прикуса предполагает проведение специфических ортодонтических мероприятий, которые способствуют активному нивелированию или резкому уменьшению воспалительно-дистрофических процессов в тканях пародонтального комплекса и восстановлению протетики и эстетики. Рациональная ортодонтическая лечебно-реабилитационная тактика у такой категории больных может способствовать наступлению состояния длительной ремиссии патологических процессов в пародонте зубов, а также обеспечить его морфологическую целостность и функциональную сохранность. Хороший гигиенический контроль с применением контролируемых дозированных сил ортодонтического лечения у пациентов с патологией пародонта не приводит к ухудшению их пародонтального статуса.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, зубочелюстные аномалии, вторичные деформации зубных рядов и прикуса, ортодонтическое лечение, несъемная ортодонтическая техника, брекет-система, эдждайс-техника, гингивит, пародонтит.

Проблема повышения эффективности ортодонтического лечения больных с заболеваниями пародонта на фоне зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов и прикуса у взрослых остается весьма актуальной задачей в стоматологии вследствие резкого изменения морфологического состояния тканей пародонтального комплекса, снижения его функциональных возможностей, развития высокого процента осложнений в процессе комплексного лечения такой категории пациентов и большой склонности к возникновению рецидивов [1, 7, 8, 18].

У пациентов с зубочелюстными аномалиями патология тканей пародонта встречается в два раза чаще по сравнению с людьми, не имеющими таких аномалий [2, 13]. При этом тяжесть поражения тканей пародонтальной поддержки у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы более выражена, чем у людей аналогичного возраста без подобных нарушений. Наиболее часто патология пародонта отмечается у больных с глубоким прикусом, аномалией положения

зубов, сужением зубных рядов и скученным положением зубов во фронтальных участках зубных дуг, различными видами тортоаномалий и др. [9, 16].

В свою очередь патология в пародонтальных тканях может способствовать развитию различных зубочелюстных деформаций зубных рядов и прикуса с миграцией зубов в виде зубоальвеолярного удлинения, их протрузии, веерообразного расхождения, образования трем и диастем, различных тортоаномалий, скученности и т.д. В результате таких процессов могут развиваться такие патологические состояния, как снижение высоты нижнего отдела лица, нарушение межокклюзионных взаимоотношений зубов антагонистов, изменения в височно-нижнечелюстных суставах, жевательной мускулатуре, ухудшение эстетики лица и нарушение речи [2, 12]. При этом резистентность тканей пародонта резко снижается. В результате ослабления пародонта обычная функциональная нагрузка начинает превышать толерантность его структур и превращается из фактора, стимулирующего обмен

ные процессы, в травмирующий фактор, нарушающий трофику пародонта и разрушающий его ткани [1, 17]. Возникающая функциональная перегрузка зубов формирует травматическую окклюзию, которая усугубляет течение патологических процессов, приводя к полной дезорганизации зубочелюстной системы [7, 8, 18].

Наличие межокклюзионных нарушений в зубочелюстной системе является отягощающим фактором в развитии патологии пародонта, а в ряде случаев окклюзионная травма может вести к возникновению местных нарушений процессов микроциркуляции в связочном аппарате пародонта и развитию деструктивных процессов. Воспалительно-деструктивные процессы нарушают динамическое равновесие между резистентностью опорно-связочного аппарата зубов и нагрузкой со стороны мягких тканей полости рта (мускулатуры губ, щек, языка) и зубов-антагонистов. Прогрессирующая утрата опорных тканей приводит к тому, что даже нормальная окклюзионная нагрузка приобретает травматический характер, вызывая патологическую миграцию зубов [3, 12, 13]. На этом фоне ортодонтические мероприятия в комплексной терапии тканей пародонта способны активизировать репаративную регенерацию тканей пародонтальной поддержки и обеспечить оптимальные условия для течения восстановительных процессов.

Ортодонтическое лечение на сегодняшний день является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с заболеваниями пародонта, так как включает в себя решение различных взаимозависимых задач: стабилизацию патологических процессов в пародонте, проведение биомеханического анализа, обеспечение пародонтальной поддержки пораженных зубов, стимуляцию реконструкции альвеолярной кости, улучшение архитектоники костной ткани, нивелирование нарушений окклюзии, создание условий для рационального протезирования, уменьшение объёма оперативных вмешательств, улучшение эстетики и протетики зубов [4, 6, 10].

О значении и возможностях ортодонтического лечения ведутся жаркие дискуссии ещё с прошлого века. На сегодняшний день нет единого мнения о показаниях, времени и методах проведения ортодонтического лечения при заболеваниях пародонта. С.Ф. Бяков и др. [2], В.А. Тугарин [11], V. Kokich [15] полагают, что ортодонтическое лечение показано в любом возрасте и при различных формах, стадиях и степени выраженности заболеваний пародонта. А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова [5], S. Re, G. Corrente, D. Sagaroli [17] не рекомендуют подвергать уже и так пораженный пародонт дополнительной нагрузке. Кроме того, использование любых ортодонтических аппаратов может привести к ухудшению гигиенического состояния полости рта, возникновению воспалительных явлений и гингивита, а также нарушению периферической микроциркуляции. На сегодняшний день большинство авторов [3, 6, 9, 10, 15] все-таки считает, что ортодонтическое вмешательство у пациентов с заболеваниями пародонта допустимо, но

проводить его следует, соблюдая определённую этапность и разумную осторожность.

По мнению Ф.Я. Хорошилкиной, Л.Н. Солдатовой, А.К. Иорданишвили [14], К.Н. Stephen, М.Е. Nunn, P.W. Hallmon [18], которое разделяем и мы, целесообразность ортодонтического метода в комплексном лечении пациентов с патологией пародонта во многом объясняется недостаточной информацией, а также изученностью компенсаторных реакций и репаративных процессов в пародонтальных тканях. Проведенные на собаках исследования с моделированием экспериментального пародонтита показали, что морфологические изменения в самом пародонте и состояние минерального компонента костной ткани при дозированном ортодонтическом перемещении зубов не вызывает усиления воспалительной реакции в пародонтальном комплексе [18].

Клинические же наблюдения показывают, что при хорошем гигиеническом контроле с применением контролируемых дозированных сил ортодонтическое лечение у пациентов с патологией пародонта не приводит к ухудшению их пародонтального статуса [5, 10].

На основе проведенных экспериментальных наблюдений, полученных рентгенологических и морфологических данных проведена оценка состояния костной ткани пародонта у собак (с искусственно смоделированными тортоаномалиями) с применением гистограммного анализа рентгенограмм, а также проанализированы данные электронной микроскопии по изменению его тканевых ультраструктур. Выяснилось, что во всех группах животных, где применялась несъемная ортодонтическая техника, в той или иной мере отмечалась слабо выраженная периостальная костная реакция в виде разряжения костной ткани либо образующихся небольших отрезков склероза. При этом изучение оптической плотности костной ткани позволило констатировать наличие пространственных реорганизаций архитектоники альвеолярной кости в каждой серии опыта (табл.).

Гистограммный анализ оптической плотности костной ткани альвеолярных отростков всех исследуемых групп собак с применением несъемной ортодонтической аппаратуры, влияющей на перемещение зубов, показал усиление репаративной регенерации костной ткани, стимулирование реорганизации её ультраструктур, а также значительное и равномерное увеличение оптической плотности костной ткани.

Ультраструктурный анализ реорганизации периодонта зубов, подвергшихся ортодонтической нагрузке, при моделированной тортоаномалии у собак и коррекции ее янтарной кислотой свидетельствует о том, что рациональное ортодонтическое лечение положительно влияет на состояние тканевых ультраструктур, энергетический метаболизм клеток фибробластического дифферона, реорганизацию и новообразование межклеточного вещества соединительной ткани периодонта в ретенционный период после устранения тортоаномалии. Кроме того, комплексное и рациональное ортодонтическое

Цифровые значения оптической плотности различных участков поверхности альвеолярной кости собак

Показатель	Группа			Контрольная группа
	1-я	2-я	3-я	
M±m	47,30±6,48	26,36±5,72	49,36±6,49	59,27±6,38
δ±m	3,75±0,66	4,15±0,69	6,65±0,86	8,40±0,96
Медиана	47	26	50	58
Пиксели	17522	15223	26945	29013

лечение способствует потенцированию активности остеобластов надкостницы, создает условия для частичного формирования нового цемента и соединительнотканного прикрепления, позволяет уменьшить воспалительные явления в слизистой десны, нивелировать деструкцию костной структуры альвеолярной части челюстей, а также провести её реконструкцию и избежать неблагоприятного влияния на остеоинтеграцию костной ткани.

Однако для проведения оптимизированного ортодонтического лечения пациентов с патологией пародонта и межокклюзионными нарушениями в клинических условиях следует учитывать, что при уменьшении площади соотношения между поверхностью корня и альвеолярной частью кости необходимо тщательно дозировать прикладываемую силу. В связи с этим одной из особенностей проведения ортодонтического лечения является максимально точный расчет биомеханического воздействия аппаратуры на перемещаемые зубы. Тщательное планирование биомеханического воздействия применяемых средств снижает риск резорбции корней, а также возникновения костных карманов и рецессии десны. Во всех случаях следует избегать оказания неконтролируемой ортодонтической нагрузки, поскольку это приводит к дальнейшей потере костной поддержки, особенно в области пораженных зубов, так как они обладают меньшей опорной способностью. В случае развития интенсивной деструкции тканей пародонта в период активного ортодонтического лечения его необходимо остановить, провести тщательную диагностику в процессе лечения и еще раз взвесить преимущества и возможные осложнения [4, 9, 14, 16].

На сегодняшний день имеются многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что ортодонтическое лечение на фоне активного воспаления может стать причиной неконтролируемой деструкции костной ткани. В связи с этим полноценное ортодонтическое лечение можно проводить только у пациентов с пародонтитом в стадии ремиссии, зубы с сомнительным прогнозом (потеря тканей пародонтальной поддержки до апикальной трети корня, дефект бифуркации III класса, агрессивный пародонтит) могут подвергаться ортодонтической терапии только в исключительных случаях [12, 16].

В конечном итоге ортодонтическое лечение приводит к нормализации окклюзионных взаимоотношений, увеличению прикрепления посредством интрузии

или оптимизации положения зубов в различных направлениях, улучшению структуры костной ткани альвеолярных отростков и межзубных перегородок, правильной осевой нагрузки зубов, устранению вторичных деформаций зубных рядов и прикуса с одновременным шинированием подвижных зубов на несъемной ортодонтической технике [9, 10, 13, 18].

В условиях ослабленного опорно-удерживающего аппарата зубов целесообразно использовать слабые ортодонтические силы, так как площадь поверхности, на которую они воздействуют, снижена [4, 12]. Это позволяет провести первичную нивелировку при слабых силах за счёт пластической деформации. Последующие этапы требуют применения дуг с двумя уникальными для стоматологии качествами: памятью формы и суперэластичностью. Этими свойствами обладают никель-титановые дуги [6, 11]. У таких дуг высокий предел упругой деформации, они могут развивать слабые силы, а у нитиноловых дуг существует постоянство силы независимо от величины изгиба, что является их преимуществом. Рационально все же использовать нитиноловые и термоактивные дуги, которые обладают самым большим мартенситным платом. Такие дуги считаются самыми мягкими, у них очень низкая жесткость, но очень высокое постоянство формы, а также высокий рабочий предел. Они развивают слабые силы и обладают суперэластичностью. Основной целью применения никель-титановых дуг является создание ограниченных сил для нивелировки всего зубного ряда и нивелировки по сегментам. Нормализация торка, перемещение зубов, создание интрузионных или экструзионных сил возможны при использовании мартенситных никель-титановых, стальных или бета-титановых дуг. Длительность проведения активного периода ортодонтического лечения должна быть вполне достаточной с учетом долгих процессов регенерации анатомических структур при воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта [2, 7].

В случаях применения чрезмерных ортодонтических нагрузок на стороне давления может полностью нарушиться микроциркуляция на изолированном участке периодонтальной связки, что может привести к асептическому некрозу. В этой области могут происходить разрушение клеток и дезорганизация волокон межклеточного вещества. В этом случае тканевые структуры приобретают аморфный стеклоподобный вид, стимулируя процесс гиалинизации,

что неизбежно замедляет перемещение зубов и вызывает резорбцию цемента, костной ткани, формируется пародонтальный, а в дальнейшем и костный карман. Для того чтобы избежать этого процесса, величину силы уменьшают пропорционально степени деструкции костной ткани. Так, по мнению S. Re et al. [17], необходимо, чтобы нагрузка на перемещаемый зуб соответствовала давлению на периферическое микроциркуляторное русло и составляла от 5 до 15 г. Достигнуть этого эффекта можно с помощью легких дуг малого сечения при использовании традиционной механики лечения: никель-титановые дуги диаметром 0,012; 0,014 дюйма CuNiti; флекс-дуги [3, 9, 10].

Аналогичные результаты ортодонтического лечения больных с патологией пародонта и наличием вторичных деформаций зубных рядов и прикуса можно получать с помощью техники пассивного самолигирования. В этом случае используют пассивные самолигирующие брекететы и высокотехнологичные проволочные дуги, специально разработанные для создания силового воздействия, достаточного для стимулирования клеточной активности без нарушения кровоснабжения периодонта. Такие пассивные системы брекетов исключают воздействие нежелательных сил лигирования на процесс перемещения зубов, при этом сила эта весьма значима и составляет от 30 г на зуб. Улучшенное, а соответственно, и ускоренное нивелирование зубов и выравнивание при использовании пассивной самолигирующей системы происходят благодаря наличию люфта в пазах брекетов. В связи с миниатюрностью брекетов этих систем и отсутствием проволочного лигирования значительно улучшаются возможности поддержания хорошей гигиены полости рта [4, 11].

При вертикальной потере костной ткани альвеолярная сила, действующая на зуб, способствует его наклону, а не корпусному перемещению, поскольку начинает действовать принцип рычага. Это может привести к снижению высоты межальвеолярной перегородки. Кроме того, смещение центра сопротивления апикально увеличивает экструзионную составляющую нагрузки [14]. Предотвратить подобные нежелательные эффекты позволяет дополнительная аппаратура, использующая окклюзионные силы: шины, накусочные пластинки, трейнеры для брекетов (Т4В) [6, 13].

С целью нивелирования воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта параллельно с ортодонтическим лечением должны проводиться профилактические пародонтологические мероприятия. Пациенты после фиксации аппаратуры должны регулярно посещать врача-пародонтолога с целью оценки состояния полости рта и пародонта зубов. Частота осмотров зависит от тяжести патологического процесса; в каждом конкретном случае осмотры назначаются индивидуально, но не реже 1 раза в 3 месяца, а при необходимости и чаще. Во время этих визитов контролируют качество индивидуальной гигиены, а также, если требуется, проводят профессиональную гигиену, местную противовоспалительную и антисептическую терапию [5, 7].

Основные принципы ортодонтического лечения пациентов с заболеваниями пародонта и наличием зубочелюстных аномалий и деформаций должны отвечать определенным требованиям. Лечение в основном должно проводиться на несъемной ортодонтической технике, так как она имеет ряд преимуществ. Прежде всего это открытый доступ к краевому пародонту, что дает возможность проведения активного медикаментозного и хирургического лечения. Применение данной аппаратуры позволяет использовать контролируемые, дозируемые слабые усилия на зубы с пораженным пародонтом, достичь параллелизации корней, а также использовать ее как полупостоянный вид шинирования [3, 9].

По нашему мнению, ортодонтическое лечение рекомендуется начинать не раньше, чем через 2–3 недели, а по некоторым данным, даже через несколько месяцев после проведения активных терапевтических и оперативных мероприятий. Перемещение зубов должно проводиться ограниченно и с применением слабых, дозированных сил. В процессе проводимого лечения необходимо избегать аппаратуры с выталкивающей силой, снижать величину силы для корпусного перемещения зубов, увеличивать соотношение момент/сила и не использовать аппаратуру, вызывающую неконтролируемый наклон зубов. На всех этапах ортодонтического лечения тканям пораженного пародонта необходимо давать период адаптации (от 4 до 6 нед.) между активацией аппаратуры, поскольку репаративные возможности ослабленного пародонта снижены.

Зубы с ослабленным пародонтом, утраченным объемом тканей пародонтальной поддержки и слабо выраженными репаративными процессами имеют тенденцию возвращаться в свое первоначальное положение после окончания активного периода ортодонтического лечения. В связи с этим ретенционный период, в отличие от обычного ортодонтического лечения, должен быть более продолжительным по времени (иногда пожизненным) и обязательно включать полупостоянное и/или постоянное жесткое шинирование.

В большинстве случаев вмешательство врача-ортодонта происходит слишком поздно, а значит, лечение проводится в достаточно сложных условиях развившегося пародонтита, потери отдельных зубов, нарушения окклюзионных взаимоотношений с зубами-антагонистами, влияния различных внешних сил. Поэтому врач-ортодонт всегда должен помнить об этом, планируя объем, этапы лечения, выбирая соответствующую лечебную аппаратуру. Постоянное сотрудничество с пародонтологом позволяет разработать тактику лечения с учетом терапевтических и хирургических пародонтологических процедур.

#### Литература

1. Аверьянов, С.В. Взаимосвязь между зубочелюстными аномалиями и заболеваниями пародонта / С.В. Аверьянов, А.В. Зубарев // Проблемы стоматологии. – 2015. – № 2. – С. 46–48.



2. Бякова, С.Ф. Комплексный подход к лечению взрослых пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта (обзор) / С.Ф. Бякова [и др.] // Ортодонтия. – 2006. – № 4 (36). – С. 50–55.
3. Бимбас, Е.С. Основное ортодонтическое лечение пациентов с заболеваниями пародонта / Е.С. Бимбас, Т.В. Закирова // DentalMagazine. – 2013. – № 27. – С. 17–21.
4. Денисова, Ю.Л. Особенности комплексного лечения болезней пародонта в сочетании с зубочелюстными аномалиями с применением пассивной самолигирующей системы DamonSystem (Ormco) / Ю.Л. Денисова // Дентал Юг. – 2008. – № 6 (55). – С. 48–53.
5. Иорданишвили, А.К. Заболевания органов и тканей полости рта у лиц молодого возраста / А.К. Иорданишвили, А.А. Солдаткина // Институт стоматологии. – 2015. – № 3 (68). – С. 38–40.
6. Кондракова, О.В. Тактика ортодонтического лечения взрослых при заболеваниях пародонта / О.В. Кондракова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2008. – Т. 10, № 9. – С. 27–39.
7. Леонтьев, В.К. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболическими корректорами / В.К. Леонтьев [и др.]. – Краснодар: Просвещение Юг, 2012. – 403 с.
8. Мамедова, Л.А. Влияние нарушения окклюзии на этиологию возникновения заболеваний пародонта / Л.А. Мамедова, О.И. Ефимович // Пародонтология. – 2016. – № 2 (79). – С. 35–38.
9. Оспанова, Г.Б. Принципы ортодонтического лечения пациентов с пародонтитом / Г.Б. Оспанова // Стоматология сегодня. – 2007. – № 3 (63). – С. 89–92.
10. Солдатова, Л.Н. Социальные, правовые, экономические аспекты медицинского освидетельствования при зубочелюстных аномалиях / Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Экология и развитие общества. – 2018. – № 3 (26). – С. 54–57.
11. Тугарин, В.А. Новая технология лечения с применением самолигирующей системы Time-2 / В.А. Тугарин // Ортодонтия. – 2007. – № 4 (40). – С. 36–48.
12. Хазина, Е.В. Особенности лечения пациентов с патологической миграцией передней группы зубов при пародонтите тяжелой степени / Е.В. Хазина, Г.Б. Оспанова, С.Ф. Бякова // Ортодонтия. – 2007. – № 3 (39). – С. 38–43.
13. Хорошилкина, Ф.Я. Особенности фонетической реабилитации молодых людей, страдающих зубочелюстными аномалиями и проходящими ортодонтическое лечение / Ф.Я. Хорошилкина, Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Ортодонтия. – 2017. – № 4 (80). – С. 6–10.
14. Хорошилкина, Ф.Я. Сохранение стоматологического здоровья при лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями с использованием несъемной эджуайс-техники / Ф.Я. Хорошилкина, Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Ортодонтия. – 2018. – № 3 (83). – С. 36–43.
15. Kokich, V. The role of orthodontics as an adjunct to periodontal therapy / V. Kokich // Clinical periodontology. – Philadelphia: WB Saunders, 2002. – P. 704–718.
16. Maeda, S. Interdisciplinary approach and orthodontic options for treatment of advanced periodontal disease and malocclusion: A case report / S. Maeda [et al.] // Quintessence Int. – 2007. – Vol. 38. – P. 653–662.
17. Re, S. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients: 1-2 year report / S. Re, G. Corrente, D. Cararopoli // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2000. – Vol. (20). – P. 31–39.
18. Stephen, K.H. Is there an association between occlusion and periodontal destruction? Yes – occlusal forces can contribute to periodontal destruction / K.H. Stephen, M.E. Nunn, P.W. Hallmon // J. American. Dent. Assoc. – 2006. – Vol. 137, № 10. – P. 1380–1392.

V.L. Popkov, E.L. Karasulova, N.V. Lapina, A.V. Zadorozhny, E.S. Maksyukova, M.A. Zuikova

### **Peculiarities of orthodontic treatment of patients with pathology of periodont complicated by disorder of occlusion**

**Abstract.** Orthodontic treatment is an integral part of the complex treatment of patients with periodontal diseases and includes the solution of various interdependent tasks: stabilization of pathological processes in periodontal disease, conducting biomechanical analysis, providing periodontal support for affected teeth, stimulating the reconstruction of alveolar bone, improving bone tissue architecture, levelling occlusion disorders, creating conditions for rational prosthetics, reducing the volume of surgical interventions, improving aesthetics and dental prosthetics. However, today there is no consensus on the indications, time and methods of orthodontic treatment for periodontal diseases. The severity of damage to periodontal support tissues in patients with dental anomalies is more pronounced than in people of similar age without similar disorders. Most often, periodontal pathology is noted in patients with deep bite, the anomaly of the position of the teeth, narrowing of the dentition and the crowded position of the teeth in the frontal areas of the dental arches, various types of tort-anomalies. Complex treatment of patients with periodontal diseases in combination with dentoalveolar anomalies and secondary deformations of dentition and occlusion involves specific orthodontic measures that contribute to the restoration of aesthetic and aesthetics. Rational orthodontic treatment and rehabilitation tactics in such categories of patients can contribute to the onset of a state of long-term remission of pathological processes in the parodon-teeth, and also ensure its morphological integrity and functional preservation. Good hygienic control with the use of controlled dosage orthodontic treatment in patients with periodontal pathology does not impair their periodontal status.

**Key words:** periodontal diseases, dentoalveolar anomalies and secondary deformations of dental rows and occlusion, orthodontic treatment, fixed orthodontic technique, bracket system, Edgelys technique, gingivitis, periodontitis.

Контактный телефон: +7-918-558-76-10; e-mail: popkov.victor@rambler.ru

И.В. Лобачев, А.И. Соловьев,  
В.А. Корнилов, М.В. Резванцев

## Система непрерывного медицинского образования и принципы аккредитации медицинских специалистов

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

**Резюме.** Представлен анализ системы подготовки медицинских кадров в Российской Федерации. Изложена концепция непрерывного медицинского образования. В сравнительном аспекте описана процедура аккредитации медицинских (военно-медицинских) специалистов. Новая система подготовки кадров заключается в интегрировании непрерывного медицинского образования в процедуру аккредитации медицинских специалистов. Каждый уровень профессионального образования предполагает аккредитацию медицинских специалистов на право ведения самостоятельной медицинской деятельности. Повторная аккредитация проводится 1 раз в 5 лет. Аккредитационный экзамен включает тестирование, оценку практических навыков (умений) в симулированных условиях (объективный структурированный клинический экзамен), а также устное собеседование (решение ситуационных задач). Экзамен проводится в специализированных центрах, имеющих помещения со специальным оборудованием. В состав аккредитационных комиссий включаются представители медицинских учреждений, медицинской общественности и некоммерческих профессиональных медицинских организаций, а также представители вузов и научно-исследовательских институтов. Аккредитация центров для проведения экзаменов и формирование аккредитационных комиссий осуществляется Министерством здравоохранения. Для допуска к аккредитации необходимо зарегистрироваться на официальном сайте Минздрава Российской Федерации и включиться в систему непрерывного медицинского образования. Каждый специалист самостоятельно формирует индивидуальный план своего непрерывного образования в соответствии с профилем специальности и выполняемыми должностными обязанностями. Необходимо ежегодно проходить цикл повышения квалификации объемом 30–36 часов. Также ежегодно необходимо принимать участие в аккредитованных Министерством образования научных конференциях или учебно-методических мероприятиях. Результаты обучения каждого специалиста учитываются на «Портале непрерывного медицинского образования» в форме образовательных кредитов. Показано, что новая система аккредитации и непрерывного медицинского образования имеет ряд проблемных вопросов. Среди них отсутствие специального порядка повторной аккредитации для специалистов-экспертов в своей профессиональной области, неясный алгоритм повторной аккредитации для специалистов, имеющих несколько сертификатов, а также отсутствие механизма восстановления действия своевременно не продленного сертификата.

**Ключевые слова:** аккредитация медицинских специалистов, первичная аккредитация, первичная специализированная аккредитация, периодическая аккредитация, военно-медицинская служба, подготовка военно-медицинских специалистов, непрерывное медицинское образование.

**Введение.** В 2016–2017 гг. начался переход отечественной системы подготовки медицинских специалистов на новые принципы непрерывного медицинского образования [10]. Медицинская общественность широко обсуждает преимущества и недостатки новой системы аккредитации медицинских специалистов [1, 2, 3, 5, 8, 12]. При этом многочисленные нормативные документы, регламентирующие это направление деятельности, не всегда согласуются между собой, что может вызывать затруднения у работников практического здравоохранения [1, 6, 7, 10, 11]. Недостаток работ, разъясняющих алгоритм аккредитации различных категорий медицинских специалистов, послужил поводом для проведения данного исследования.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ новых принципов аккредитации медицинских специалистов в сравнении с прежней системой подготовки медицинских кадров. Оценить преимущества и выявить проблемные вопросы. Определить направ-

ления дальнейшего развития системы непрерывного медицинского образования.

**Материалы и методы.** Проанализировано содержание прежней системы медицинского образования в Российской Федерации. Изучена нормативная база, регламентирующая организацию непрерывного медицинского образования в современных условиях. В том числе проанализированы Федеральные законы от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [10], от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» [11], от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [9], Постановление Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 332 «Об утверждении страхового запаса территориального фонда обязательного медицинского страхования для финансового обеспечения мероприятий по организации дополнительного профессионального образования

медицинских работников по программам повышения квалификации, а также по приобретению и проведению ремонта медицинского оборудования». Проведен анализ приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.12.2017 г. № 1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащие аккредитации специалистов» [6], а также от 02.06.2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов». Изучены материалы Интернет сессии Всероссийской образовательной интернет-программы для врачей от 7.12.2016 (электронный ресурс: <https://internist.ru>), посвященной обсуждению новой системы непрерывного медицинского образования.

**Результаты и их обсуждение.** Непрерывное медицинское образование (НМО) направлено на совершенствование профессиональных знаний, умений и навыков в течение всей профессиональной деятельности специалистов, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение профессиональных компетенций [1, 12]. Основная цель НМО – обеспечение гарантии гражданам РФ в предоставлении медицинскими организациями качественной и безопасной медицинской помощи в соответствии с международными стандартами. Это продиктовано необходимостью повышения уровня подготовки специалистов в целях дальнейшего совершенствования качества оказания медицинской помощи, в том числе за счет широкого внедрения высокотехнологичной медицинской помощи [12]. Важное значение имеет приведение отечественной системы подготовки кадров к общемировым стандартам [8, 12]. Подготовка к переходу на новую систему продолжалась несколько лет. За эти годы в стране изменилось законодательство, сформировалась новая нормативно-правовая база, регламентирующая систему подготовки медицинских кадров. Основным отличием новой системы сертификации медицинских специалистов является обязательная аккредитация всех медицинских (фармацевтических) работников. В 2016–2018 гг. проведена первичная аккредитация выпускников медицинских (фармацевтических) вузов, а также лиц, завершивших обучение по программам среднего профессионального медицинского (фармацевтического) образования. В дальнейшем процедура аккредитации коснется выпускников ординатуры, магистратуры, бакалавриата, слушателей циклов профессиональной переподготовки.

В прежней системе подготовки кадров допуск к медицинской деятельности осуществлялся по результатам сертификационного экзамена. Однако сертификация была обязательной только после завершения обучения в интернатуре, ординатуре или на циклах профессиональной переподготовки. Другие уровни и формы медицинского образования не предоставляли выпускникам права на ведение самостоятельной медицинской деятельности. Так, например, молодые

военные врачи сразу же после окончания вуза не могли заниматься самостоятельной профессиональной деятельностью и занимать врачебные должности первичного медицинского (войскового) звена. Для этого им было необходимо дополнительно пройти годичную подготовку в интернатуре и получить сертификат по одной из медицинских специальностей. Сходная ситуация отмечалась и в отношении выпускников магистратуры, для которых не был нормативно регламентирован сертификационный экзамен. Отсутствие единых подходов к сертификации медицинских специалистов затрудняло реализацию принципа непрерывного медицинского образования. Так, выдаваемый врачам-специалистам сертификат действовал в течение 5 лет. Для его продления достаточно было однократно пройти курсы повышения квалификации, предусмотренные для соответствующей медицинской специальности. При этом не всегда тематика краткосрочного обучения в полной мере соответствовала функциональным обязанностям медицинского специалиста по занимаемой им должности. Такая система хоть и была привычной для многих поколений врачей, но формально не отвечала современным потребностям здравоохранения.

Одно из принципиальных отличий новой системы подготовки кадров заключается в интегрировании непрерывного медицинского образования в процедуру аккредитации медицинских специалистов.

Теперь на каждом уровне профессионального образования (среднее; высшее; подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры; дополнительное профессиональное образование: профессиональная переподготовка, повышение квалификации) помимо Государственных итоговых экзаменов, дающих право на получение диплома, необходимо дополнительно проходить процедуру аккредитации, по результатам которой выдается свидетельство об аккредитации специалиста на право ведения самостоятельной медицинской деятельности. Повторная аккредитация, продлевающая допуск к медицинской деятельности, проводится, как и прежде, 1 раз в 5 лет по результатам сдачи аккредитационного экзамена. Но теперь для этого необходимо включиться в программу непрерывного медицинского образования и пройти 1 раз в 5 лет цикл повышения квалификации объемом 144–150 часов или по 30–36 часов ежегодно в течение 5 лет. Также в течение 5 лет необходимо принять участие в 8–10 научных конференциях или учебно-методических мероприятиях. При этом каждый специалист самостоятельно формирует индивидуальный план своего непрерывного образования в соответствии с профилем специальности и выполняемыми должностными обязанностями.

Аккредитационный экзамен для медицинских специалистов включает тестирование, оценку практических навыков (умений) в симулированных условиях (объективный структурированный клинический экзамен), а также устное собеседование (решение ситуационных задач). Экзамен проводится в специ-

ализированных центрах, имеющих помещения со специальным оборудованием. В состав аккредитационных комиссий включаются представители медицинских учреждений, медицинской общественности и некоммерческих профессиональных медицинских организаций, а также представители вузов и научно-исследовательских институтов. Аккредитация центров для проведения экзаменов и формирование аккредитационных комиссий осуществляется Министерством здравоохранения.

Различают первичную аккредитацию, первичную специализированную аккредитацию, а также периодическую аккредитацию (реаккредитация) (табл. 1).

Первичная аккредитация проводится для выпускников, завершивших обучение по программам высшего и среднего профессионального медицинского образования. Свидетельство о первичной аккредитации дает право на ведение самостоятельной медицинской деятельности по базовым медицинским специальностям, например, в должности врач-терапевт участковый, врач-педиатр, врач-стоматолог. Свидетельство о первичной аккредитации также является обязательным условием при поступлении в ординатуру. Первичная специализированная аккредитация специалистов проводится после окончания ординатуры, циклов профессиональной переподготовки. Выдаваемое при

этом свидетельство о первичной аккредитации дает право на ведение медицинской деятельности в качестве врача-специалиста. Периодическая аккредитация (реаккредитация) проводится для подтверждения квалификации и продления действия ранее полученного сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации. Она проводится в течение всей трудовой деятельности с периодичностью не реже 1 раза в 5 лет и интегрирована в систему непрерывного медицинского образования.

Первичная аккредитация врачей и провизоров, а также первичная специализированная аккредитация выпускников ординатуры, магистратуры, бакалавриата, слушателей циклов профессиональной переподготовки проводятся однократно вначале профессиональной карьеры медицинских специалистов, как правило, только начинающих самостоятельную деятельность по выбранному направлению или специальности. Реаккредитацию придется регулярно проходить не только вчерашним выпускникам вузов, но и опытным специалистам, чья профессиональная карьера сложилась в условиях прежней системы сертификации. В связи с этим нормативная база предусматривает дифференцированный подход к реаккредитации, в зависимости от сроков получения сертификатов специалиста или свидетельств об ак-

Таблица 1

Современная система аккредитации медицинских специалистов

Показатель	Виды аккредитации медицинских специалистов		
	первичная аккредитация	первичная специализированная аккредитация	периодическая аккредитация (реаккредитация)
Контингент специалистов	Лица, завершившие обучение по программам высшего и среднего медицинского образования	Выпускники ординатуры, магистратуры, слушатели циклов профессиональной переподготовки	Все медицинские специалисты с 2021 года
Цель	Получение свидетельства о первичной аккредитации на право ведения медицинской деятельности	Получение свидетельства о первичной специализированной аккредитации на право ведения медицинской деятельности по соответствующим специальностям	Получение свидетельства об аккредитации
Периодичность	Однократно после завершения обучения	Однократно после завершения обучения	Не реже 1 раз в 5 лет
Условия допуска к аккредитации	Наличие диплома об окончании медицинского высшего или среднего учебного заведения	Диплом о базовом медицинском образовании Свидетельство о первичной аккредитации Диплом об окончании ординатуры, магистратуры или о профессиональной переподготовке	Сертификат специалиста, полученный до 2021 года Свидетельство о первичной и (или) специализированной аккредитации, полученные после 2016 года Обучение в системе НМО
Сроки введения аккредитации и контингенты аккредитуемых медицинских специалистов	С 2016 г. – для выпускников специальностей «Стоматология», «Фармация» С 2017 г. – для выпускников остальных специальностей высшего медицинского образования С 2018 г. – для среднего медицинского образования	С 2019 г. – для выпускников магистратуры, а также для лиц завершающих обучение в ординатуре и на циклах профессиональной переподготовки по специальностям: «Неврология», «Кардиология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Онкология», «Педиатрия», «Терапия». А также в магистратуре С 2020 г. – для остальных специальностей ординатуры и циклов профессиональной переподготовки	С 2021 года – все медицинские специалисты

кредитации, опыта и личных интересов медицинских специалистов.

Выпускники, завершившие обучение после 2016–2018 гг. будут проходить реаккредитацию по новым принципам [6]. В 2019 г. пройдут аккредитацию выпускники ординатуры и циклов профессиональной переподготовки по 6 специальностям: «Неврология», «Кардиология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Онкология», «Педиатрия», «Терапия» [7]. Для остальных медицинских специалистов до 2021 г. сохраняется прежняя система продления действующих сертификатов. Это значит, что лица, завершившие медицинское образование до 01.01.2016 г. и получившие сертификаты специалистов без первичной аккредитации, имеют возможность еще раз однократно продлить их действие по старой схеме, не сдавая аккредитационный экзамен, лишь проучившись на цикле повышения квалификации (144 часа). Однако после этого им следует включиться в систему непрерывного медицинского образования, чтобы через следующие 5 лет проходить реаккредитацию по новым правилам (табл. 2).

Новая система аккредитации позволяет медицинским специалистам планировать свою образовательную траекторию самостоятельно в интерактивном режиме. С этой целью на портале «Непрерывного медицинского образования» каждый медицинский специалист имеет возможность создавать личный кабинет и формировать индивидуальный план непрерывного образования. Регистрация осуществляется в соответствии со страховым номером индивидуального лицевого счета (СНИЛС), что обеспечивает персонализированный учет сведений об обучении. Доступный интерфейс и понятная система навигации позволяют пользователям свободно ориентироваться на сайте и подбирать подходящие учебные циклы, а также избежать ошибок при формировании индивидуальной образовательной траектории.

В настоящее время до конца не решен вопрос о форме проведения реаккредитации для медицинских специалистов, имеющих большой опыт профессиональной деятельности [8]. Рассматривается возможность прохождения аккредитации без сдачи аккредитационного экзамена, только на основании документов, подтверждающих непрерывную трудовую деятельность по специальности, и заключения соответствующей некоммерческой общественной профессиональной организации. Окончательное решение по этому вопросу будет принято в ближайшее время.

Также не до конца решенным остается вопрос относительно продления в новых условиях действия нескольких сертификатов, так, как продление только одного сертификата предполагает отрыв каждого специалиста от лечебно-диагностического процесса ежегодно не менее чем на 2–3 недели [3]. По мнению авторов новой системы аккредитации, решению этой проблемы может способствовать широкое внедрение интерактивных сертификационных курсов.

Остро стоит вопрос о возобновлении действия сертификатов, действия которых в силу тех или иных обстоятельств не было своевременно продлено прохождением цикла усовершенствования. В прежней системе подготовки кадров эта проблема решалась путем повторной профессиональной переподготовки (504 часа) с выдачей нового диплома и сертификата специалиста. Современная образовательная система такой альтернативы не предусматривает, поскольку перечень специальностей, осваиваемых посредством профессиональной переподготовки существенно сокращен [8]. Большинство направлений требует двухлетнего очного обучения в ординатуре, что неприемлемо для опытных специалистов, ведущих активную практическую деятельность. Особую актуальность эта проблема приобретает для отдельных категорий медицинских работников в связи решением об увеличении пенсионного возраста.

Таблица 2

Схема индивидуального плана непрерывного медицинского образования

Медицинское образование	Профессиональная деятельность
Первичная аккредитация	
Базовое медицинское (фармацевтическое) образование. Обучение в вузе – специалитет, 5–6 лет	Профессиональная деятельность в первичном медицинском звене в качестве врача общей практики, участкового терапевта и др.
Первичная специализированная аккредитация	
Последипломное (послевузовское) образование в ординатуре, 2–3 года	Профессиональная деятельность в качестве врача-специалиста (5 лет)
Повторная аккредитация	
Ежегодное повышение квалификации – всего 250 час. 1-й год – 50 час.* 2-й год – 50 час.* 3-й год – 50 час.* 4-й год – 50 час.* 5-й год – 50 час.*	Профессиональная деятельность в качестве врача-специалиста (5 лет)

**Примечание:** \* – всего 50 часов в год, в том числе цикл повышения квалификации – 36 часов и одно или несколько сертифицированных мероприятий (научные конференции, семинары, интерактивные курсы и др.) – 14 часов.

**Заключение.** Анализ современной системы подготовки медицинских кадров свидетельствует о том, что непрерывное медицинское образование как элемент аккредитации становится неотъемлемой частью повседневной деятельности каждого специалиста. Система аккредитации медицинских специалистов находится в стадии становления и для ее окончательного формирования требуется время и дополнительные усилия.

### Литература

- Кузнецова, О.В. От сертификации работников здравоохранения к аккредитации: история развития отечественного медицинского образования и перспективы перехода к системе НМО / О.В. Кузнецова [и др.] // Мед. экстр. ситуаций. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 551–558.
- Кушкарлова, А.М. Роль непрерывного профессионального образования и стандартов обучения в управлении врачами / А.М. Кушкарлова, Г.К. Каусова, Н.Е. Глушкова // Вестн. КазНМУ. – 2017. – №3. – С. 436–440.
- Малов, И.В. Современные тенденции непрерывного медицинского и фармацевтического образования / И.В. Малов [и др.] / Сиб. мед. журн. – 2017. – № 2 – С. 53–55.
- Морозов, В.Г. Непрерывное медицинское образование (НМО) как обязательное постоянное обучение по программам повышения квалификации / В.Г. Морозов, Н.С. Левченкова // Смоленский мед. альманах. – 2017. – № 2. – С. 14–18.
- Мошетова, Л.К. Непрерывное медицинское образование – фактор развития кадров здравоохранения и основа качества медицинской помощи / Л.К. Мошетова, О. Л. Задворная // Офтальмол. ведомости. – 2011. – Т. IV, № 2. – С. 4–7.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.12.2017 г. № 1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащие аккредитации специалистов» // Росс. газета. – 2018. – 23 янв.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2018 г. № 898н «О внесении изменений в сроки и этапы аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.12.2017 г. № 1043н» // Росс. газета. – 2019. – 16 янв.
- Улумбекова, Г.Э. Непрерывное медицинское образование в России: что уже сделано и пути развития / Г.Э. Улумбекова, З.З. Балкизов // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3–4. – С. 37–49.
- Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» // Росс. газета. – 2010. – 3 дек.
- Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Росс. газета. – 2011. – 23 ноя.
- Федеральный закон от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» // Росс. газета. – 2012. – 31 дек.
- Хурцилава, О.Г. Общемировые и российские тенденции развития кадровой политики в сфере здравоохранения / О.Г. Хурцилава [и др.] // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 123–132.

I.V. Lobachev, A.I. Solovov, V.A. Kornilov, M.V. Rezvantsev

### New accreditation systems of medical specialist and continuing medical education

**Abstract.** *New educations system of medical personal in the Russian Federation is analysed. The concept of continuous medical education is submitted. Accreditation of medical (military-medical) personal is described. The new system of training of specialists connects continuous medical education and accreditation of medical personnel. It is necessary to undergo accreditation at each level of professional education of medical personnel. Accreditation allows legal medical activity to medical personnel. Reaccreditation is carried out each 5 years. Accreditation examination includes testing, check of practical skills and the solution of situational tasks. Examination is held in the accreditation centers having the special equipment. Examination committees include practical doctors, members of the professional medical organizations, teachers of the medical universities and scientists. The accreditation centers are checked and examination committees are formed by the Ministry of Health. Each medical worker has to be registered on the website of the Ministry of Health and there make the private office. After that he can realize the individual plan of continuous medical education. It allows to take accreditation examination. Each medical worker has to study annually 30–36 hours at the medical university and also participate in scientific conferences. It gives him the educational credits necessary for an accreditation. The new system of accreditation and continuous medical education has some problems. Still there is not effective system of data mining for database of training and accreditation of medical personnel.*

**Key words:** *accreditation of medical personal, primary accreditation, primary specialized accreditation, re-accreditation, military medical service, training of military medical personal, continuing medical education, data mining.*

Контактный телефон: +7-911-811-32-49; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Е.Е. Фурманов, И.В. Лобачев,  
И.С. Федорчук, М.В. Круглова

## Организация разработки и использования электронных учебных изданий в образовательном процессе при подготовке медицинских специалистов

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

**Резюме.** Рассматривается организация разработки, создания и применения электронных учебных изданий в образовательном процессе при подготовке медицинских специалистов в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Приводятся основные положения, предъявляемые к техническому оформлению электронных учебников. Электронный учебник – это электронное учебное издание, содержащее систематическое изложение учебной дисциплины или ее раздела, части, соответствующее учебной программе, подготовленное по гипертекстовой технологии с использованием мультимедийных компонентов, объединенное единой программной средой и системой навигации. При необходимости электронный учебник может содержать дополнительные программные модули (выполняемые программы для проведения вычислительных процедур, информационно-справочные системы и т.п.). Иными словами, электронный учебник – это интегрированный способ представления информации в текстовом, графическом, мультимедийном, интерактивном виде посредством компьютерных технологий. Электронные учебные издания уже широко используются в образовательном процессе, но методикой создания и техническим оформлением владеют немногие авторы. Подготовка электронного учебного издания – процесс сложный и многогранный. В нем должны участвовать не только авторы, но и специалисты, владеющие навыками работы с компьютерными технологиями и графикой, аудиовизуальным рядом, имеющие опыт редакционно-издательской обработки текстов. Актуальность использования электронного учебника в процессе обучения обусловлена возможностями современных технологий по созданию и применению электронных ресурсов: востребованностью и доступностью, широтой применения, интенсивностью информационных потоков и разнообразием форм представления учебных материалов. Расширение технических и методических возможностей по демонстрации и отображению их содержимого в различных электронных форматах выводит обучение на новый качественный уровень. В современных условиях электронные учебные издания становятся хорошим подспорьем в образовательном процессе как для обучающихся, так и для профессорско-преподавательского состава.

**Ключевые слова:** подготовка медицинских специалистов, современные образовательные технологии, электронное учебное издание, электронный учебник, интерактивный электронный учебник, организация разработки электронного учебника, техническое оформление электронного учебника, методические рекомендации.

**Введение.** В соответствии с требованиями нормативных документов к осуществлению образовательной деятельности [19] в образовательный процесс внедряются инновационные технологии электронного обучения. Исполняя решение Министра обороны Российской Федерации о переходе на обучение по электронным учебникам, на кафедрах Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова (ВМА) была проведена объемная работа по организации методики разработки, создания и применения электронных учебных изданий (электронных учебников) в образовательном процессе.

Актуальность использования электронных учебников в процессе обучения обусловлена возможностями современных технологий по созданию и применению электронных ресурсов: востребованностью и доступностью, широтой применения, интенсивностью информационных потоков и разнообразием форм представления учебных материалов. Расширение

технических и методических возможностей по демонстрации и отображению их содержимого в различных электронных форматах выводит обучение на новый качественный уровень [18].

В современных условиях электронные учебные издания становятся хорошим подспорьем в образовательном процессе для большинства обучающихся на всех уровнях подготовки, а также для профессорско-преподавательского состава.

Электронный учебник – это электронное учебное издание, содержащее систематическое изложение учебной дисциплины или ее раздела, части, соответствующее учебной программе, подготовленное по гипертекстовой технологии с использованием мультимедийных компонентов, объединенное единой программной средой и системой навигации. При необходимости электронный учебник может содержать дополнительные программные модули (выполняемые программы для проведения вычислительных про-

цедур, информационно-справочные системы и т.п.). Если более кратко, то электронный учебник – это интегрированный способ представления информации в текстовом, графическом, мультимедийном, интерактивном виде, посредством компьютерных технологий [14].

**Цель исследования.** Раскрыть основные положения организации разработки и использования электронных учебных изданий (электронных учебников) в образовательном процессе при подготовке медицинских специалистов в ВМА.

**Материалы и методы.** Материалами исследования являлись нормативно-правовые документы по организации образовательной деятельности, методические рекомендации по созданию интерактивных электронных учебников и обучающих курсов для подготовки военных специалистов по основным и дополнительным профессиональным образовательным программам, также методические рекомендации по применению интерактивных электронных учебников и обучающих курсов на основных видах занятий. Проанализированы государственные стандарты, входящие в систему стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. В ходе исследования применялись методы структурно-логического и системного анализов.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что основными преимуществами и отличиями электронных учебников от печатных изданий учебников и учебных пособий являются:

1. Быстрый набор в любом текстовом, графическом редакторе и легкий перенос (перевод, копирование) в электронную оболочку (электронный формат) и тиражирование.

2. Возможность использования любого интерактивного содержимого: рисунков, фотографий, схем, таблиц; мультимедийного содержимого: звуков, музыки, анимации, видеофильмов, трехмерной графики.

3. Удобное создание и понятное использование гиперссылок, закладок, содержания.

4. Электронный учебник, как учебное электронное издание, может быть создан в различном объеме и не только по учебной дисциплине в целом, а также по разделам, темам, проверочным заданиям (тестам).

5. Нет необходимости создавать электронный учебник сразу в полном объеме. Разрабатывая его по темам, модулям, курсам в соответствии с учебной программой, возможно в режиме реального времени производить редакционно-издательскую обработку, учебно-методическую оценку и экспертизу, а полное электронное издание выпускать, когда будут готовы все его части.

6. Возможность поддержания актуальности материалов электронного учебника в постоянном динамическом режиме, дополняя или изменяя его смысловую или содержательную часть.

7. Упрощенная редакционно-издательская обработка, позволяющая широко применять различные стили шрифтов и дизайна.

8. Написание электронных учебников облегчается возможностью создания шаблона структуры содержимого, понятного алгоритма навигации и размещения текста, а также интерактивного содержимого.

9. Быстрый обмен и распространение электронных учебников между авторами, преподавателями и обучающимися.

10. Разработка, создание и использование обучающих курсов на основе электронного учебника всеми участниками учебного процесса вне зависимости от места их нахождения и времени доступа, посредством сетевого размещения и работы с помощью различных видов операционных систем и машинных носителей информации.

11. Возможность защиты информации на программном и аппаратном уровнях.

12. Низкая себестоимость разработки и издания электронного учебника, снижение расходов на переработку и их распространение.

Обучающийся не столько обращает внимание на формальное отнесение электронного издания к тому или иному виду печатного или электронного издания, а больше вникает в его содержание, четкость изложения и структурированность учебного материала, его практическую актуальность. Немаловажны и технические приемы представления, оформления электронного учебника: навигация, наглядность, наличие изображений, звука, видеоконтента и др.

На основании проведенного анализа нормативной и методической литературы для авторов и разработчиков электронных учебников были подготовлены «Методические рекомендации» по созданию электронных учебников (учебных пособий), включающие основные требования по разработке, оформлению и их практическому использованию в ВМА [17].

В целях организации методической работы по подготовке электронных учебников, а также ее техническому сопровождению, была создана рабочая группа, в которую вошли представители управления (учебно-методического отдела), преподаватели кафедр, методисты и врачи-методисты, сотрудники редакционно-издательского отдела, а также специалисты центра (информационных технологий) ВМА.

Выполнению большого объема работы в сжатые сроки способствует:

– единая методика разработки и создания электронных учебных изданий и обучающих курсов, которая распространяется на все виды учебно-методических материалов: учебники, учебно-методические пособия, авторские лекции, тестовые задания, практикумы, задания для самостоятельной работы, рабочие тетради и др.;

– совместная слаженная коллективная работа по сопровождению издательского процесса, разделение всей работы на этапы, а также техническая помощь авторам по размещению учебных материалов



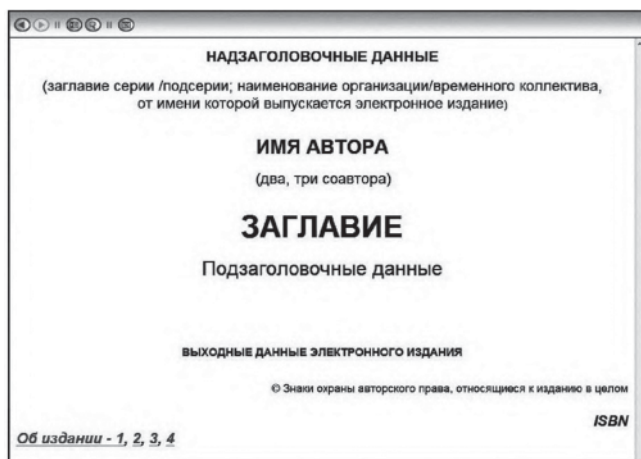


Рис. 1. Содержание оформления титула электронного учебника

в электронной оболочке, их технической обработке.

Для технического создания электронных учебников в качестве основы были использованы: электронная оболочка программного комплекса SunRav BookOffice v.4.3.0.0, SunRav TestOffice v.6.0.9.0.

Одним из наиболее трудных этапов создания электронного учебника является его техническое оформление и работа в электронной оболочке.

Объем учебного издания вместе с приложениями не превышает 4,5 Гб.

В электронном издании также, как и в печатном, оформляется титул (рис. 1) [13], который содержит:

- название организации;
- название электронного издания (учебника, пособия, учебно-методического пособия, практикума, лекции и др.) соответствует названию учебной дисциплины, темы, модуля, раздела;
- под названием могут быть подзаголовочные данные и номер версии издания;
- место издания и год.

Дополнительный титул (рис. 2) [13] содержит:

- код универсальной десятичной классификации – УДК, код библиотечно-библиографической классификации – ББК;
- данные об авторах;
- данные о рецензенте(ах);
- библиографическую ссылку;
- надвыпускные данные (данные о программном продукте, характеристики и требования к аппаратному и программному обеспечению мультимедиа);
- выпускные данные;
- знак авторского права;
- международный стандартный книжный номер – ISBN (при наличии).

Функциональная структура электронного учебника должна соответствовать его назначению и содержать следующие компоненты:

- основной материал учебной дисциплины, который может быть представлен в гипертекстовой

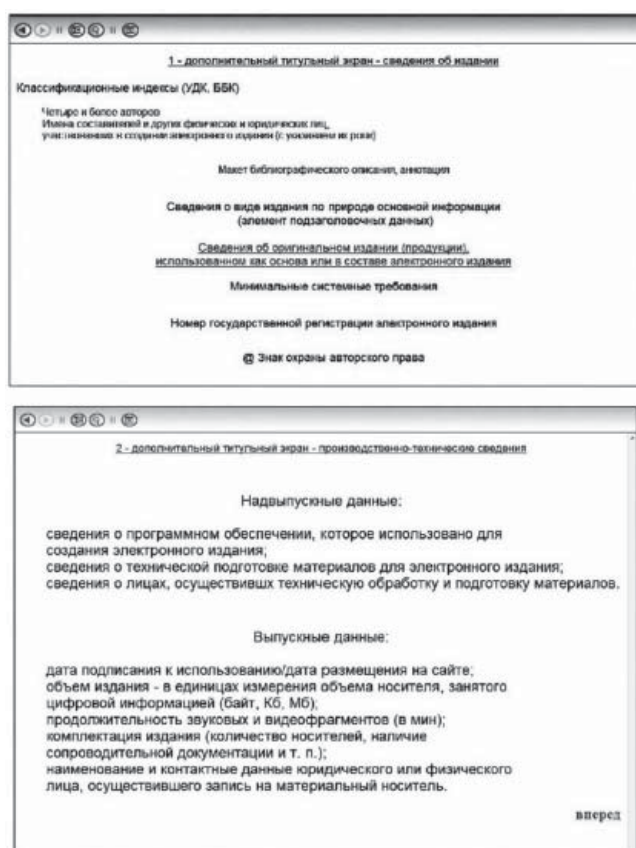


Рис. 2. Содержание оформления дополнительного титула электронного учебника

и мультимедийной форме. Визуальный ряд может быть представлен реалистичными графическими изображениями изучаемых предметов, процессов, явлений и синтезированными объектами статической и динамической графики. Возможны замена или дублирование текстовых описаний изучаемых объектов соответствующими видеофрагментами, анимациями, моделями, аудиозаписями;

- дополнительный материал (представлен в отдельном разделе), связанный с основным материалом четкой системой навигации и служащий для расширения и углубления базовых знаний, полученных при изучении основного материала. Содержание и объем дополнительного материала определяется авторским коллективом, разрабатывающим электронный учебник, в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта, с целью реализации авторских подходов к формированию знаний, умений и способов деятельности, развития, воспитания и социализации обучающихся. В качестве дополнительного материала могут использоваться справочные, познавательные и научно-популярные материалы (фрагменты литературных произведений, популярных научных статей и публикаций, исторические документы, фрагменты научно-популярных фильмов, анимации скрытых процессов и явлений), а также вопросы истории предмета;

– пояснительные тексты, сопровождающие ключевые термины основного материала, все графические изображения, не являющиеся элементами оформления, важные смысловые фрагменты сложных графических изображений, формулы;

– аппарат организации усвоения учебного материала, состоящий из моделирующего, закрепляющего и контрольного компонентов. С учетом специфики изучаемого предмета в состав электронного учебника включаются интерактивные объекты для тренировки, самоконтроля и контроля, могут быть включены инструментальные программные средства (виртуальные лаборатории, ленты времени, интерактивные карты, конструктивные творческие среды). Содержащиеся в электронном учебнике задания, предполагающие автоматическую проверку результатов обучения, должны исключать возможность неоднозначного ответа. Аппарат организации усвоения может быть дополнен инструментарием для осуществления сбора и хранения статистической информации о результатах продвижения по учебному материалу, выполнения практических и контрольных заданий;

– навигационный аппарат (оглавление, сигналы-символы, алфавитный, именной и тематический указатели, пользовательские закладки и заметки), обеспечивающий быстрый поиск информации, мгновенный переход к нужной главе и параграфу, отражающий связи между основным и дополнительным учебным материалом, а также позволяющий пользователю фиксировать свое положение в образовательном пространстве электронного учебного издания.

Минимальное, с технологической точки зрения, требование к созданию современного учебника – это интерактивное изложение учебной информации или гипертекст, снабженный взаимными ссылками на различные части материала учебника. В отличие от классического печатного варианта учебника, интерактивный электронный учебник предназначен для иного стиля обучения, в котором нет ориентации на последовательное, линейное изучение материала.

К основным принципам создания электронного учебника относятся следующие [16]:

Принцип квантования – разбиение учебного материала на разделы, состоящие из модулей, минимальных по объему, но замкнутых по содержанию.

Принцип полноты – каждый модуль должен иметь следующие компоненты:

- теоретическое ядро;
- контрольные вопросы по теории;
- примеры;
- задачи и упражнения для самостоятельного решения;
- контрольные вопросы по всему модулю с ответами;
- контрольная работа;
- контекстная справка (Help);
- исторический комментарий.

Принцип наглядности – каждый модуль должен состоять из коллекции кадров с минимумом текста и

визуализацией, облегчающей понимание и запоминание новых понятий, утверждений и методов.

Принцип ветвления – каждый модуль должен быть связан гипертекстными ссылками с другими модулями так, чтобы у пользователя был выбор перехода в любой другой модуль. Принцип ветвления не исключает, а даже предполагает наличие рекомендуемых переходов, реализующих последовательное изучение.

Принцип регулирования – обучающийся самостоятельно управляет сменой кадров, имеет возможность вызвать на экран любое количество примеров (примеры, иллюстрирующие изучаемые понятия и утверждения, и примеры решения конкретных задач, а также контрпримеры), решить необходимое ему количество задач, задаваемого им самим или определяемого преподавателем уровня сложности, а также проверить себя, ответив на контрольные вопросы и выполнив контрольную работу заданного уровня сложности.

Принцип адаптивности – электронный учебник должен допускать адаптацию к нуждам конкретного пользователя в процессе учебы, позволять варьировать глубину и сложность изучаемого материала, а также его прикладную направленность в зависимости от будущей специальности обучающегося, применительно к нуждам пользователя генерировать дополнительный иллюстративный материал, предоставлять графические и геометрические интерпретации изучаемых понятий и полученных решений задач.

Принцип компьютерной поддержки – обучающийся в любой момент работы может получить компьютерную поддержку, освобождающую его от монотонной однообразной работы и позволяющую сосредоточиться на сути изучаемого в данный момент материала, рассмотреть большее количество примеров и решить большее количество задач.

Принцип собираемости – текст и другие учебные материалы должны быть выполнены в форматах, позволяющих компоновать их в единые электронные комплексы, расширять и дополнять их новыми разделами и темами, а также формировать электронные библиотеки по отдельным дисциплинам (например, для компьютерных классов) или личные электронные библиотеки слушателя и курсанта (в соответствии со специальностью и курсом, на котором он учится), преподавателя или адъюнкта (докторанта).

Принцип результативности – обязательно предусматривать достижение предварительно намеченного результата.

Принцип эффективности – намеченный результат должен достигаться с наименьшими усилиями и в кратчайшее время.

Принцип объективной ориентированности содержания – необходимо учитывать новейшие достижения науки и практики.

Принцип гармоничности – единичное образовательное воздействие должно быть включено в систему других педагогических воздействий так, чтобы спо-

способствовать достижению общего эффекта – развитию личности.

Электронный учебник обеспечивает вариантность, многоуровневость и разнообразие проверочных заданий, тестов, что позволяет их представлять в интерактивном и обучающем режимах. При неверном ответе представляется возможность повторно дать уже верный ответ с разъяснениями и комментариями.

В электронном учебнике возможна организация контекстных подсказок, присутствует возможность организации самостоятельной работы обучающихся с использованием подсказок и справочного материала. Использование гипертекстовых ссылок позволяет мгновенно отыскать нужное понятие, просмотреть многие страницы изучаемого текста.

Электронные учебные издания являются по своей структуре открытыми системами. Их можно дополнять, корректировать, модифицировать в процессе эксплуатации, что особенно важно для профессорско-преподавательского состава.

Оформление электронных учебников осуществляется в соответствии с государственными стандартами (ГОСТами) [1–13].

Базой для составления библиографических ссылок [11] электронных учебников, кроме печатных изданий, являются электронные ресурсы локального и удаленного доступа. Ссылки составляют как на электронные ресурсы в целом (электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы, форумы и т. д.), так и на составные части электронных ресурсов (разделы и части электронных документов, порталов, сайтов, веб-страниц, публикации в электронных сериальных изданиях, сообщения на форумах и т. п.).

Все вновь создаваемые в академии электронные учебные издания имеют статус служебных произведений.

Перспективной моделью структуры электронного учебника при его создании является конспективная форма подачи учебного материала, что позволяет быстро размещать его в обучающих курсах, сокращать время на его изучение. Дополнительный и наглядный материал целесообразно представлять в гипертекстовом виде. Компоновать электронный учебник целесообразно по темам, разделам, модулям учебной дисциплины и, что особенно важно, отдельно для каждого уровня образования [15].

Основной формой использования электронного учебника является самостоятельное изучение учебной дисциплины, также эффективно зарекомендовала себя форма фронтального показа в виде слайдов на практических занятиях и семинарах.

Широкое применение электронных учебников в образовательном процессе может быть ограничено лишь слабым развитием компьютерных сетей, доступностью интернета, а также недостаточным техническим и дидактическим уровнем владения профессорско-преподавательским составом современными компьютерными технологиями.

**Заключение.** Неотъемлемой частью применения современных образовательных технологий является использование в образовательном процессе электронных учебных изданий (электронных учебников), которые существенно дополняют и расширяют возможности освоения учебных дисциплин на различных уровнях образования. При этом знание технических требований к оформлению, а также уровень владения компьютерными технологиями позволяют каждому преподавателю творчески реализовывать свой авторский подход при подготовке электронных учебных изданий.

### Литература

1. ГОСТ 7.1-2003 – СИБИД. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления // М.: Издательство стандартов. – 2003. – 166 с.
2. ГОСТ 7.56-2002 – СИБИД. Издания. Международная стандартная нумерация сериальных изданий // М.: Издательство стандартов. – 2002. – 4 с.
3. ГОСТ 7.60-2003 – СИБИД. Издания. Основные виды. Термины и определения // М.: Издательство стандартов. – 2003. – 35 с.
4. ГОСТ 7.78-99 – СИБИД. Издания. Вспомогательные указатели // М.: Издательство стандартов. – 2001. – 11 с.
5. ГОСТ 7.86-2003 – СИБИД. Общие требования к издательской аннотации // М.: Издательство стандартов. – 2004. – 6 с.
6. ГОСТ 7.9-95 – СИБИД. Реферат и аннотация. Общие требования // М.: Издательство стандартов. – 2003. – 3 с.
7. ГОСТ Р 7.0.1-2003 – СИБИД. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления // М.: Издательство стандартов. – 2003. – 7 с.
8. ГОСТ Р 7.0.3-2006 – СИБИД. Издания. Основные элементы. Термины и определения // М.: Стандартинформ. – 2006. – 37 с.
9. ГОСТ Р 7.0.4-2006 – СИБИД. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления // М.: Стандартинформ. – 2006. – 49 с.
10. ГОСТ Р 7.0.5-2008 – СИБИД. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления // М.: Стандартинформ. – 2008. – 40 с.
11. ГОСТ Р 7.0.53-2007 – СИБИД. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление // М.: Издательство стандартов. – 2001. – 5 с.
12. ГОСТ Р 7.0.6-2008 – СИБИД. Международный стандартный номер издания произведения (ISMN). Издательское оформление и использование // М.: Стандартинформ. – 2008. – 4 с.
13. ГОСТ Р 7.0.83-2013 – СИБИД. Электронные издания. Основные виды и выходные сведения // М.: Стандартинформ. – 2013. – 21 с.
14. Единый стандарт электронного учебника // МО РФ. – 2015. – 8 с.
15. Методические рекомендации по применению интерактивных электронных учебников и обучающих курсов на основных видах занятий // ГУК МО РФ. – 2016. – 38 с.
16. Методические рекомендации по созданию интерактивных электронных учебников и обучающих курсов для подготовки военных специалистов по основным и дополнительным профессиональным образовательным программам // ГУК МО РФ. – 2016. – 88 с.
17. Методические рекомендации по созданию электронных учебников (учебных пособий) и основным требованиям по разработке, оформлению и их практическому использованию. – СПб.: ВМА, 2016. – 20 с.

18. Оценка уровня обученности медицинских специалистов в процессе симуляционного тренинга / И. Лобачев, В. Драчёв, Е. Фурманов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 4 (60). – С. 171–174.
19. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273 Об образовании в Российской Федерации // Росс. газета. – 2012. – № 5976 (303). – 31 дек.
- 

E.E. Furmanov, I.V. Lobachev, I.S. Fedorchuk, M.V. Kruglova

### **Organization of development and use of electronic educational publications in the educational process in the training of medical specialists**

**Abstract.** *The organization of development, creation and application of electronic educational publications in the educational process in the training of medical specialists in the Military Medical Academy named after S.M. Kirov is considered. The basic provisions for the technical design of electronic textbooks are given. An electronic textbook is an electronic educational publication containing a systematic presentation of the discipline or its section, parts corresponding to the curriculum, prepared by hypertext technology using multimedia components, combined with a single software environment and navigation system. If necessary, the electronic textbook may contain additional software modules (running programs for computational procedures, information and reference systems, etc.). In other words, an electronic textbook is an integrated way of presenting information in text, graphic, multimedia, interactive form through computer technology. Electronic educational publications are already widely used in the educational process, but few authors own the methodology of creation and technical design. Preparation of an electronic educational publication is a complex and multifaceted process. It should involve not only authors, but also professionals with skills in working with computer technology and graphics, audio-visual range, with experience in editorial and publishing text processing. The relevance of the use of electronic textbooks in the learning process is due to the possibilities of modern technologies for the creation and use of electronic resources: demand and availability, wide application, intensity of information flows and a variety of forms of presentation of educational materials. The expansion of technical and methodological capabilities to demonstrate and display their content in various electronic formats brings training to a new level. In modern conditions, electronic educational publications are a good help in the educational process, both for students and for the teaching staff.*

**Key words:** *training of medical specialists, modern educational technologies, electronic educational publication, electronic textbook, interactive electronic textbook, organization of development of electronic textbook, technical design of electronic textbook, guidelines.*

Контактный телефон: +7-911-814-41-13; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.И. Жолус<sup>1</sup>, И.В. Петреев<sup>2</sup>

## Изучение военной гигиены в Рабоче-крестьянской Красной армии

<sup>1</sup>Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) Министерства обороны Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Военная гигиена как учебная дисциплина в Рабоче-крестьянской Красной армии стала возрождаться после окончания гражданской войны. Однако учебники, учебные пособия и руководства, изданные до 1917 г., не были приняты для обучения красноармейцев и командного состава. Единого ведомственного плана по преподаванию военной гигиены в учебных подразделениях и учреждениях не было. Отдельные учебные пособия по военной гигиене создавались авторами инициативно и предназначались для обучения красноармейцев элементарным правилам личной и общественной гигиены, профилактики инфекционных заболеваний, травм, отравлений, других нарушений здоровья. Так, например, в Военной электротехнической академии Рабоче-крестьянской Красной армии им. Будённого было разработано пособие по военной гигиене, которое многие годы широко использовалось для преподавания военной гигиены. Большинство учебно-методических материалов этого периода создавалось для военных врачей. Одним из инициативных учёных и педагогов в те годы был профессор Фёдор Григорьевич Кротков (1896–1983), ставший впоследствии видным общественным деятелем, Героем Социалистического Труда. Он сформировал творческий коллектив, усилиями которого был подготовлен Справочник (1931) и Руководство по военной гигиене (1933), ставшие основой для всех последующих учебных и научных трудов по военной гигиене. Однако до начала Великой Отечественной войны военная гигиена так и не была введена как обязательная учебная дисциплина в образовательный процесс военных училищ. По нашему мнению, основы военной гигиены необходимо знать каждому военнослужащему, особенно офицерскому составу, что требует включения данной дисциплины в перспективные программы медицинской подготовки всех военно-учебных организаций.

**Ключевые слова:** гигиена, военная гигиена, учебная дисциплина, Рабоче-крестьянская Красная армия, красноармеец, командный состав, образовательный процесс, Военно-медицинская академия, Ф.Г. Кротков.

**Введение.** Санитарно-эпидемиологическая обстановка в войсках и в стране в период гражданской войны была неблагоприятной. Невыполнение санитарных правил и норм приводило к массовым эпидемиям инфекционных заболеваний (сыпной, возвратный и брюшной тифы, дизентерия, туберкулёз, холера, натуральная оспа). Понадобились колоссальные организационные усилия государства и специалистов медицинской службы для борьбы с эпидемиями в войсках и среди населения. В составе фронтов и армий были созданы чрезвычайные военно-санитарные комиссии (ЧВСК), в состав которых входили член Реввоенсовета (председатель), начальники санитарной части, инженерной службы и чрезвычайный уполномоченный по снабжению [12, 14]. Распоряжения ЧВСК, действовавших от имени Совнаркома, рассматривались как боевые приказы. Для руководства повседневной противоэпидемической работой в частях Красной армии создавались «санитарные тройки» в составе комиссара части, врача и представителя комсомольской ячейки. Из среды красноармейцев избирались «комиссии чистоты» в составе 5–7 человек на полк. В воинских частях была развёрнута широкая санитарно-просветительная работа [14].

**Цель исследования.** Изучить особенности обучения военной гигиене красноармейцев и командного состава Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) в период 1917–1940 гг.

**Материалы и методы.** Проведен библиографический поиск, изучение и анализ учебно-методической литературы по военной гигиене за период с 1917 по 1940 г. Выполнен сравнительный анализ данных по организации обучения военнослужащих в Русской армии [3] и РККА вопросам военной гигиены, результаты которого убедительно свидетельствуют о значительном сокращении внимания к этому важному образовательному направлению.

**Результаты и их обсуждение.** Развитие методических и научных вопросов военной гигиены для военнослужащих Русской армии было приостановлено гражданской войной. Ни учебники, ни руководства для юнкеров и офицеров, разработанные военными врачами в дореволюционный период [3], не были приняты к обучению новой властью в основном по политическим (классовым) мотивам.

Примером возвращения мнения о необходимости обучать командиров основам военной гигиены является издание в 1925 г. «Очерков военной гигиены»

(тираж 3500 экземпляров) штабом Туркестанского фронта [13]. Общее представление о структуре, объёме, авторах даёт содержание (оглавление) данного труда (рис. 1).

В предисловии к «Очеркам» констатируется: «Несомненно, что отсутствие поддержки в работе медперсонала в огромном большинстве случаев зависит от того, что кадровый состав далеко недостаточно осведомлён в вопросах охраны здоровья вообще, в вопросах же личной и общественной профилактики, в частности».

Побудительным мотивом к созданию Основ послужил Приказ по фронту от декабря 1924 г. № 852, которым была «... предписана поверка санитарных знаний командного, политического и административного состава, наряду с проверкой политзанятий». В предисловии также отмечается: «...вся существующая по военной санитарии и гигиене литература является недоступной в силу не только своего чисто специального характера, но и практической невозможности достать руководство или учебник для подготовки к означенной поверке».

Следует отметить наличие в учебном пособии главы и термина «Охрана здоровья Красной армии», а также главы «Организация здравоохранения в Красной армии», что само по себе может рассматриваться как подтверждение осознанного понимания высокой значимости профилактической деятельности в войсках как в мирное, так и в военное время.

Авторы этого содержательного, весьма полезного и своевременного труда по военной гигиене именно для командного состава, аналогов которому в Советском Союзе было издано очень немного, безусловно заслуживают самой высокой исторической похвалы.

Ростки учебно-научной военной гигиены в советское время возникали не только в столичном регионе

страны. Так, в 1928 г. Смоленским политическим и военным управлением Белорусского военного округа были изданы «Материалы по военной гигиене» [9]. Авторы создали труд, как указано на обложке, «... применительно к программе курсов санитарных инструкторов и курсов повышенного типа по уходу за больными и ранеными». Если рассмотреть оглавление «Материалов...», то они вмещают чуть ли не всю медицину, а объём данного учебного пособия превышает 500 страниц. Можно предположить, что авторы неоднократно совершенствовали свой труд, так как нами рассматривается «Сборник шестой» (рис. 2.)

В эти же годы видный советский гигиенист и общественный деятель Фёдор Григорьевич Кротков (1896–1983), будучи ещё преподавателем Военно-медицинской академии, в 1931 г. публикует «Справочник по военной гигиене» [4] (рис. 3). По содержанию этого справочника видно, что автор разделил свой труд на 4 самостоятельных отдела – «расквартирование войск», «водоснабжение войск», «питание» и «трудо-вая нагрузка красноармейца», – каждый из которых представлен достаточно подробным описанием всех необходимых мероприятий.

Учебный отдел Военно-медицинской академии во введении к этой работе отмечает: «В системе профилактической подготовки врача Красной армии военная гигиена занимает, несомненно, одно из первых мест. К сожалению, прохождение этого предмета в Военно-медицинской академии затрудняется полным отсутствием современных учебников и справочных руководств». Далее указывается, что в справочник помещены «устные и приказные нормы, регулирующие санитарное обслуживание войск», а также литературные данные и собственные наблюдения автора. «Справочник рассчитан главным образом на слушателей старших курсов Военно-медицинской академии и

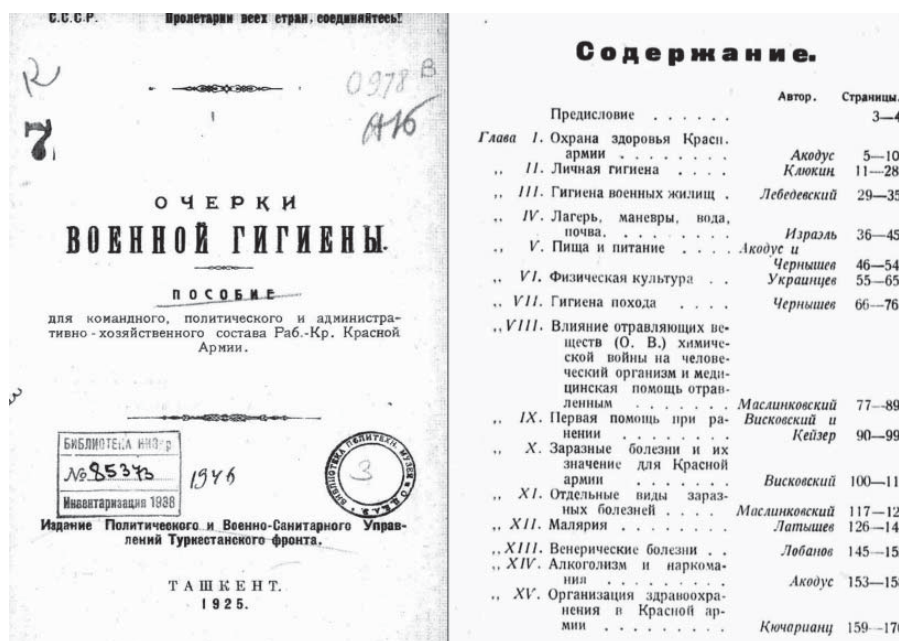


Рис. 1. Титульный лист и содержание «Очерков военной гигиены», 1925 г.

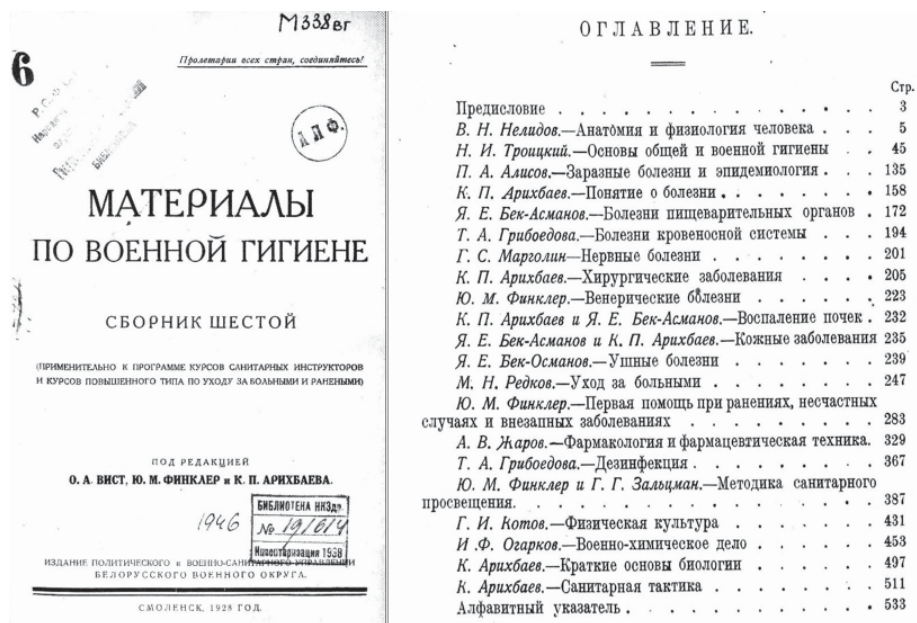


Рис. 2. Титульный лист и оглавление «Материалов по военной гигиене», 1928 г.

прикомандированных врачей. Вместе с тем он будет весьма ценным пособием и для строевых врачей, которые, несомненно, найдут в нём много необходимых для практической работы указаний».

Годом позже, в 1932 г. Военно-санитарное управление РККА издаёт «Военно-санитарный справочник РККА» под редакцией П.П. Сумбаева, А.В. Рахманова и Ф.Г. Кроткова в двух частях и весьма солидным тиражом (более 8 тыс. экз.) [2] (рис. 4).

Весьма интересны разделы этого труда. Так, вторая часть «Справочника...» состоит из 4 разделов.

- Раздел I. Санитарная разведка.
- Расположение войск в военное время.
- Питание войск в военное время.
- Раздел II. Санитарное обслуживание войск при расположении на отдыхе.
- Организация оказания медицинской помощи.
- Рациональная физическая культура.
- Ассенизация пунктов отдыха (бивака).
- Раздел III. Санитарное обслуживание при передвижении войск.
- Раздел IV. Санитарная служба в бою.

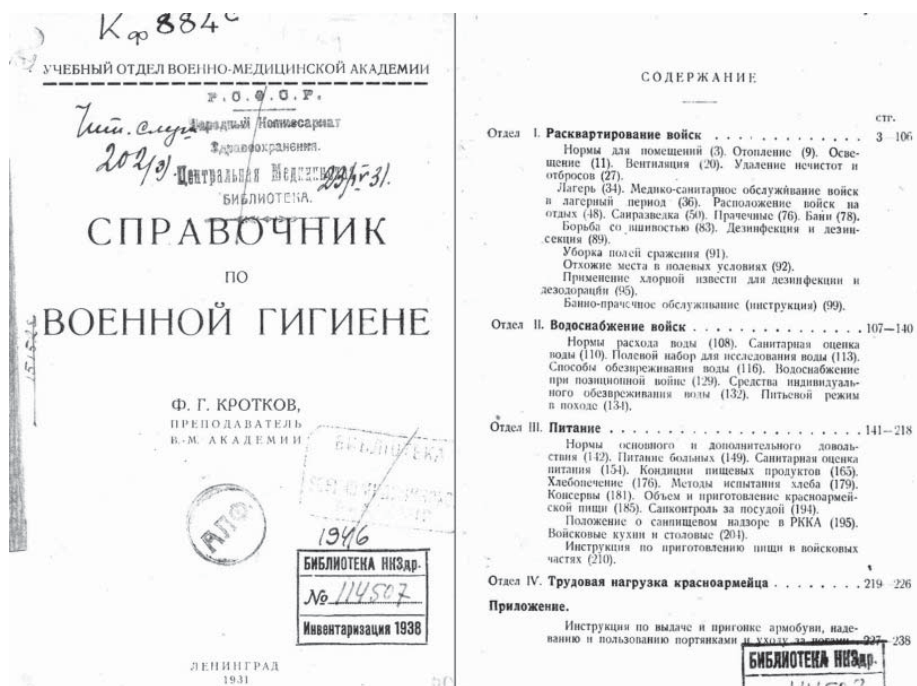


Рис. 3. Титульный лист и содержание «Справочника по военной гигиене», 1931 г.

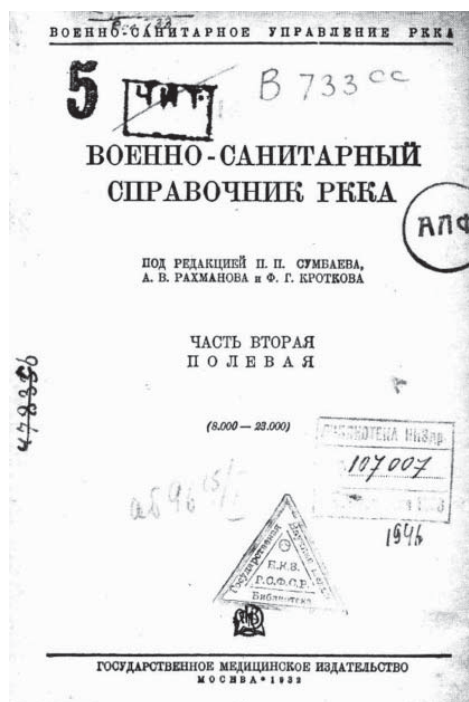


Рис. 4. Титульный лист «Военно-санитарного справочника РККА», 1932 г.

Из 10 глав этого раздела семь посвящены различным вопросам организации медицинской службы и её деятельности в боевых условиях. В последних трёх главах приводятся нормы для различных помещений пунктов медицинской помощи, полевого госпиталя, противоэпидемического лазарета. Отдельно рассматриваются вопросы гигиены оборонительных сооружений, убежищ, а также правила «оздоровления полей сражений».

Значительный объём в этом справочнике занимают приложения. Первыми из них являются «Основные сведения по военной топографии». Далее приводятся «Условные обозначения войсковых частей и учреждений», «Образцы полевых документов». В приложении «Первая медицинская помощь» приведены её особенности: при ранениях, при поражениях отравляющими веществами, при отравлениях, тепловом и солнечном ударах, ожогах, обморожениях и замерзании, утоплении и оживлении мнимоутонувших. Таким образом, этот справочник можно считать руководством по вопросам организации медицинских и гигиенических мероприятий в полевых условиях на данный исторический момент.

В начале 30-х годов прошлого века происходит интенсивное развитие военной гигиены социалистического государства. Одним из активных специалистов в этой области становится профессор Военно-медицинской академии РККА Фёдор Григорьевич Кротков. В 1933 г. он издаёт Руководство по военной гигиене [6] (рис. 5).

Этот труд, как пишет сам автор, является запросом времени. «Санитарно-профилактическое обслуживание РККА при современном состоянии военного

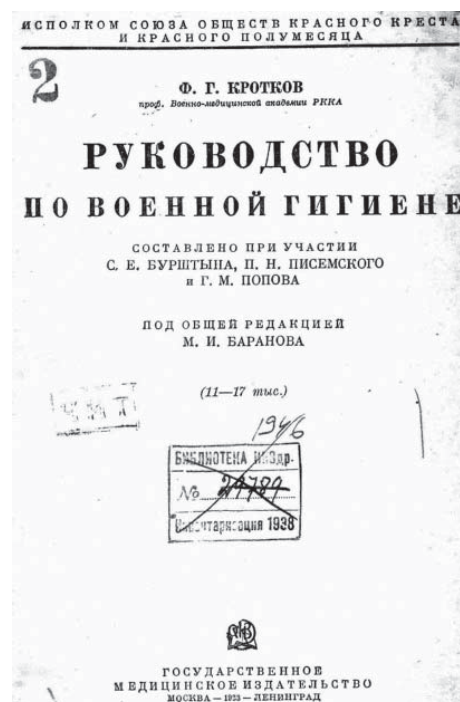


Рис. 5. Титульный лист «Руководства по военной гигиене», 1933 г.

дела требует от врача значительных гигиенических познаний и навыков в проведении оздоровительных мероприятий, направленных к повышению боеспособности войск. Технический рост Красной армии, усложняющий задачи боевой подготовки, вызывает необходимость активной помощи командиру со стороны врача в деле наиболее эффективного использования техники при максимальном сохранении сил бойца. Настоящая книга рассчитана главным образом на врачей запаса и имеет целью помочь им ориентироваться в особенностях санитарно-профилактической работы в войсках как в мирное, так и в военное время».

Руководство состоит из традиционных для военной гигиены глав, но первая глава – «Медицинский отбор при укомплектовании РККА в мирное и военное время» (автор С.Е. Бурштын) – является оригинальной. Главы II–VIII, автором которых является Ф.Г. Кротков, включают гигиену казармы, лагеря, расположение войск на отдых, водоснабжение войск, гигиену питания, гигиену марша, гигиену военной одежды и снаряжения. Ещё три главы написаны соавторами Ф.Г. Кроткова – С.Е. Бурштыном («Противоэпидемические мероприятия в военное время»), Г.М. Поповым («Охрана здоровья в специальных войсках РККА»), П.Н. Писемским («Военно-санитарная статистика в военное время») и др. Приложение Руководства заканчивается инструкцией по хлорированию питьевой воды в поле и нормами раскладки продуктов на одного человека.

Другим оригинальным трудом, вышедшим на правах рукописи в 1933 г. в Военной электротехнической академии РККА им. Будённого, является «Военная гигиена» (конспективный курс) [10]. Автор труда – А.М. Мусселиус, очевидно, один из руководителей



медицинской службы академии, – в предисловии констатирует: «Отсутствие элементарного учебника по военной гигиене – главная причина издания настоящего курса. Отдельные темы читаемого курса изложены в различных руководствах. Но руководства эти либо слишком специальные, как, например, «Избранные вопросы военной гигиены» профессора Н.А. Иванова, и рассчитаны на читателя с медицинским образованием, либо, наоборот, слишком упрощенно-популярны с расчётом на читателя-красноармейца. Существующая разбросанность тем по различным учебникам затрудняет работу слушателя академии. В настоящем конспективном курсе для каждой темы будет указана соответствующая литература как популярная, так и для углубленной проработки темы. Конспект имеет целью освежить и закрепить в памяти слушателя тему, проработанную в аудитории».

Автор совершенно справедливо утверждает, что «здоровье военнослужащего – дело не только работников военно-санитарной службы, но и командира, и самого бойца, и всего коллектива в целом». Цитируя М.В. Фрунзе, автор приводит его слова: «...за техникой стоит живой человек, без которого она мертва, и поэтому решающая роль принадлежит не технике, а, конечно, бойцу». Здесь же А.М. Мусселиус утверждает, «...что без усвоения элементарных знаний по военной гигиене командир не сможет справиться с возложенными на него задачами». Рассматривая профилактическую работу в войсках в мирное время, автор выделяет четыре главных принципа: 1) отбор в армию наиболее полноценных по здоровью бойцов; 2) санитарно-гигиеническую организацию труда и быта в армии; 3) санитарное просвещение, без которого немислима деятельность красноармейца и командира в области оздоровления труда и быта; 4) специальные организационные и медицинские мероприятия по борьбе с заразными болезнями в армии.

Далее по тексту автор детально раскрывает содержание каждого из этих принципов.

Во второй половине 30-х годов Государственное военное издательство наркомата обороны (НКО) Союза Советских Социалистических Республик (СССР) выпустило «Массовую военно-техническую библиотечку» под общей редакцией командарма 2-го ранга А.И. Седякина, которая знакомила читателей с военной техникой и основами боевой работы во всех родах войск. Одной из книг в этом издании была книжка Т. Маслинковского «Гигиена красноармейца и первая помощь в бою» [8]. Структура крайне лаконичного труда представлена в содержании книги, которая была издана тиражом в 75 тысяч экземпляров (рис. 6).

В рассматриваемый исторический период данные учебные вопросы были крайне актуальными в связи с предвоенной обстановкой. Простота же изложения материала определяла доступность его усвоения даже для лиц с начальным образованием.

Значительный объём информации по разделам и частным вопросам военной гигиены содержится в «Библиографическом указателе русской литературы

Содержание		Стр.
<b>Личная гигиена красноармейца</b>		
Какое значение имеет здоровье бойца для боеспособности Красной Армии	.....	5
Личная гигиена	.....	7
Что такое микробы	.....	7
Микробы — причина многих заболеваний человека	.....	8
Уход за кожей	.....	9
Купанье	.....	15
Уход за руками	.....	15
Умыванье	.....	16
Как сохранить зубы здоровыми	.....	17
Как уберечь глаза от заболевания	.....	19
Уход за ногами и борьба с вёсю	.....	20
Потливость ног и борьба с нею	.....	21
Навертывание портянок	.....	21
Обувь и уход за нею	.....	23
Волосы и уход за ними	.....	24
Чистота обмундирования и белья	.....	25
Вшивость и борьба с нею	.....	26
Что такое санитарная обработка	.....	27
Дезинсекция	.....	28
Венерические болезни и борьба с ними	.....	28
Основные правила гигиены на походе	.....	31
Гигиена питания	.....	33
Как и какую воду пить	.....	34
<b>Первая помощь пострадавшим в бою</b>		
Какое значение имеет первая помощь	.....	37
Самопомощь и взаимопомощь	.....	38
Исследования раненых	.....	39
Ротный пост медицинской помощи	.....	40
Розьски пострадавших на поле боя	.....	41
Отправка пострадавших на пункты медицинской помощи	.....	42
Как переносится и перевозятся пострадавшие	.....	43
Правила перевозки на носилках	.....	47
Перевозка пострадавших	.....	49
Первая помощь раненым	.....	52
Перевязочный пакет	.....	52
Наложение повязки	.....	54
Остановка кровотечения	.....	55
Наложение жгута	.....	56
Перевязание крови	.....	59
Первая помощь при переломах костей	.....	60
Первая помощь поражённым отравляющими веществами (ОВ)	.....	64
Первая помощь пострадавшим от удаляющих ОВ	.....	64
Помощь пострадавшим от слезоточивых и чихательных ОВ	.....	66
Помощь пострадавшим от общеядовитых ОВ	.....	67
Искусственное дыхание	.....	67
Помощь поражённым ОВ кожного действия (наривными)	.....	69
Первая помощь пострадавшим одновременно от ОВ и огнестрельного оружия	.....	70
Первая помощь при ожогах	.....	71
Первая помощь при обморожениях	.....	71
Первая помощь поражённым электрическим током	.....	72
Первая помощь утопающим	.....	73
Первая помощь при тепловом и солнечном ударах	.....	74

Рис. 6. Содержание труда Т. Маслинковского «Гигиена красноармейца и первая помощь в бою», 1937 г.

по вопросам военной медицины» (за период с 1910 по 1930 г.) [1].

В разделе «Военная гигиена» приведены 263 научные статьи под рубриками «Дератизация, дезинфекция, профилактика», «Бани, прачечные, парикмахерские», «Военные помещения (казармы, лагеря и пр.)», «Вода, водоснабжение, питьевой режим», «Питание, исследование пищевых продуктов», «Антропометрия», «Одежда, обувь и походное снаряжение».

Раздел «Санитарная тактика» содержит 18 статей. Самым объёмным в библиографическом указателе является раздел «Отравляющие вещества» (502 статьи). Глава «Инфекционные болезни в войсках» (72 статьи) включает организационные вопросы, общую профилактику, дезинфекцию, иммунитет и иммунизацию, а также содержит параграф «Отдельные болезни» с перечнем нозологических форм различных отравлений. Кроме того, представлен раздел «Инфекционные болезни в военное время» (34 статьи). Ещё раз выделены «Иммунитет и иммунология» (21 статья). Библиографический указатель заканчивается разделом «Отдельные инфекционные болезни» (77 статей). Все перечисленные в этом разделе статьи вряд ли могут быть отнесены к учебно-методическим материалам для изучения военной гигиены.

Сталинградское издательство в 1941 г. выпустило книгу под названием «Общая и военная гигиена» тиражом 5 тысяч экземпляров [11]. Она, по сути, является перепечаткой соответствующего раздела из «Учебника для медицинских сестёр запаса» М.С. Ихтеймана (Государственное военное издательство НКО СССР – М., 1939.).

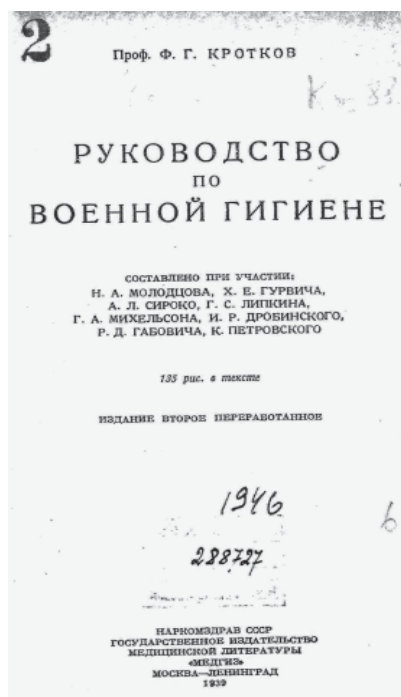


Рис. 7. Титульная страница «Руководства по военной гигиене», 1939 г.

В книге изложены вопросы общей и военной гигиены в объёме программы Исполкома Советского общества Красного креста и Красного полумесяца (СОКК и КП) по подготовке медсестёр запаса. Эта книга многие годы была учебным пособием на курсах подготовки медсестёр.

К 1939 г. профессор Ф.Г. Кротков создаёт творческий коллектив, который под его руководством издаёт второе переработанное Руководство по военной гигиене [4] (рис. 7).

Первая глава «Санитарное обеспечение комплектования Красной армии» написана Н.А. Молодцовым. Глава II «Гигиена казармы», глава III «Гигиена лагеря», глава IV «Расположение войск на отдых» написаны Ф.Г. Кротковым. В главе V «Гигиена водоснабжения войск», также в основном разработанной Ф.Г. Кротковым, материал «Очистка воды» изложен Р. Габовичем, а в главе VI «Гигиена питания» по аналогии с предыдущей раздел «Пищевые раскладки» изложен К. Петровским. Глава VII «Гигиена военной одежды и снаряжения», глава VIII «Гигиена марша», глава IX «Гигиена бронетанковых войск» принадлежат перу Ф.Г. Кроткова. Авторами «Авиационной гигиены» (глава X) являлись Х.Е. Гурвич и Ф.Г. Кротков. Раздел «Гигиена оборонительных сооружений» (глава XI) написан Ф.Г. Кротковым, а глава XII «Санитарно-эпидемиологическая разведка» – совместно с Г.К. Липкиным. XIII глава «Мероприятия по борьбе с желудочно-кишечными заболеваниями» написана А.Л. Сиротко, глава XIV «Организация предохранительных прививок в РККА» принадлежит Г.С. Липкину, глава XV «Мероприятия по борьбе с паразитарными тифами в войсках» изложена Г.А. Михельсоном, а последняя, XVI глава «Лечебно-

эвакуационное и санитарно-эпидемиологическое обеспечение инфекционных больных» написана И.Р. Добринским. Практически большинство глав заканчивается списком литературных источников.

По перечислению названий глав Руководства можно судить о его содержании. Здесь указаны соавторы Ф.Г. Кроткова и их вклад в создание очень важного труда в канун Великой Отечественной войны.

### Выводы

1. Накопленный до 1917 г. опыт преподавания военной гигиены в виде учебников для офицеров и юнкеров не использовался как в период гражданской войны, так и в течение изученного периода после неё.

2. Основным направлением военной гигиены в учебном аспекте являлось обучение красноармейцев элементарным правилам личной и общественной гигиены, вопросам профилактики инфекционных заболеваний, травм, отравлений и других нарушений здоровья.

3. Большинство учебников, справочников, руководств этого периода было предназначено для военных врачей.

4. Одним из основоположников военной гигиены в РККА стал сотрудник Военно-медицинской академии профессор В.Г. Кротков, который позднее стал академиком Российской академии медицинских наук, Героем Социалистического труда, генерал-майором медицинской службы, заместителем министра здравоохранения СССР.

### Литература

1. Библиографический указатель русской литературы по вопросам военной медицины (за период с 1910 по 1930 г.) / Сост.: д-р Л.Р. Екельчик, Н.Н. Холодковская. Под ред. проф. Ф.И. Валькера. – Л.: ВМА. РККА, 1934. – Вып. 1. – 55 с.
2. Военно-санитарный справочник РККА / под ред. П.П. Сумбаева, А.В. Рахманова и Ф.Г. Кроткого. – М.: Гос. мед. изд., 1932. – Ч. 2. – 237 с.
3. Жолус, Б.И. История изучения военной гигиены в Русской армии / Б.И. Жолус, И.В. Петревич // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – № 2 (62). – С. 272–280.
4. Кротков, Ф.Г. Справочник по военной гигиене / Ф.Г. Кротков // Л.: Б. и., 1931. – 238 с.
5. Кротков, Ф.Г. Руководство по военной гигиене / Ф.Г. Кротков // М.–Л.: Медгиз, 1939. – 608 с.
6. Кротков, Ф.Г. Руководство по военной гигиене / Ф.Г. Кротков. – М.–Л.: Гос. мед. изд., 1933. – 312 с.
7. Лизунов, Ю.В. История гигиены в Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / Ю.В. Лизунов и др. – СПб.: Знание, 2007. – 308 с.
8. Маслинковский, Т. Гигиена красноармейца и первая помощь в бою / Т. Маслинковский. – 2-е изд. – М.: Гос. воен. изд-во, 1937. – 75 с.
9. Материалы по военной гигиене / под ред. О.А. Вист, Ю.М. Финклер и К.П. Арихбаева. – Смоленск: Изд-во Полит. и Воен.-сан. упр. Белорус. воен. округа, 1928. – 535 с.
10. Мусселиус, А.М. Военная гигиена (конспективный курс). – Л.: Б. и., 1933. – 49 с.
11. Общая и военная гигиена. – Сталинград: Обл. издат., 1941. – 44 с.
12. Онищенко, Г.Г. 80 лет государственной санитарно-эпидемиологической службе России / Г.Г. Онищенко // Госсанэпидслужбе России 80 лет: реальность и перспективы: мат.

- Всеросс. научн.-практ. конф., посвящ. 80-летию создания госсанэпидслужбы России. – М., 2002. – Ч. I. – 456 с.
13. Очерки военной гигиены. Пособие для командного, политического и административно-хозяйственного состава Раб.-кр. Красной армии. – Ташкент: Изд-во политич. и воен.-сан. управлений Туркестанского фронта, 1925. – 170 с.
14. Шумилов, В.И. Исторический очерк становления и развития системы медико-профилактических мероприятий в Вооружённых силах России / В.И. Шумилов [и др] // История медико-профилактических наук в Вооружённых силах России. – М.: Изд-во ГЦ ГСЭН МО РФ, 2004. – С. 19–25.

---

B.I. Zholus, I.V. Petreev

### Studying of military hygiene in the Workers' and Peasants' Red army

**Abstract.** *The military hygiene as a subject in the Workers' and Peasants' Red army began to revive after the civil war. However, the textbooks, teaching guides and guidebooks appeared before 1917 were not accepted for training of the Red Army men and command staff. There was no unified departmental schedule on teaching of military hygiene in educational divisions and institutions provided by the authorities. Separate teaching guides on military hygiene were created initiatively and were intended for training of the Red army men in elementary rules of personal and public hygiene and prevention of infectious diseases, injuries, poisonings, and other health deteriorations. For example, in the Military Electrotechnical Academy of the Workers 'and Peasants' Red Army named after Budjonny developed a manual on military hygiene, which for many years was widely used for teaching military hygiene. The majority of educational and methodical materials of this period was created for military doctors. One of the active scientists and teachers of that period was a professor Fyodor Grigorievich Krotkov (1896–1983) who afterwards became the social leader, the Hero of Socialist Labor. F.G. Krotkov formed creative group with which he created the Reference book (1931) and the Guide to military hygiene (1933) which became a basis for the subsequent educational and scientific works on military hygiene. However, before the start of the Great Patriotic War, military hygiene was never introduced as a compulsory educational discipline in the educational process of military schools. In our opinion, the fundamentals of military hygiene must be known to every soldier, and especially to the officer corps, which requires their inclusion in promising medical training programs of all military training organizations.*

**Key words:** *hygiene, military hygiene, academic discipline, Workers 'and Peasants' Red Army, Red Armyman, commandstaff, educational process, Military Medical Academy, F.G. Krotkov.*

Контактный телефон: 8-909-988-53-55; e-mail: 6936696@mail.ru

В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, Б.П. Филенко,  
В.А. Мельников, Е.А. Захаров, Д.В. Кулагин

## Йоханн Микулич-Радецкий — один из основоположников современной европейской хирургии

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

**Резюме.** Среди выдающихся хирургов прошлого особое место занимают хирурги, не ограничившие себя определённой областью деятельности, а оставившие глубокий след в различных областях медицины. Описывается жизненный путь одной из значительных фигур в европейской и мировой хирургии XIX в., польско-немецко-австрийского хирурга, ученика и продолжателя идей Теодора Бильрота – Йоханна Микулича-Радецкого, ставшего неким «мостом» между классической хирургией XIX в. и современной европейской хирургией. Среди его научных интересов значатся хирургия желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, торакальная, ортопедическая, пластическая хирургия, и это отнюдь не полный список. Микулич-Радецкий сохранил память о себе не только как основатель двух хирургических школ в Германии и Польше, но и как ученый, который занимался развитием и распространением принципов антисептики и асептики: первым применил на практике йодоформ в качестве средства для обработки ран, а также предложил использовать нитяные перчатки с наружным швом, которые менял по несколько раз во время операции. Кроме того, он предложил свой метод обработки рук хирурга перед операцией. Невозможно недооценить вклад Йоханна Микулича-Радецкого в хирургию пищеварительного тракта: именно он является основоположником резекций желудка при онкологических заболеваниях. Кроме того, он первым осуществил успешное ушивание перфоративной язвы желудка, а также разработал методику пластики пилорического отдела желудка, которая применяется и по сей день. Таким образом, научные идеи Йоханна Микулича-Радецкого получили широкое распространение и дальнейшее развитие.

**Ключевые слова:** хирургия, медицина, Йоханн Микулич-Радецкий, операция, желудок, рак, антисептика, зажим, ортопедия, пилоропластика, язва.

На рубеже девятнадцатого и двадцатого веков был заложен фундамент современной европейской и мировой хирургии. Одним из её основоположников по праву можно считать польско-немецко-австрийского хирурга Йоханна Микулича-Радецкого, внесшего существенный вклад во многие разделы хирургии. Среди научных достижений Микулича одним из важнейших является развитие асептики и антисептики, а также создание знаменитой хирургической школы, благодаря которой в трудах его талантливых учеников – Фердинанда Зауэрбруха, Вильяма Аншутца, Вальтера Кауша и многих других – получили дальнейшее развитие идеи и замыслы Й. Микулича-Радецкого и его учителя Теодора Бильрота.

Йоханн Микулич-Радецкий родился 16 мая 1850 г. в городе Черновцы в Буковине, в то время провинции Австро-Венгерской империи, в семье выходца из польской знати, имперского советника и секретаря торговой палаты города Анджея Микулича. Отец Йоханна был известным на родине архитектором (в Черновцах он спроектировал здание мэрии, городской парк и главную площадь города) и свободно говорил на нескольких языках: польском, немецком, румынском, русском, идише и украинском. Знание множества языков впоследствии не раз помогало Микуличу-Радецкому, в том числе в научной деятельности – 232 свои публикации он выпустил на польском, немецком, английском и даже на русском языке. Мать



Йоханн фон Микулич-Радецкий

Йоханна – Эмилия фон Дамниц – вела свою родословную из знатного прусского рода [2, 3, 5, 10].

В детстве по настоянию родителей Микулич обучился игре на фортепиано. Семья часто переезжала

из города в город, поэтому юный Йоханн сменил множество школ по всей стране, только в 1866 году Микуличи вернулись в Черновцы, где через 3 года он окончил школу с отличием. Поначалу юный Микулич всерьёз интересовался музыкой и предполагал, что она станет его призванием, однако общение с дядей, профессором хирургии Лукасом Микуличем, впечатлило племянника настолько, что тот без колебаний выбрал медицину, несмотря на то, что отец прочил Микуличу успешную карьеру дипломата [2, 5].

В октябре 1869 г. Микулич-Радецкий, вопреки желанию отца, поступил на медицинский факультет Венского университета. Разгневанный отец отказался оплачивать сыну учебу, полностью оставив его без финансовой поддержки, и тогда Микуличу пришлось зарабатывать деньги самому, давая частные уроки музыки и немецкого языка. Через два семестра Микулич смог добиться стипендии, которая позволила ему больше времени уделять медицинской науке. В свободное время Йоханн не оставлял занятий музыкой и продолжал давать уроки игры на фортепиано, благодаря которым он впоследствии встретил свою будущую жену – Генриетту Пахер, ставшую верной спутницей до конца жизни, матерью его шестерых детей, а также неизменным редактором его публикаций [8].

В университете студенту Микуличу повезло учиться у великих учёных своего времени, представителей так называемой «новой венской школы». Лекции в Венском университете в то время читали такие именитые профессора, как Йозеф Хиртль, Карл Рокитанский, Йозеф Шкода, Фердинанд фон Хебра и, конечно, Теодор Бильрот – один из выдающихся хирургов своего времени. Микулич увидел в Бильроте не только человека с несравненной хирургической техникой и мастерством, но и великого учителя. Вероятно, именно тогда Й. Микулич утвердился в своём намерении стать хирургом [6, 7, 8].

В марте 1875 г. Йоханн окончил университет и устроился волонтером в клинику Т. Бильрота – одну из крупнейших хирургических клиник Европы того времени. Обязанности Микулича включали в себя курацию больных, ведение историй болезни, подготовку материалов для перевязок, подготовку инструментов и их передачу во время операций, а также микроскопическое исследование препаратов. Работая над гистологическими препаратами, Микулич получил бесценный опыт, который привёл его к первому большому успеху в медицине.

В те годы Теодор Бильрот находился в зените своей карьеры, а его неисчерпаемое усердие и гениальные идеи способствовали развитию таланта и мастерства его учеников. Он вдохновлял их, стимулируя разработку своих собственных идей, поскольку как преподаватель считал воспитание молодёжи своей главной задачей.

Однажды при иссечении риносклеромы, тогда считавшейся злокачественным новообразованием, Бильрот передал Микуличу удалённую ткань, дав задание исследовать её. Через несколько недель

Микулич продемонстрировал профессору, что причиной опухоли было воспаление, и указал на специфические крупные клетки со светлой пенистой цитоплазмой, которые впоследствии получили имя в честь их первооткрывателя [4].

Постепенно, упорным трудом Микулич заслужил доверие своего учителя, однако по-настоящему сблизиться им помогло общее увлечение музыкой. Бильрот, как известно, был талантливым пианистом и поддерживал дружбу со многими знаменитыми австрийскими композиторами. Он по достоинству оценил музыкальный талант своего ученика, после чего тот стал желанным гостем на музыкальных вечерах в его доме. Впоследствии они не раз вместе представляли публике премьеры произведений Йоганна Брамса для игры в четыре руки [9].

В 1877 г. Микулич-Радецкий получил должность ассистента и приступил к активному исследованию вопросов ортопедической хирургии – в частности, проблем вальгусной и варусной деформации голени, дисплазии тазобедренного сустава. Его имя получила резекция стопы (по Владимирову – Микуличу) и линия Микулича – опорная линия нижней конечности [2, 3, 5].

В 1879 г. Т. Бильрот отправил своего ученика на стажировку в лучшие хирургические клиники Европы: Галле, Лейпциг, Мюнхен, Базель, Кёльн, Ахен, Париж, Лондон и Глазго – в течение 5 месяцев Й. Микулич наблюдал за работой лучших хирургов Европы, применявших последние достижения хирургии, а в King's College Hospital в Лондоне ему даже удалось обсудить вопросы асептики и антисептики с её основоположником – Джозефом Листером.

В 1880 г. Микулич женился на Генриетте Пахер, в связи с чем должен был покинуть клинику Бильрота, поскольку, согласно принятым обычаям, ассистент не мог работать в университетской клинике будучи женатым. Однако по просьбе самого Т. Бильрота Министерство здравоохранения Австро-Венгерской империи сделало исключение для Й. Микулича-Радецкого, позволив ему остаться в клинике ещё на один год. Затем Микуличу по ходатайству своего наставника досталось место главы хирургической поликлиники в Вене [2].

В 1881 г., после долгой работы совместно с производителем медицинских изделий Йозефом Лейтером (1830–1892) был создан первый гастроскоп, с помощью которого Й. Микуличу впервые в мире удалось осуществить прижизненную диагностику рака дистального отдела пищевода. «Мы считаем, что вступили на тропу, открывающую новые пути для диагностики заболеваний желудка», – писал в письмах сам Микулич. В 1883 г. он опубликовал свои наблюдения по поводу эндоскопического выявления рака желудка на польском языке в журнале *Przegląd Lekarski*. Публикация на польском языке была связана с желанием Микулича-Радецкого возглавить кафедру хирургии Ягеллонского университета в Кракове, и благодаря ходатайству Теодора Бильрота он возглавил кафедру осенью 1882 г. [2, 5, 8].

Однако тот факт, что Микулич был принят на эту должность без одобрения университетского совета, вызвало возмущение членов совета – это было нарушением университетских традиций. В своей инаугурационной речи Й. Микулич-Радецкий обратился к публике со следующими словами: «Джентльмены! Моё назначение в качестве главы кафедры хирургии Ягеллонского университета даёт мне благородную и важную ответственность обучать польских студентов одной из важнейших отраслей медицинского искусства. Поверьте, я счастлив и горд возглавлять кафедру хирургии в одном из старейших университетов в мире. Меня упрекнули в незнании польского языка, который для меня такой же родной, как и для каждого из вас. Это правда, за время работы в германоязычных городах я долгое время пренебрегал родным языком. Поэтому я буду считать своей первой задачей исправить этот недостаток, как того требует звание профессора Ягеллонского университета». И действительно, Микулич сдержал своё слово – уже менее чем через год он свободно читал лекции студентам на родном польском языке [2].

В то время Краковская клиника была небольшой, устаревшей провинциальной больницей с пятью небольшими палатами на 16 коек. Некоторых из пациентов приходилось укладывать на койки по двое или размещать на полу. Также отсутствовало водоснабжение, газовое освещение и вентиляция. После принятия больницы под своё руководство Микуличу в краткие сроки удалось собрать средства на её ремонт, увеличить медицинский персонал до семи помощников и волонтеров. Также Й. Микулич начал упорно бороться за выделение средств на строительство нового здания.

Невзирая на плохое состояние клиники, он приступил к внедрению инновационных хирургических методов лечения. Микулич-Радецкий начал проводить операции, которые тогда были неизвестны не только в краковской клинике, но и в целом в Польше: клиновидная резекция зоба, резекция желудка, ушивание перфоративной язвы желудка, влагалищная гистерэктомия, остеопластическая резекция стопы. Кроме того, он первым в Кракове прооперировал инвагинацию кишечника. В краковский период Микулич продолжил разработку основ эндоскопической анатомии и методов проведения эндоскопии пищевода и желудка. Тогда же он выполнил первую эндоскопическую процедуру в мире, переместив застрявшую в пищеводе кость в желудок. Вместе с Н. Кибальским (1854–1919) он опубликовал работу по физиологии пищевода.

В 1885 г. Й. Микулич-Радецкий впервые в мире успешно ушил перфоративную язву желудка. Среди оригинальных операций, разработанных Микуличем, следует также выделить пилоропластику, которая носит его имя: 13 февраля 1887 г. Й. Микулич-Радецкий впервые выполнил эту операцию в Кракове, не подозревая, что немецкий хирург Вальтер Хейнеке (1834–1901) совершил аналогичную операцию в Эрлангене годом ранее.

Во время своего пребывания в Кракове Микулич разработал целый ряд медицинских инструментов: сколиозометр; зажим для остановки кровотечения в полости рта после тонзилэктомии; щипцы для использования в гинекологических операциях. Также его авторству принадлежит метод тампонады брюшной полости, теперь известный как тампонада Микулича.

Под руководством Микулича-Радецкого хирургическое отделение в Кракове достигло высокого уровня и вошло в число лучших в Польше. Благодаря неиссякаемой энергии и таланту всего за 5 лет Й. Микулич сумел основать собственную хирургическую школу в Кракове, которая дала Польше множество достойных представителей. Его профессиональные и общественные достижения быстро принесли ему высокую оценку и доверие со стороны коллег и студентов. В нем стали видеть не только известного хирурга, но и великого гражданина. Так, два срока подряд Й. Микулич избирался на пост декана медицинского факультета Ягеллонского университета.

Однако когда через 5 лет, несмотря на ежегодные обещания руководства, новая больница в Кракове так и не была построена, Микулич решает уйти со своего университетского поста и покинуть Польшу [2, 3, 5, 8].

После приглашения из Министерства образования Германии Й. Микулич в 1897 г. вступил в должность директора Университетской клиники в Кенигсберге. Главной мечтой Микулича-Радецкого было возглавить хирургическое отделение в одном из крупных госпиталей Европы. Он понимал, что его еврейское происхождение служило одним из главных препятствий к этому, но также знал, что руководство хирургической кафедрой одного из небольших университетов Германии может стать первым шагом к достижению конечной цели [2, 3].

Госпиталь в Кенигсберге превосходил краковский в три раза по размерам, а также уровню оснащения. В Кенигсберге Й. Микулич ввёл в хирургическую практику применение йодоформа при обеззараживании ран и инструментов, использование парового аппарата для стерилизации хирургических инструментов. Это создало прекрасную основу для развития абдоминальной хирургии и позволило Микуличу усовершенствовать технику резекции желудка и хирургическое лечение язв желудка.

В 1888 г. Микулич-Радецкий первым описал синдром, который сам назвал «доброкачественным хроническим дакриoadенитом», – выраженное двустороннее увеличение слюнных и слёзных желёз, сопровождающееся снижением их секреторных функций и полным отсутствием боли [2, 3, 5].

Будучи известным хирургом, Микулич активно занимался частной практикой, оперируя богатых и знаменитых пациентов по всей Европе, в том числе в Москве и Санкт-Петербурге [5]. Так, например, Й. Микулич-Радецкий оперировал своего друга – выдающегося русского хирурга, первого заведующего хирургической клиникой Императорского клинического института Н.Д. Монастырского – в своей клинике

в Кенигсберге по поводу злокачественной опухоли почки в 1888 г. [1].

В 1890 г. Микулич-Радецкий был принят на должность заведующего кафедрой хирургии во Вроцлавском университете. Так начался самый продолжительный период в его карьере. Вроцлав в то время был более крупным и процветающим городом, чем Краков и Кенигсберг, поэтому переезд туда стал поворотным моментом в жизни Микулича-Радецкого. Когда он занял свой пост, здание нового хирургического отделения еще не было достроено, поэтому у Микулича была возможность внести свои изменения и усовершенствования в проект. В первую очередь он решил перестроить операционную, которую считал слишком маленькой и устаревшей. Особое внимание Микулич уделял асептике. Комната для анестезии, стерилизационная и раздевалка для хирургов были полностью отделены от операционной. Микулич был первым хирургом в мире, заказавшим строительство полностью асептической операционной и отказавшимся от проведения операций в лекционных залах, что в то время было общепринято. Стараниями Микулича также были организованы новые химические, бактериологические и патологические лаборатории – благодаря которым стали возможны бактериологические исследования хирургических инструментов и рук хирургов. Кроме того, была создана лаборатория для экспериментов над животными. Согласно проекту Микулича, на кафедре было устроено три амбулаторных отделения: хирургическое, урологическое и ортопедическое. Микулич-Радецкий также организовал при госпитале одну из крупнейших в Европе библиотек. Таким образом, новый, полностью асептический операционный блок под руководством Микулича-Радецкого стал самым большим и современным на тот момент в Европе и в мире [4, 5].

В новой модернизированной клинике Микулич-Радецкий вместе со своим знаменитым учеником Фердинандом Зауэрбухом (1875–1951) сконструировал камеру с пониженным давлением. Другим, не менее значимым изобретением стал аппарат для введения эндотрахеального наркоза, который Микулич разрабатывал вместе с Максом Тигелем (1877–1952). После этого в клинике стали возможны оперативные вмешательства на органах грудной клетки. Так, Микулич приложил свою руку к одной из главных вех в истории развития торакальной хирургии [6].

Слава хирургической школы Микулича во Вроцлаве распространилась далеко за пределами Германии и даже Европы. Хирурги со всего мира приезжали в клинику Микулича-Радецкого. Так, в разное время его гостями были такие известные американские хирурги, как Уильям (1861–1939) и Чарльз (1865–1939) Мэйо из Рочестера, штат Миннесота, Джон Мёрфи (1857–1916) из Чикаго, Харви Кушинг (1869–1939) из Бостона. Во Вроцлав также приезжали хирурги из Японии, среди множества которых одним из главных учеников Микулича-Радецкого стал Хаяри Мияке (1866–1945), в дальнейшем профессор хирургии в университете Кюсю в Фукуоке.

В 1903 г. по приглашению американских хирургов Микулич совершил поездку в Соединенные Штаты, где был принят с большим энтузиазмом и выступил с докладами в 20 клиниках по всей стране, проводя показательные операции. После возвращения в Европу Микулич почувствовал себя нехорошо, а спустя некоторое время при пальпации обнаружил опухоль у себя в животе. Вскоре после этого, 7 января 1905 г., друг Микулича, профессор Антон Эйзельсберг (1860–1939), провел операцию в хирургической клинике Микулича, используя эфирную анестезию, и обнаружил наличие большой неоперабельной опухоли желудка с метастазами в печень.

Микулич, зная о предстоящем конце своей жизни, был активен до последних мгновений в клинической, преподавательской и исследовательской деятельности. На первой лекции после операции для студентов Вроцлавского медицинского факультета он подчеркнул, что «самая большая и благородная задача врача – помочь, когда уже слишком поздно для операции или по каким-либо причинам операция невозможна». Микулич выполнил свою последнюю операцию – ампутацию бедра – 23 марта 1905 г.

По иронии судьбы, Йоханн Микулич-Радецкий, пионер резекций желудка по поводу онкологических заболеваний, скончался от рака желудка в возрасте 55 лет 14 июня 1905 г. в своём доме на ул. Auenstrasse, 8 во Вроцлаве. Незадолго до смерти он написал профессору Эйзельсбергу: «Я умираю без сожалений и доволен своей жизнью. Я работал в полную силу и нашел счастье и признание в этом мире» [2, 4, 6].

Йоханн Микулич-Радецкий – один из основоположников современной хирургии – от современников получил прозвище «Короля в королевстве хирургов». Однако его профессиональные достижения не ограничились хирургией, а вышли далеко за её пределы.

Довольно велик вклад Микулича-Радецкого в современные представления об асептике и антисептике: кроме того, что он первым ввёл в практику использование йодоформа для обработки ран, Микулич первым использовал нитяные перчатки с наружным швом, которые менял по несколько раз во время операции, ввёл в практику использование марлевых масок, разработал свой метод обработки рук хирурга перед операцией. Для лечения вяло заживающих ран Микулич-Радецкий применял свою, так называемую «чёрную» мазь, содержащую ляпис и перувианский бальзам на вазелине [2–5, 7, 8].

Именем Микулича были названы несколько хирургических инструментов (зажим, ранорасширитель, зеркало), афты Микулича при рецидивирующем афтозном стоматите, резекция сигмовидной кишки с колостомой по Микуличу, резекция прямой кишки по Микуличу – Николадони, резекция стопы по Владмирову – Микуличу, ретроградное расширение кардии по Микуличу, модификация резекции желудка по Бильроту-II, признак Микулича при родах [2, 5, 8].

Йоханн Микулич-Радецкий был не просто великим хирургом, а именно тем, без кого совершенно немыслима современная хирургия; благодаря его обширному вкладу в развитие различных её направлений и смежных областей медицинской науки, а также неocenимому вкладу в развитие асептики и антисептики. Кроме того, Микулич-Радецкий стал своеобразным «мостом», сохранив традиции своих учителей, великих хирургов прошлого, и передав их своим многочисленным ученикам со всего света.

#### Литература

1. Теличкин, И.А. Хирург милостью Божьей / И.А. Теличкин // Медицинская газета. – 2013. – № 68. – С. 15.
2. Gorecki, P. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905) – the creator of modern European surgery / P. Gorecki, W. Gorecki // Digestive surgery. – 2002. – Т. 19, № 4. – С. 313–320.
3. Kuczkowski, J. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905): a fundamental contributor to world surgery; surgeon of the head, neck, and esophagus / J. Kuczkowski [et al.]. // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2012. – Т. 269, № 8. – С. 1999–2001.
4. Kielan, W. Jan Mikulicz-Radecki: one of the creators of world surgery / W. Kielan [et al.] // The Keio journal of medicine. – 2005. – Т. 54, № 1. – С. 1–7.
5. Zajaczkowski, T. Johann Anton von Mikulicz-Radecki (1850–1905) – a pioneer of gastroscopy and modern surgery: his credit to urology / T. Zajaczkowski // World journal of urology. – 2008. – Т. 26, № 1. – С. 75–86.
6. Grzybowski, A. Jan Mikulicz-Radecki (1850-1905): His impact on modern medicine / A. Grzybowski, J. Sak // Clinics in dermatology. – 2012. – Т. 30, № 1. – С. 129–136.
7. Pearlman, S.J. Johann von Mikulicz and the development of esophagoscopy / S. J. Pearlman, J. T. Pearlman // Quarterly Bulletin of the Northwestern University Medical School. – 1957. – Т. 31, № 3. – С. 265.
8. Laskowski, I.A. Eponymous surgeon: who and what was Mikulicz? / I. A. Laskowski, W. D. Widmann, M. A. Hardy // Current surgery. – 2004. – Т. 61, № 3. – С. 301–306.
9. Hiki, S. Professor von Mikulicz-Radecki, Breslau: 100 years since his death / S. Hiki, Y. Hiki // Langenbeck's archives of surgery. – 2005. – Т. 390, № 2. – С. 182–185.
10. Kustrzycki, W.A. J. Mikulicz-Radecki, KH Bauer, and W. Bross. Three Great Surgeons, Three Different Epochs, One Clinic in Wroclaw / W.A. Kustrzycki // The Thoracic and cardiovascular surgeon. – 2013. – Т. 61, № 6. – С. 464–469.

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, B.P. Filenko, V.A. Melnikov, E.A. Zakharov, D.V. Kulagin

#### Johann Mikulicz-Radecki – one of the founders of modern european surgery

**Abstract.** Among the pleiad of outstanding luminaries of the surgery of the past, a special place is occupied by surgeons who do not limit themselves to a certain area of their activity but left a wide mark in various fields of medicine. Describes the life course of one of the most significant figures in European and world surgery of the XIX century Polish-German-Austrian surgeon, a student and follower of the ideas of Theodore Billroth – Johann Mikulich-Radetzky, who became a kind of «bridge» between the classic surgery of the XIX century and modern European surgery. Among his scientific interests are: surgery of the gastrointestinal tract, the thyroid gland, thoracic, orthopaedic, plastic surgery – and this is by no means a complete list. Mikulich-Radetzky retained the memory of himself not only as the founder of two surgical schools in Germany and Poland but also as a scientist who was engaged in the development and dissemination of the principles of antiseptics and asepsis: he was the first to use iodoform in practice as a means for treating wounds, and also suggested using thread gloves with outer seam, which changed several times during the operation. In addition, he proposed his method of disinfection the surgeon's hands before surgery. It is impossible to underestimate the contribution of Johann Mikulich-Radetzky to the surgery of the digestive tract: he is the founder of gastric resections for cancer. In addition, he was the first to successfully suture a perforated gastric ulcer, and also developed a method for plastics of the pyloric part of the stomach, which is still used today. Thus, the scientific ideas of Johann Mikulich-Radetzky received widespread and further development.

**Key words:** surgery, medicine, Johann, Mikulich-Radecki, operation, stomach, cancer, antiseptic, clamp, orthopaedics, pyloroplasty, ulcer.

Контактный телефон: 8-911-197-93-43; e-mail: dr.sigua@gmail.com



А.К. Иорданишвили, В.В. Воскресенский

## Военный врач, хирург, организатор стоматологической помощи (к 100-летию со дня рождения В.П. Забелина)

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

**Резюме.** Представлены сведения из жизни известного в нашей стране челюстно-лицевого хирурга и стоматолога, одного из патриархов отечественной военной стоматологии – гвардии полковника медицинской службы Валерия Павловича Забелина, которому в 2018 г. исполнилось бы 100 лет. Проанализированы данные о становлении В.П. Забелина как врача-стоматолога, его боевой путь в период Великой Отечественной войны. Отмечены основные направления его научной деятельности, которые коснулись вопросов разработки и усовершенствования методик пластического закрытия ороантральных свищей с помощью мягких местных тканей, остеосинтеза челюстей при их переломах; использования ультразвука в стоматологической практике и в челюстно-лицевой хирургии, а также апробации новых лекарственных препаратов: гемостатических, анестетиков, оптимизаторов репаративного остеогенеза для ортопедической стоматологии и зуботехнического производства. Раскрыта его роль в развитии вопросов медицинского освидетельствования при челюстно-лицевых травмах и основных стоматологических заболеваниях. В.П. Забелин был одним из пионеров изучения стоматологических аспектов авиационной медицины. Он опубликовал более 30 научных работ, внедрил в работу ряда военно-медицинских организаций более 50 рационализаторских предложений. В учебнике «Военная стоматология» им написан раздел «Военно-врачебная экспертиза последствий челюстно-лицевой травмы и некоторых стоматологических заболеваний», на который сегодня ссылаются многие специалисты. В.П. Забелин, будучи одним из основоположников отечественной военной стоматологии, а также школы военных врачей-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, по праву признан одним из патриархов военного здравоохранения.

**Ключевые слова:** военная медицина, челюстно-лицевая хирургия, стоматология, деятельность В.П. Забелина, военно-врачебная экспертиза, стоматологические заболевания, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, клиника челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

В 2018 г. исполнилось бы 100 лет известному в нашей стране челюстно-лицевому хирургу и стоматологу, одному из патриархов отечественной военной стоматологии – гвардии полковнику медицинской службы Валерию Павловичу Забелину.

В.П. Забелин родился 30 октября 1918 года в селе Пестяки Ивановской области. В 1936 г. он поступил на стоматологический факультет Ивановского медицинского института, который в 1939 г. расформировали, а Валерий Павлович перевёлся в Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А. Семашко, который успешно окончил в 1941 г. за несколько дней до Великой Отечественной войны (ВОВ).

В первые дни ВОВ В.П. Забелин добровольно вступил в ряды Красной Армии и ушёл на фронт. Он работал в должности врача строительного батальона Главоборонстроя в г. Смоленске (1941–1942 гг.), врача медпункта 1-й маневренной воздушно-десантной бригады Северо-Кавказского фронта (1942–1943 гг.), врача-специалиста челюстно-лицевой группы 25-й отдельной роты медицинского усиления 2-го и 3-го Украинского фронтов (1943–1946 гг.). Ему пришлось принимать активное участие в боях за Новоросийск (1943 г.), а также за освобождение от фашистских захватчиков Румынии, Болгарии, Венгрии, Югославии,

Австрии. Он воевал до последнего дня войны, которая закончилась для гвардии капитана медицинской службы в Вене.

В 1946–1947 гг. В.П. Забелин и его друг – тогда ещё капитан медицинской службы А.И. Рыбаков (первый академик Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик (СССР) по стоматологии и первый директор Центрального научно-исследовательского института стоматологии) – являлись слушателями лечебно-профилактического факультета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по циклу челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. В академии В.П. Забелин усовершенствовал свои мануальные навыки по терапевтической, ортопедической, хирургической стоматологии и ортодонтии, а также челюстно-лицевой хирургии. Он в совершенстве овладел методиками сложного зубочелюстно-лицевого протезирования и хирургического лечения одонтогенных воспалительных процессов и травм челюстно-лицевой области и блестяще сдал выпускной экзамен. Однако во время экзамена между Валерием Павловичем и начальником кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии профессором генерал-майором медицинской службы Д.А. Энтиным, принимавшим этот экзамен, произошёл следующий



*Рис. 1.* Валерий Павлович Забелин ведёт лечебный прием в отделении челюстно-лицевой хирургии и стоматологии городской больницы № 26 Ленинграда, являющейся клинической базой кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Ленинград, 1985 г.)

инцидент. В те годы Д.А. Энтин интенсивно занимался проблемами воспалительных заболеваний пародонта, в частности сохранением естественных зубов при выраженной атрофии альвеолярных отростков и частей челюстей. На вопрос Д.А. Энтина «Как сохранить на длительный срок зубы при пародонтозе (в наши дни – пародонтите)?» Валерий Павлович ответил: «Это не сложно, хранить их после удаления, забрав их из «плевашки». Услышав такой ответ, профессор Д.А. Энтин расвирепел, но всё-таки поставил выпускнику оценку «отлично».

Глубокие знания и большой опыт практической работы, незаурядные организаторские способности позволили В.П. Забелину успешно выполнять обязанности начальника стоматологических отделений крупных военных госпиталей. Он занимал высокие административные должности: начальника окружной стоматологической поликлиники – главного стоматолога Ленинградского военного округа (1955–1959 гг.), начальника стоматологической поликлиники – главного стоматолога группы советских войск в Германии (1959–1967 гг.), помощника начальника клиники челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (1967–1976 гг.).

В 1976 г. в звании полковника медицинской службы В.П. Забелин уволился в запас и до последнего дня своей жизни работал в родной клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на должностях начальника, а затем врача-специалиста отделения ортопедической стоматологии, проводя большую клиническую и консультативную работу (рис. 1). Он воспитал немало хороших специалистов из групп усовершенствования врачей, слушателей I факультета, клинических ординаторов и адъюнктов.



*Рис. 2.* В.П. Забелин (слева) и доктор медицинских наук А.Т. Руденко (справа) на консультативном приёме начальника кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова – главного стоматолога СССР профессора генерал-майора медицинской службы Н.М. Александрова (Ленинград, 1987 г.)

Талантливый, веселый, обаятельный, всегда оптимистически настроенный, он словно источал энергию, заражая идеями, замыслами всех вокруг. Его ценили за неординарность, поразительную энергичность, предприимчивость, умение планировать работу на перспективу. Он легко находил общий язык с людьми разных характеров, умел радоваться успехам товарищей, поддержать их в трудную минуту. Валерий Павлович был талантливым руководителем, человеком яркого дарования, аналитического ума и щедрого сердца. Его любили все, кому довелось с ним служить и работать.

В.П. Забелин опубликовал более 30 научных работ, внедрил в работу ряда военно-медицинских организаций более 50 рационализаторских предложений [2]. В учебнике «Военная стоматология» им написан раздел «Военно-врачебная экспертиза последствий челюстно-лицевой травмы и некоторых стоматологических заболеваний» [1], на который сегодня ссылаются ряд специалистов [4, 5, 9–12]. Им разработаны и усовершенствованы методики пластического закрытия ороантральных свищей с помощью мягких местных тканей, остеосинтеза челюстей при их переломах, использования ультразвука в стоматологической практике и в челюстно-лицевой хирургии [6, 13]. Валерием Павловичем апробирован ряд новых лекарственных препаратов: гемостатических, анестетиков, оптимизаторов репаративного остеогенеза, а также материалов для ортопедической стоматологии и зуботехнического производства. Он был одним из пионеров изучения стоматологических аспектов авиационной медицины [7, 8].

В 1965 г. ему пришлось проводить врачебную экспертизу по поводу веррукозной лейкоплакии языка

и оказывать стоматологическую помощь нацисту Рудольфу Гессу, некогда третьему человеку в третьем рейхе, приговорённому в Нюрнберге к тюремному заключению пожизненно. Позднее он консультировал и оказывал зубопротезную помощь маршалу Советского Союза И.С. Коневу, поэту – Герою Социалистического Труда СССР М.А. Дудину, а также другим видным советским военачальникам, деятелям науки, искусства и культуры [3] (рис. 2).

12 августа 1996 г. В.П. Забелин закончил свой жизненный путь. Оценкой заслуг В.П. Забелина являются полученные им два ордена Отечественной войны I и II степени, два ордена Красной Звезды, более 20 медалей, четыре награды зарубежных стран.

Жизнь Валерия Павловича Забелина поистине может служить примером творческого долголетия, верности родной академии, своему делу – врачеванию. Прекрасный специалист и организатор военного здравоохранения, природный ум и интеллигентность которого снискали ему заслуженное уважение коллег, он всегда оставался в памяти тех, кто встречался с ним по службе и работе, в сердцах многочисленных его друзей, знакомых, коллег, учеников и пациентов.

#### Литература

1. Забелин, В.П. Военно-врачебная экспертиза последствий челюстно-лицевой травмы и некоторых стоматологических заболеваний / В.П. Забелин // Военная стоматология: учебник. – Л.: ВМА, 1987. – С. 355–360.
2. Иорданишвили, А.К. Военная стоматология в России / А.К. Иорданишвили, А.А. Поленс. – СПб.: Нордмедиздат, 1998. – 54 с.
3. Иорданишвили, А.К. Военные стоматологи и челюстно-лицевые хирурги России / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2000. – 122 с.
4. Иорданишвили, А.К. Клиническая ортопедическая стоматология / А.К. Иорданишвили. – М.: МедПресс, 2008. – 208 с.
5. Иорданишвили, А.К. Стоматологическое здоровье нации и пути его сохранения (вклад военных стоматологов в профилактику и лечение заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта) / А.К. Иорданишвили [и др.] // Пародонтология. – 2015. – № 1 (74). – С. 78–80.
6. Иорданишвили, А.К. Лечение зубочелюстных аномалий – путь к психическому и социальному здоровью молодёжи / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, А.В. Акулович // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Т. XVI, № 4 (63). – С. 77–80.
7. Комаров, Ф.И. Военная медицина и стоматология: материалы к истории специальности / Ф.И. Комаров, А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2006. – № 2 (39). – С. 83–88.
8. Ортопедическая стоматология в России в начале XXI века. Год 2001 / под ред. А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2001. – 44 с.
9. Прохвятилов, Г.И. Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: краткий исторический очерк. 75 лет / Г.И. Прохвятилов, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2004. – 64 с.
10. Солдатова, Л.Н. Встречаемость зубочелюстных аномалий у юношей, проживающих в мегаполисе и его регионах / Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 2. – С. 45–49.
11. Солдатова, Л.Н. Социальные, правовые, экономические аспекты медицинского освидетельствования при зубочелюстных аномалиях / Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Экология и развитие общества. – 2018. – № 3 (26). – С. 54–57.
12. Хорошилкина, Ф.Я. Особенности фонетической реабилитации молодых людей, страдающих зубочелюстными аномалиями и проходящих ортодонтическое лечение / Ф.Я. Хорошилкина, Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Ортодонтия. – 2017. – № 4 (80). – С. 6–10.
13. Хорошилкина, Ф.Я. Сохранение стоматологического здоровья при лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями с использованием несъемной эджуайс-техники / Ф.Я. Хорошилкина, Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили // Ортодонтия. – 2018. – № 3 (83). – С. 36–43.

A.K. Iordanishvili, V.V. Voskresenskiy

#### Military doctor, surgeon, organizer of dental care (on the 100<sup>th</sup> anniversary of the birth of V.P. Zabelin)

**Abstract.** The article presents information from the life of a maxillofacial surgeon and dentist in our country, one of the patriarchs of Russian military dentistry – Guard Colonel of Medical Service Valery Zabelin, who celebrated his 100th birthday in 2018. The data on the formation of V.P. Zabelin as a dentist, his combat path during the Great Patriotic War. The main directions of his scientific activity were noted, which touched upon the development and improvement of techniques for plastic closure of oroantral fistulas using soft local tissues, osteosynthesis of jaws at their fractures, the use of ultrasound in dental practice and maxillofacial surgery, as well as testing of new drugs: hemostatic, anesthetics, optimizers of reparative osteogenesis, as well as for orthopedic dentistry and dental production. Revealed his role in the development of issues of medical examination for maxillofacial injuries and major dental diseases. V.P. Zabelin was one of the pioneers in the study of the dental aspects of aviation medicine. He published more than 30 scientific works, introduced more than 50 rationalization proposals into the work of a number of military medical organizations. In the textbook «Military Dentistry» he wrote the section «Military Medical Examination of the Effects of Maxillofacial Injury and Certain Dental Diseases», which many experts today refer to. V.P. Zabelin, being one of the founders of national military dentistry, as well as the school of military dentists and maxillofacial surgeons, is rightfully recognized as one of the patriarchs of military health care.

**Key words:** military medicine, maxillofacial surgery, dentistry, V.P. Zabelin, military medical examination, dental diseases, Military Medical Academy S.M. Kirov, maxillofacial surgery and dentistry clinic.

Контактный телефон: +7-921-549-41-44; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Т.Ш. Моргошия<sup>1</sup>, В.Я. Апчел<sup>2,3</sup>

## Академик Ипполит Васильевич Давыдовский (к 50-летию со дня смерти)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Освещаются основные вехи научно-практической деятельности выдающегося патологоанатома, патоморфолога, экспериментатора – академика Ипполита Васильевича Давыдовского. И.В. Давыдовский в монографиях «Огнестрельная рана человека» (1952, 1954) и «Патология огнестрельных ранений и повреждений» (34-й том труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.») (1952) развил учение о раневом процессе и показал, что в огнестрельной необработанной ране при участии микроорганизмов неизбежно возникает гнойное расплавление мертвых тканей с последующим их рассасыванием и что этот процесс есть процесс биологической очистки раны (вторичное очищение раны). Эти труды являются единственными в своем роде во всей мировой медицинской литературе. В их основу был положен фактический материал военного прозектора, охватывающий в общей сложности свыше 1000 умерших от ранений в различные отделы тела, материал, осмысленный с медико-биологических позиций. Однако при обширных повреждениях с неблагоприятными местными и общими предпосылками для заживления возможны местные осложнения (гнойные затеки, абсцессы, флегмоны, вторичные кровотечения и др.), которые могут сопровождаться общей реакцией организма (температура, изменения крови и т. д.), адекватной изменениям в области раны. Подобные состояния И.В. Давыдовский назвал гнойно-резорбтивной лихорадкой, имеющей различную длительность и тяжесть. При длительной гнойно-резорбтивной лихорадке может развиться травматическое истощение. Эти теоретические представления о течении раневого процесса и патогенезе общих реакций организма подчеркивали необходимость своевременной хирургической обработки огнестрельных ран для достижения, по выражению Ипполита Васильевича, «анатомической чистоты раны» и борьбы с общими явлениями гнойно-резорбтивной лихорадки. В 1944 г. вышла в свет актуальная не только для военного времени, но и в наши дни книга И.В. Давыдовского «Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке», практическое значение которой трудно переоценить, поскольку основные положения этой работы в значительной степени способствовали изменению врачебной тактики лечения тяжелораненых. В статье также анализируется научный вклад ученого в развитие геронтологии, учений об инфекционных болезнях и атеросклерозе. Отмечена педагогическая деятельность И.В. Давыдовского.

**Ключевые слова:** И.В. Давыдовский, огнестрельная рана, вторичное очищение раны, патологическая анатомия, патолого-анатомическая служба, гнойно-резорбтивная лихорадка, геронтология, атеросклероз, педагогика.



Академик И.В. Давыдовский

Личность И.В. Давыдовского по праву занимает лидирующее место в ряду имен выдающихся ученых, прославивших нашу страну. Творчество великого патологоанатома, организатора, мыслителя, владеющего даром художественного откровения, оставило след в мировой фундаментальной медицине. Выдающийся патоморфолог и экспериментатор на протяжении более 55 лет своей научно-практической деятельности успешно развивал советскую медицину, разрабатывая важнейшие разделы общей и частной патологии – инфекционных болезней, проблем патогенеза, сепсиса, старения, боевой травмы, раневых осложнений и др. Глубокие и разносторонние научные исследования Ипполита Васильевича сочетались с неустанным поиском медико-биологических закономерностей, что привело его к широким философским обобщениям в медицине. Работы И.В. Давыдовского были близки интересам клиники, поэтому их столь охотно изучали врачи всех специальностей. Во многом его труды в корне изменили представления клиницистов о происхождении многих болезней, побудили изменить методы их лечения.

Родился И.В. Давыдовский 1 августа 1887 г. в городе Данилове Ярославской губернии в семье священника. В 1905 г. успешно окончил Ярославскую классическую гимназию и в том же году поступил на медицинский факультет Московского университета, после окончания которого в 1910 г. получил диплом врача. В 1910–1912 гг. И.В. Давыдовский работал санитарным врачом Новоладожского уезда Петербургской губернии, затем земским врачом в селе Ильинском Ростовского уезда Ярославской губернии.

В 1912–1914 гг. Ипполит Васильевич сдал экзамены на степень доктора медицины, поступил сверхштатным ассистентом на кафедру патологической анатомии медицинского факультета Московского университета к профессору М.Н. Никифорову; а с сентября 1913 г. стал прозектором Яузской больницы.

В 1914–1918 гг. во время Первой мировой войны И.В. Давыдовский был младшим врачом 4-го Сибирского стрелкового полка, заведовал лабораторией 425-го инфекционного госпиталя, а затем Западного фронта. В 1916 г. в «Харьковском медицинском журнале» вышла первая научная статья И.В. Давыдовского «Сыпнотифозная экзантема».

В апреле 1918 г. после демобилизации он вернулся на кафедру патологической анатомии медицинского факультета Московского университета в должности помощника прозектора и вновь стал прозектором Яузской больницы. В 1921 г. И.В. Давыдовский блестяще защитил докторскую диссертацию на тему: «Патологическая анатомия и патология сыпного тифа». В 1925 г. впервые в стране Ипполит Васильевич организовал и провел лекционный курс частной патологической анатомии по нозологическому принципу. В 1926–1928 гг. он поднял вопрос о сличении клинических и анатомических диагнозов [7].

В октябре 1930 г. И.В. Давыдовский избран заведующим кафедрой патологической анатомии 2-го Московского государственного медицинского института. В декабре того же года он провел первую в Союзе Советских Социалистических Республик (СССР) клинико-анатомическую конференцию в больнице «Медсантруд» [6].

В 1935 г. И.В. Давыдовский организовал московские общегородские морфологические конференции патологоанатомов, судебных медиков и ветеринарных патологов. В 1940 г. за вклад в медицину ему присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики.

В 1941–1945 гг. во время Великой Отечественной войны Ипполит Васильевич был назначен главным патологоанатомом эвакогоспиталей Наркомздрава СССР. В декабре 1941 г. он сформировал объединенный Московский медицинский институт, был его директором и заместителем директора по научной и учебной части. В 1944 г. награжден орденом Трудового Красного Знамени, избран действительным членом Академии медицинских наук (АМН) СССР и членом президиума Академии.

Научные интересы Ипполита Васильевича были чрезвычайно широки и многообразны. Его труды всегда были особенно актуальными. Во время Великой Отечественной войны Давыдовский разрабатывал такие первостепенные и крупные проблемы того времени, как огнестрельная рана человека, гнойно-резорбтивная лихорадка, травматическое истощение. В послевоенные годы предметом его исследования были такие важные вопросы современной медицины, как патология системы кровообращения, геронтологии и др.

Будучи выдающимся ученым и превосходным организатором, Ипполит Васильевич создал в Институте морфологии человека АМН СССР лабораторию патологии старости, которой руководил почти до конца своей жизни. Наряду с этим Ипполит Васильевич был искусным прозектором, мастером клинико-морфологических сопоставлений. Блестящим итогом его патолого-анатомической деятельности явились капитальные руководства: «Патологическая анатомия и патогенез болезней человека» [2], «Общая патология» [4]. Обширные знания, проблемный подход, оригинальность мышления и живость языка автора в настоящее время продолжают привлекать к этим книгам молодых врачей.

Изучая патогенез заболеваний, И.В. Давыдовский пришел к выводу о том, что специфических механизмов, свойственных только какой-либо болезни, не существует, а в основе патологического процесса лежат физиологические механизмы, «извращённые» в условиях заболевания. С особой лёгкостью такие «извращения» возникают у пожилых и старых лиц. При этом, однако, нельзя ставить знака равенства между понятиями «болезнь» и «старение», «старость». Ипполит Васильевич первым из отечественных патологов занялся биологией старения организма. На базе Института морфологии человека АМН СССР он организовал лабораторию патологии старости, которую возглавлял до 1965 г. Именно здесь им была написана уникальная монография «Геронтология» [3], подводящая итоги многочисленных исследований по общей геронтологии (биологии старения), частной (системно-органный) геронтологии и гериатрии (болезней старости). Следует признать, что с тех пор указанная наука, конечно, значительно продвинулась вперед, но до сих пор многие положения, выдвинутые или отраженные в книге Давыдовского, весьма актуальны, дают повод для размышлений и стимулируют научный поиск. Кропотливо собирая информацию, осмысливая богатейший собственный опыт, Ипполит Васильевич, как и в патологической анатомии, искал решения не всегда только как «узкий исследователь», видящий частный вопрос, но и как ученый медико-философского направления с широким биологическим подходом. Разделяя понятия «старость» и «старение», Давыдовский подтверждал известную точку зрения о том, что никаких определённых дат наступления старости нет и что биологический и календарный

возраст человека часто не совпадают. Однако старение по Давыдовскому развивается и волнообразно по времени, и неравномерно по органной локализации. Много внимания Давыдовский уделял изменениям взаимосвязей структуры и функции тканей в позднем возрасте. Он рассматривал эти изменения как результат старения самой структуры. Ипполит Васильевич постепенно, аргументированно и искусно подводил читателей к мысли о том, насколько трудно, быть может, невозможно дать всеобъемлющие и исчерпывающие определения понятиям «старость» и «старение». Он сформулировал несколько собственных определений, часть которых заслуживает цитирования: «Старость подразумевает ограничение и самоограничение жизненных отправлений, т. е. гипобиоз. Она характеризуется пониженной устойчивостью структур к внешним воздействиям, возрастающей дегенерацией белков тела», «Старость – это результат возрастной инволюции. Болезнь безотносительна к возрасту. Старость неизбежна; болезнь лишь возможна, часто случайна. Старость необратима и неуклонно прогрессирует; болезнь в принципе обратима» [3]. Ипполит Васильевич стал первым отечественным патологом, кто суммировал и критически рассмотрел около 200 различных теорий старения организма, накопившихся к 60-м годам прошлого столетия. Значительно позднее появились популяционно-генетическая концепция старения, сведения о генах, их гибели и долголетию, а также о роли специфического хромосом, соматических мутаций, степени метилирования и репараций дезоксирибонуклеиновой кислоты, гликозилирования белков, данные об изменениях структуры и функции генов, в том числе «генов апоптоза», «генов старения» [6].

В работах, посвященных гериатрии, И.В. Давыдовский указывал, что безболезненной старости «реально не существует». Недуги позднего возраста представляют собой геронтобиоз, или «старческую патергию» [3]. Действительно, некоторые болезни старых лиц непосредственно «вырастают» из возрастных изменений. К числу особенностей страдания старого человека он относит склонность к изолированным и медленно нарастающим, подчас латентным процессам, которые сплошь и рядом бывают хроническими, автономными и множественными (по 3–5 заболеваний и больше). Весьма характерным финальным и фатальным завершением является какая-либо острая инфекция, чаще всего в форме очаговой пневмонии. Занимаясь гериатрией, Ипполит Васильевич изучал прежде всего патологическую анатомию болезней старческого возраста. Подчеркивая то обстоятельство, что старость – это «жизнь в настоящем с большим грузом прошлого», Давыдовский вместе с тем указывал и на то, что проблема долголетия не составляет лишь одну медицинскую проблему. Таким образом, становится очевидным большой вклад академика И.В. Давыдовского в развитие геронтологии и гериатрии как важной биомедицинской науки, во многом определивший ее настоящий «ренессанс».

Заметим, что проблема атеросклероза также многие годы занимала ученого. Представления об этой патологии нашли наиболее полное отражение в двух его работах: в докладе на IV Всесоюзном съезде патологоанатомов в Кишеневе (1965 г.) и монографии «Геронтология», которая была опубликована в 1966 г. При исследовании атеросклероза Давыдовский подчеркивал неизбежность развития соответствующих изменений в артериальной системе человека: он был убежден, что атеросклероз не случайное заболевание, а природно-видовое явление [7]. Все это обуславливало постановку вопроса, не является ли атеросклероз частным выражением процесса старения.

В начале XX столетия И.В. Давыдовский писал: «Современная медицина ушла почти целиком в анализ; синтез отстает, отстают обобщающие представления, на которых только и можно построить более или менее стройное учение о болезнях» [7]. Эти слова в наше время, пожалуй, еще более актуальны. Справедливости ради следует отметить, что Давыдовский не только призывал к созданию стройного учения о болезнях, он сам построил это учение, название которому «общая патология человека». Он сделал то, к чему стремились, но не смогли осуществить выдающиеся патологи прошлого, такие как В.В. Пашутин, Л.А. Тарасевич, В.К. Линдемман и др.

Исследования И.В. Давыдовского в области патологии военного времени были посвящены общим закономерностям морфологии раневого процесса, проблеме раневых инфекций, гнойных и септических заболеваний у раненых, огнестрельного остеомиелита и другим осложнениям огнестрельных ран.

И.В. Давыдовский в монографиях «Огнестрельная рана человека» (1952, 1954) и «Патология огнестрельных ранений и повреждений» (34-й том труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.») (1952) развил учение о раневом процессе и показал, что в огнестрельной необработанной ране при участии микроорганизмов неизбежно возникает гнойное расплавление мертвых тканей с последующим их рассасыванием и что этот процесс есть процесс биологической очистки раны (вторичное очищение раны). Эти труды являются единственными в своем роде во всей мировой медицинской литературе. В их основу был положен фактический материал военного прозектора, охватывающий в общей сложности свыше 1000 умерших от ранений в различные отделы тела, материал, осмысленный с медико-биологических позиций. Наличие воспалительной реакции в области раны с последующим разрастанием грануляционной ткани и рубцеванием характерно для нормального заживления огнестрельных ран (так называемое вторичное заживление по Н.И. Пирогову) и не может рассматриваться как осложнение [1]. Однако при обширных повреждениях с неблагоприятными местными и общими предпосылками для заживления возможны местные осложнения (гнойные затеки, абсцессы, флегмоны, вторичные кровотечения и др.), которые

могут сопровождаться общей реакцией организма (температура, изменения крови и т. д.), адекватной изменениям в области раны. Подобные состояния И.В. Давыдовский назвал гнойно-резорбтивной лихорадкой, имеющей различную длительность и тяжесть. В этих случаях может возникнуть и истинный сепсис, подобный сепсису мирного времени, не зависящий от изменений в ране. При длительной гнойно-резорбтивной лихорадке может развиться травматическое истощение. Эти теоретические представления о течении раневого процесса и патогенезе общих реакций организма подчеркивали необходимость своевременной хирургической обработки огнестрельных ран для достижения, по выражению И.В. Давыдовского, «анатомической чистоты раны» и борьбы с общими явлениями гнойно-резорбтивной лихорадки [2, 5]. Эти исследования И.В. Давыдовского, вызвавшие оживленную дискуссию главным образом с хирургами, способствовали более глубокому пониманию сущности процессов, происходящих в организме и в области раны, а также успехам в лечении раненых. В 1944 г. вышла в свет актуальная не только для военного времени, но и в наши дни книга И.В. Давыдовского «Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке», практическое значение которой трудно переоценить, поскольку основные положения этой работы в значительной степени способствовали изменению врачебной тактики лечения трупораненых [5].

Как уже отмечалось, И.В. Давыдовский создал оригинальное учение о раневом процессе. Им было показано, что в огнестрельной необработанной ране неизбежно возникает нагноение, но когда оно протекает без осложнений, то способствует вторичному очищению раны от всего мертвого, нежизнеспособного и может быть рассмотрено как компонент процесса регенерации, способствующий росту грануляций. В этих случаях речь идет не о раневой инфекции, а о микрофлоре раны. Ипполит Васильевич особо подчеркивал, что успешная хирургическая обработка раны, как правило, сопровождалась ликвидацией общих явлений. Вместе с тем по ходу раневого процесса мог возникнуть и истинный сепсис, подобный сепсису мирного времени, теряющий зависимость от изменений в ране.

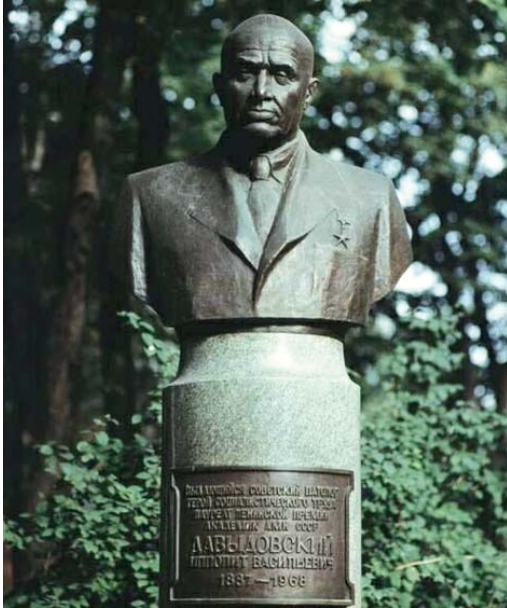
И.В. Давыдовский развил положение Н.И. Пирогова о травматическом истощении. В результате детального клинко-морфологического анализа он показал, что морфологические изменения тканей и органов при травматическом истощении выражаются в воспалительных, атрофических (дистрофических) и склеротических процессах, в исходе которых развиваются необратимые изменения внутренних органов. Ипполит Васильевич рассматривал травматическое истощение как дальнейшее развитие процессов, лежащих в основе гнойно-резорбтивной лихорадки, как ее самый типичный и опасный исход. Вместе с тем он обращал внимание на возможность в 5% случаев

развития травматического истощения, не связанного с нагноением. В частности, оно может наступать при ранениях органов брюшной полости с последующей длительной потерей кишечного сока через фистулы, а также у больных с глубокими нервно-психическими и эндокринными сдвигами, обусловленными ранениями [7]. Особое значение имеют теоретические положения, выдвинутые И.В. Давыдовским, о профилактике и лечении травматического истощения. Он не только подробно осветил вопросы о ране, раневой баллистике, раневом процессе и раневой инфекции, но и дал исключительно полное представление обо всем комплексе изменений организма при ранениях – области, по его словам, совершенно не тронутой и в то же время очень важной. Развивая идеи Н.И. Пирогова, И.В. Давыдовский указывал, что основной метод лечения раневого процесса должен заключаться в анатомической очистке тканей от всего некротического, в борьбе за функциональную полноценность тканей раны [1].

Ипполит Васильевич настойчиво доказывал неправомерность применения во всех случаях раневых нагноений принципа антисептики, заключающегося в уничтожении микрофлоры гноящейся раны. Он призывал не уничтожать микробы, а целенаправленно воздействовать на микробиологические процессы в ране, искать рациональные, подлинно биологические методы и принципы борьбы за быструю и полноценную регенерацию. «Лечение огнестрельных ран должно быть прежде всего хирургическим и покоиться на принципах общей биологии, общей и хирургической патологии, а в конечном счете физиологии раневого процесса», – говорил Давыдовский. Многочисленные доклады и выступления профессора по проблемам патологии боевой травмы неизменно порождали дискуссии, на которых многие положения его учения объявлялись неприемлемыми, однако со временем их подтверждала практика. Заметим, что в настоящее время представления Давыдовского о двух формах физиологического заживления ран не вызывают сомнений.

Ипполит Васильевич, будучи крупнейшим ученым, гармонично сочетал в себе способности педагога и врача-прозектора, считая эти направления работы тесно связанными между собой и обогащающими друг друга. Давыдовский полагал, что педагогическая деятельность не менее, чем прозекторская, представляет собой фундамент научного творчества.

Основными принципами в преподавании для И.В. Давыдовского были непримиримость к догматизму, глубокое философское обоснование теории патологии, вскрытие социальной и биологической сущности процесса и обязательная взаимосвязь с учениками – молодыми помощниками или студентами. Он не издавал свои лекции, потому что придавал значение тембру голоса, «артистизму» изложения, личности лектора в целом, умению подчинить себе слушателей остроумием. Все это, по мнению ученого, пропадает при записи на бумаге. Читая лекции, Давыдовский не



Памятник И.В. Давыдовскому в Москве

стоял, а сидел и не «вещал», а беседовал со слушателями, делал паузы, задавал вопросы как бы самому себе, дав слушателям возможность сосредоточиться и подумать, затем сам отвечал на поставленный вопрос; иногда он высказывал дискуссионные положения, отражающие его научные споры с оппонентами, продолжая вслух поиски истины. В шутку он говорил студентам: «Не записывайте мои лекции слишком тщательно, я при этом вижу лишь ваши затылки, и вы работаете больше спинным мозгом, а мне надо видеть ваши лица, глаза и будить вашу мысль». Будить мысль... Это было самое главное для И.В. Давыдовского в преподавании. Любыми изречениями Ипполита Васильевича были такие: «Лекция – это далеко не только информация», «Диссертация – это не эрудиция» [7]. Никогда ни один факт он не излагал без объяснения его значения в патогенезе болезни, клинической картине или в аспекте общепсихологической значимости, сопоставления с природой в целом. При этом высказывались настолько яркие и остроумные суждения, что они запоминались на всю жизнь. Безусловно, в этом огромную роль играл его талант оратора и колоссальный, спрятанный за внешней сдержанностью, но вырывающийся наружу темперамент ученого. Об эмоциональности Ипполита Васильевича, например, свидетельствует тот факт, что перед лекцией он волновался и говорил: «Когда перестану волноваться перед лекцией, перестану их читать».

Однажды на своем юбилее в больнице «Медсантруд» (ныне городская больница № 23 в Москве) Ипполит Васильевич высказал такую мысль: «Наука, педагогика и прозектура представляют собой одно трехэтажное здание с хорошо сообщающимися этажами. На верхнем этаже располагается наука: здесь стоит сквозняк, в окна то влетают, то вылетают новые идеи, факты. Наиболее веские из них спускаются на



Памятник на могиле И.В. Давыдовского

второй этаж, где находится педагогика. Здесь они подвергаются критическому осмыслению, так как педагоги шире знакомы со всем предметом в целом, их обязывает программа. Выдержавшие обсуждение идеи оседают на нижнем этаже, в прозектуре, где проверяются практикой и, проверенные, выходят в виде рекомендаций в практическое здравоохранение. Их применение в клинике вызывает новые вопросы и требует новых исследований» [7].

После войны И.В. Давыдовский оставался ведущим организатором патологоанатомической службы в стране, являлся руководителем научного общества патологоанатомов, съездов и конференций. В 1944 г. Ипполит Васильевич избран академиком АМН СССР, был её вице-президентом (1946–1950 гг. и 1957–1960 гг.) и членом президиума. С 1955 года – редактор журнала «Архив патологии». С 1965 г. – почётный председатель Всесоюзного общества патологоанатомов. Подготовил 13 докторов и 38 кандидатов медицинских наук, более сотни врачей [7].

Ипполит Васильевич Давыдовский умер 11 июня 1968 года (на 81-м году жизни) и был похоронен на Новодевичьем кладбище в Москве. В столице ученому установлен памятник.

Резюмируя, отметим, что И.В. Давыдовский был одним из выдающихся ученых XX столетия, его взгляды, идеи и цели во многом выходят за рамки сегодняшнего дня. Многие идеи академика опережали уровень развития науки, находя свое подтверждение в последующих исследованиях, стимулируя прогресс научной мысли. Во всем творчестве И.В. Давыдовского прослеживается поразительная способность очищать от смысловой «шелухи» явления, представляющиеся необычайно сложными, и выводить ясные, четкие закономерности в патологии.

#### Литература

1. Давыдовский, И.В. Н.И. Пирогов как патолог / И.В. Давыдовский. – Пироговские чтения. 1954. – М.: Медгиз, 1956. – 57 с.
2. Давыдовский, И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека / И.В. Давыдовский. – М., 1956–1958. – Т. 1–2. – 692 с.



3. Давыдовский, И.В. Геронтология / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1966. – 300 с.
4. Давыдовский, И.В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. – М., 1969. – 612 с.
5. Давыдовский, И.В. Избранные лекции по патологии / И.В. Давыдовский. – М., 1975. – 72 с.
6. Саркисов, Д.С. И.В. Давыдовский и современность / Д.С. Саркисов, А.В. Смольяникоff. Архив патологии. – 1988. – Т. L, № 3. – С. 3–8.
7. Чекарева, Г.А. И.В. Давыдовский / Г.А. Чекарева, О.Д. Мишнев. – М.: Медицина; 1980. – 80 с.

---

T.Sh. Morgoshiia, V.Ya. Apchel

**Academician Ippolit Vasilyevich Davydovsky (on the 50<sup>th</sup> anniversary of his death)**

**Abstract.** *The main milestones of the scientific and practical activities of an outstanding pathologist, pathologist, experimenter, academician Ippolit Vasilyevich Davydovsky are covered. I.V. Davydovsky in monographs «Bullet Wound of the Person» (1952, 1954) and «Pathology of gunshot wounds and damages» (the 34th volume of the work «Experience of the Soviet Medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945») (1952) developed the doctrine about wound process and showed that in the bullet raw wound with the participation of microorganisms inevitably there is purulent melting of dead fabrics with the subsequent their diffusion and that this process is a process of biological cleaning of a wound (secondary cleaning of a wound). These works are unique in all world medical literature. The actual material of the military prosecutor covering in total over 1000 dead from wounds in different departments of a body, the material comprehended from medico-biological positions was their basis. However at extensive damages with adverse local and general premises for healing local complications (purulent flow, abscesses, phlegmons, secondary bleedings, etc.), which can be followed by the general reaction of an organism (temperature, blood changes, etc.), adequate to changes in the area of a wound are possible. I.V. Davydovsky called similar states is purulent-resorptive the fever having the different duration and weight. At long it is purulent-rezorbivnoy to fever traumatic exhaustion can develop. These theoretical ideas of the course of wound process and pathogenesis of the general reactions of an organism emphasized the need of timely surgical processing of bullet wounds for achievement, according to I.V. Davydovsky, «anatomic purity of a wound» and fight against the general phenomena is purulent-resorptive fevers. In 1944 I was published relevant not only for wartime, but also today the book by I.V. Davydovsky «Traumatic exhaustion in the light of the doctrine about sepsis and is purulent-resorptive to fever» which practical value it is difficult to evaluate as basic provisions of this work substantially promoted change of medical tactics of treatment of seriously wounded. Also, the scientific contribution of the scientist in the development of gerontology, doctrines about infectious diseases and atherosclerosis is analyzed. The pedagogical activity of I.V. Davydovsky is noted.*

**Key words:** *I.V. Davydovsky, gunshot wound, secondary wound cleansing, pathological anatomy, pathoanatomical service, it is purulent-resorptive fever, gerontology, atherosclerosis, pedagogics.*

Контактный телефон:+7-905-207-05-38; e-mail: temom1972@mail.ru

И.В. Литвиненко, А.А. Михайленко,  
А.Е. Попов, П.С. Дынин

## Михаил Николаевич Жуковский — выдающийся отечественный невролог (к 150-летию со дня рождения)

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

**Резюме.** Михаил Николаевич Жуковский – выдающийся отечественный невролог. Его однокурсниками были широко известные и знаменитые ученые – анатом В.Н. Тонков, анатом и хирург В.Н. Шевкуненко, патоморфолог Г.В. Шор, психиатр В.П. Осипов, хирурги В.М. Мыш и Л.Г. Стуккей, акушер-гинеколог В.И. Ширинов и др. После окончания Военно-медицинской академии М.Н. Жуковский по конкурсу был оставлен на 3 года для усовершенствования на кафедре, которую возглавлял В.М. Бехтерев. Диссертация М.Н. Жуковского «О влиянии мозговой коры и подкорковых узлов на дыхание» получила у рецензентов блестящую оценку. Конференцией Военно-медицинской академии он был рекомендован для двухгодичной научной командировки в Европу. После возвращения из командировки в 1901 г. он был принят приват-доцентом Военно-медицинской академии по кафедре нервных и душевных болезней, а в 1914 г. утвержден в должности профессора Военно-медицинской академии уже по кафедре нервных болезней. Имя выпускника Военно-медицинской академии и ученика В.М. Бехтерева становится известно каждому студенту медицинского вуза уже на раннем этапе ознакомления с неврологической семиотикой: патологический стопный рефлекс Жуковского получил мировую известность как один из клинически значимых рефлексов. М.Н. Жуковский одним из первых в нашей стране стал изучать влияние лития на нервную систему. Его работы, посвященные функциям лобных долей, служили серьезным возражением использованию в клинической практике лоботомии. Работы М.Н. Жуковского о боковом амиотрофическом склерозе являются классическими, а его классификация клинических форм этой болезни используется до настоящего времени. Результаты изучения М.Н. Жуковским курортов Крыма, Черноморского побережья, Минеральных вод Северного Кавказа использовались в дальнейшем для реабилитации раненых и больных неврологического профиля.

**Ключевые слова:** Михаил Николаевич Жуковский, стопные патологические рефлекс, функции лобных долей и лоботомия, боковой амиотрофический склероз, литий и нервная система, курорты юга России.

Замечательный учёный, блестящий клиницист, прекрасный медицинский педагог и неутомимый труженик М.Н. Жуковский по праву входит в созвездие выдающихся отечественных неврологов начала XX в.

Михаил Николаевич Жуковский родился 31 декабря (18 декабря по старому стилю) 1868 г. на хуторе близ села Теньки Казанской губернии. Окончив гимназию в 1887 г., он поступил в Казанский университет на физико-математический факультет.

В декабре 1887 г. в Казанском университете проходили студенческие революционные выступления, в которых принимал участие студент М.Н. Жуковский. В официальном «Списке студентов Императорского Казанского университета, прикосновенных к студенческим беспорядкам, бывшим в Университете 4 декабря 1887 года», сообщалось: «За участие в «беспорядках» М.Н. Жуковский был арестован, а затем ему был объявлен строгий выговор» [1].

В студенческие годы М.Н. Жуковский не только участвовал в беспорядках, но и выполнил обратившую на себя внимание специалистов научную работу «Окисление брассидиновой кислоты марганцево-кислым калием в щелочном растворе». В 1892 г. она была опубликована в «Журнале русского физико-хи-

мического общества», а в 1894 г. – в немецком «Журнале практической химии». Это была первая печатная работа начинающего учёного.

В 1891 г. М.Н. Жуковский окончил университет с дипломом первой степени и получил предложение работать на университетской кафедре химии. Однако он отклонил лестное предложение и предпочёл продолжить образование в Военно-медицинской академии (ВМА), куда он был принят в 1891 г. на второй курс. В ноябре 1895 г. М.Н. Жуковский окончил академию с дипломом «лекарь с отличием», что давало ему право на участие в конкурсе для научного усовершенствования.

Безусловно, заслуживает внимания такой исключительно примечательный факт: многие однокурсники М.Н. Жуковского в будущем станут выдающимися и широко известными учёными, среди них анатом В.Н. Тонков, анатом и хирург В.Н. Шевкуненко, патоморфолог Г.В. Шор, психиатр В.П. Осипов, хирург В.М. Мыш, хирург Л.Г. Стуккей, акушер-гинеколог В.И. Ширинов и др.

После окончания ВМА М.Н. Жуковский по результатам конкурса был оставлен при академии на избранной им кафедре нервных и душевных болезней, которой руководил В.М. Бехтерев, на три года для усовершенствования «с содержанием от казны».

Врач, оставляемый для повышения квалификации, обязан был до истечения трёх лет выдержать экзамен и защитить диссертацию на степень доктора медицины.

М.Н. Жуковский оправдал возлагавшиеся на него надежды: к концу срока он представил диссертационную работу «О влиянии мозговой коры и подкорковых узлов на дыхание» [10] и впервые экспериментально доказал наличие трёх корковых центров, дифференцированно реагирующих изменением дыхания на раздражение электрическим током. Диссертант, используя методику вторичных перерождений, установил направление и ход проводников от коры головного мозга к ретикулярной формации ствола мозга, заднему двухолмию, дыхательному ядру продолговатого мозга. Были изучены дыхательные эффекты раздражения передней, средней, задней частей зрительного бугра, переднего двухолмия, зрительного, слухового и обонятельного нервов, также были получены новые факты, касающиеся нейрофизиологии дыхания. Таким образом, «М.Н. Жуковский одним из первых в отечественной медицине изучил центральные регуляционные механизмы дыхания» [3]. Рецензенты А.Ф. Эрлицкий, П.М. Альбицкий, В.М. Бехтерев дали работе блестящую оценку.

Выступая на диспуте, В.М. Бехтерев сказал: «Я не нахожу слов обрисовать все прекрасные качества Вашей работы: скромность изложения, ясный и точный язык его, богатство материала – всё это говорит само за себя. Такие труды, как Ваша диссертация, редко появляются не только у нас, но и за границей» [20].

К этому времени комиссия по рассмотрению научных трудов кандидатов для направления в двухлетнюю научную командировку в Европу представила Конференции ВМА список из 10 кандидатов (при трёх вакансиях). Конференцией были избраны В.Н. Тонков, М.Н. Жуковский и В.И. Ширшов.

В течение первого года М.Н. Жуковский слушал лекции крупнейших французских неврологов и психиатров (Дежерина, Бабинского, Раймона, Бриссо, Жоффруа), работал в Пастеровском институте у И.И. Мечникова и в лаборатории П. Мари. На следующий год в Вене он слушал лекции Крафт-Эбинга и Оберштейнера, посещал поликлинику Бенедикта, а в Берлине слушал лекции Солли и Голден-Штидлера, работал в поликлинике Менделя.

После возвращения из заграничной командировки и прочтения двух необходимых пробных лекций комиссия «для клинического испытания доктора Жуковского» ходатайствовала о принятии его в число приват-доцентов ВМА по кафедре нервных и душевных болезней. 23 декабря 1901 г. было получено соответствующее согласие военного министра. С этого времени он читал студентам академии курс анатомии, физиологии и гистологии нервной системы, с 1904 г. – курс по семиотике и диагностике нервных болезней для врачей и студентов. С 1904 г. он также стал заведовать нервным отделением клиники душевных и нервных болезней.

С 1903 г. М.Н. Жуковский принимал активное участие в разработке учебных программ Психоневрологического института, читал лекции по нервным болезням с момента открытия института, организовал в институте клинику эпилепсии. 4 сентября 1907 г. М.Н. Жуковский Советом Психоневрологического института избран и утверждён в звании профессора. К этому времени он уже становится всесторонне образованным, сложившимся, зрелым и самостоятельным клиницистом, преподавателем высшей школы, учёным.

Научное наследие М.Н. Жуковского – достойного ученика В.М. Бехтерева – характеризуется многообразием творческих интересов и научной проблематики, широким медицинским кругозором и клиническим мастерством. Его внимание привлекали вопросы гистологии и гистопатологии нервной системы, экспериментальной физиологии центральной нервной системы, неврологической семиотики, клинической медицины, бальнеологии, физиотерапии. Для развития отечественной неврологии наибольшее значение имели его морфофизиологические исследования. Его научные исследования функций центральных механизмов регуляции дыхания были одними из первых в отечественной неврологии. Он «первым в России применил методику импрегнации азотнокислым серебром (метод Рамон – Кахалю) для изучения структуры нейрона и клеточной структуры мозга» [3]. Ему суждено было устанавливать новые факты и открывать новые симптомы, которые находили подтверждение в исследованиях других авторов.

Имя М.Н. Жуковского становится известно каждому студенту 4-го курса медицинского вуза уже на самых ранних этапах ознакомления с вопросами неврологической семиологии и топической диагностики, в частности с патологическими стопными рефлексами: рефлекс, носящий его имя, презентуется как один из информативных и клинически значимых стопных феноменов [12]. Г.В. Архангельский писал: «Мировую известность получил описанный М.Н. Жуковским рефлекс, носящий ныне его имя» [3].

М.Н. Жуковский [7] одним из первых в нашей стране стал изучать влияние лития на нервную систему. Эти его идеи получили плодотворное развитие полвека спустя, когда терапия аффективных расстройств литием стала занимать достойное место в психиатрии [1]. Его работы, посвященные функциям лобных долей [8, 9], могли служить серьёзным предупреждением для того, чтобы с позиций эволюционно-филогенетического становления и развития функций головного мозга воздерживаться от изначально весьма дискуссионного предложения А. Мониша, ставшего лауреатом Нобелевской премии (1949), – операции лоботомии. Неизбежной ценой за подобные вмешательства были выраженные изменения личности. Сегодня эта операция повсеместно возбраняется [21].

Работы М.Н. Жуковского о боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [11, 12] считаются классическими, и ссылки на них в серьёзных научных трудах являются обязательными. Классификация клиниче-

ских форм БАС широко используется до настоящего времени, хотя иногда и без ссылок на авторский первоисточник.

Результаты обследования и изучения М.Н. Жуковским курортов Крыма, Черноморского побережья, Минеральных вод Северного Кавказа, предпринятые по поручению В.М. Бехтерева, были использованы в последующих войнах для реабилитации раненых и больных неврологического профиля.

Одной из важнейших работ М.Н. Жуковского является его статья о подошвенно-пальцевом патологическом рефлексе флексорного типа [13]. Открытие М.Н. Жуковским нового патологического рефлекса имело достаточно широкий резонанс в неврологической литературе [2, 4–6, 18]. Тем не менее как в отечественной, так и в зарубежной литературе было немало авторов с более поздними публикациями, стремившимися первооткрывательство рефлекса приписать себе. Преднамеренно предпринятый тщательный анализ литературных источников неопровержимо свидетельствует о безусловном приоритете М.Н. Жуковского в описании и адекватной трактовке рефлекса, для которого исторически справедливым и обоснованным является единственный эпоним – рефлекс Жуковского [14–16]. В настоящее время рефлекс Жуковского входит в схему обязательного неврологического осмотра и представлен во всех учебных пособиях и руководствах по нервным болезням.

Многогранность личности, творческая зрелость и самостоятельность прекрасного мастера не остались незамеченными в Министерстве народного просвещения. После трагических событий в 1911 г. в Московском университете министр Л.А. Кассо судорожно искал замену многочисленным профессорам, в знак протеста покинувшим университет. В частности, Л.А. Кассо обратился к М.Н. Жуковскому с предложением «заместить вакантную в Императорском московском университете кафедру нервных и душевных болезней». Проявить неуважение по отношению к крупнейшему отечественному неврологу В.К. Роту и другим неврологам и психиатрам М.Н. Жуковский не мог себе позволить и ответил категорическим отказом. Этот принципиальный поступок глубоко порядочного человека стоил М.Н. Жуковскому серьёзных осложнений в служебной карьере. Л.А. Кассо приложил максимум усилий, чтобы в конкурсе на замещение вакантной должности профессора кафедры нервных и душевных болезней Саратовского университета в 1912 г. победил не столичный профессор М.Н. Жуковский, а провинциальный приват-доцент А.М. Левковский.

Однако уже в следующем году образовалась вакантная должность на родной кафедре М.Н. Жуковского: В.М. Бехтерев был отстранён от заведования кафедрой в ВМА. Формальным поводом послужило истечение срока «выслуги лет».

Был объявлен конкурс на вакантную должность профессора теперь уже кафедры нервных болезней (согласие военного министра на разделение кафедры нервных и душевных болезней на две са-

мостоятельные последовало 17 ноября 1913 г.). В конкурсе принимали участие М.Н. Жуковский, Л.М. Пуссеп, В.М. Нарбут, В.К. Хорошко. В заседании 17 декабря 1913 г. Конференция академии назначила авторитетную комиссию для рассмотрения учёных трудов конкурсантов. При баллотировке в заседании Конференции беспрекословную победу одержал М.Н. Жуковский, который 15 декабря 1914 г. был утверждён в должности профессора ВМА по кафедре нервных болезней. Приказом по академии было объявлено, что экстраординарный профессор М.Н. Жуковский вступил в эту должность 11 января 1915 г.

Начало его руководства кафедрой и клиникой было многообещающим. 19 сентября 1915 г. М.Н. Жуковским было организовано первое научное собрание врачей самостоятельной клиники нервных болезней, в котором принимали участие ведущие неврологи и психиатры города и страны – В.М. Бехтерев, Л.В. Блуменау, М.П. Никитин, М.И. Аствацатуров, П.Г. Ганнушкин, Е.Л. Вендерович и др. [19]. Председательствующий М.Н. Жуковский во вступительном слове чётко определил цели и задачи кафедральных научных собраний. В частности, он полагал, что доклады не обязательно должны носить законченный характер, а всякий новый научный факт и интересное клиническое наблюдение «без излишнего промедления могут стать темами докладов».

С докладами выступили М.Н. Жуковский (казуистика мозжечковых поражений), В.Я. Анфимов (алопеция после тяжёлой черепно-мозговой травмы), Б.С. Дойников (гистопатология в центральной и периферической нервной системе в старческом возрасте), А.В. Агапов (сочетание острого миелита с поражением зрительного нерва).

В ходе оживлённой дискуссии маститые гости выражали «искреннее удовлетворение», вызванное интересными, глубокими и содержательными работами.

К великому сожалению, первое научное совещание врачей клиники под руководством М.Н. Жуковского стало и последним: сахарный диабет неуклонно прогрессировал, и 29 января (16 января) 1916 г. в состоянии диабетической комы М.Н. Жуковский ушёл из жизни. Провожая его в последний путь, трогательные слова посвятил ему В.П. Осипов [17]: Михаил Николаевич «являлся любимым и уважаемым преподавателем и учителем, товарищем, врачом и человеком».

Имя М.Н. Жуковского прочно вошло в историю отечественной неврологии [3]: «М.Н. Жуковский был передовым учёным конца XIX и начала XX века, оставившим глубокий след в развитии экспериментальной и клинической неврологии».

## Литература

1. Акимов, Г.А. Михаил Николаевич Жуковский / Г.А. Акимов, А.Е. Архангельский. – Л.: ВМА, 1986. – 50 с.
2. Андрес, Л.И. К вопросу о подошвенно-пальцевом сгибательном феномене (Жуковского) / Л.И. Андрес // Обзор. псих. неврол. и эксп. психол. – 1910. – № 7. – С. 401–403.
3. Архангельский, Г.В. Михаил Николаевич Жуковский (К 50-летию со дня смерти) / Г.В. Архангельский // Журн. невроп. и псих. – 1967. – Т. 67, № 3. – С. 460–461.

4. Бехтерев, В.М. О подошвенной болевой точке и подошвенно-пальцевом сгибательном рефлексе / В.М. Бехтерев // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1910. – № 7. – С. 403–405.
5. Бехтерев, В.М. Общая диагностика болезней нервной системы / В.М. Бехтерев. – СПб., 1915. – Ч. 2. – 332 с.
6. Губер-Гриц, Д.С. К вопросу о подошвенно-пальцевом сгибательном рефлексе – феномене Жуковского / Д.С. Губер-Гриц, П.П. Истомин // *Врачебное дело.* – 1925. – № 9. – С. 740–742.
7. Жуковский, М.Н. О влиянии солей лития на возбудимость мозговой коры и периферических нервов / М.Н. Жуковский // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1897. – № 10. – С. 757–762.
8. Жуковский, М.Н. Об анатомических связях лобных долей / М.Н. Жуковский // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1897. – № 9. – С. 674–676.
9. Жуковский, М.Н. О функции лобных долей / М.Н. Жуковский // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1897. – № 12. – С. 905–916.
10. Жуковский, М.Н. О влиянии мозговой коры и подкорковых узлов на дыхание: дисс. ... д-ра мед. / М.Н. Жуковский. – СПб.: ВМА, 1898. – 232 с.
11. Жуковский, М.Н. К патологической анатомии амиотрофического бокового склероза с бульбарным началом / М.Н. Жуковский // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1904. – № 8. – С. 561–574.
12. Жуковский, М.Н. О патологоанатомических изменениях центральной нервной системы в одном случае амиотрофического бокового склероза / М.Н. Жуковский // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1906. – № 6. – С. 401–413.
13. Жуковский, М.Н. О подошвенно-пальцевом сгибательном феномене / М.Н. Жуковский // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1910. – № 4. – С. 200–201.
14. Михайленко, А.А. Подошвенно-пальцевой рефлекс: к восстановлению приоритета профессора Военно-медицинской академии М.Н. Жуковского / А.А. Михайленко [и др.] // *Вестник Росс. воен.-мед. акад.* – 2003. – № 1. – С. 89–91.
15. Михайленко, А.А. История отечественной неврологии. Петербургская неврологическая школа. / А.А. Михайленко. – СПб.: Фолиант, 2007. – 480 с.
16. Михайленко, А.А. Патологические рефлексы в неврологии / А.А. Михайленко, Е.А. Аношина, Н.А. Гусева. – СПб.: Фолиант, 2017. – 264 с.
17. Осипов, В.П. Проф. М.Н. Жуковский. Некролог / В.П. Осипов // *Психиатрическая газета.* – 1916. – № 3. – С. 35–36.
18. Платонов, К.И. Исследование патологических рефлексов на стопе человека как показателей органического страдания центральной нервной системы / К.И. Платонов // *Харьковский мед. журн.* – 1913. – № 9. – С. 251–257.
19. *Психиатрическая газета.* – 1915. – № 20. – С. 333–336
20. Пуссеп Л.М. Отчёт о докторском диспуте в Императорской Военно-медицинской академии / Л.М. Пуссеп // *Обозр. псих., неврол. и эксп. психол.* – 1899. – № 3. – С. 248–251.
21. Kotowicz, Z. Gottlieb Burckhardt and Egas Moniz – Two Beginnings of Psychosurgery / Z. Kotowicz – 2005. *Gesnerus.* – № 62 – P. 77–101.

I.V. Litvinenko, A.A. Mikhaylenko, A.E. Popov, P.S. Dynin

### Mikhail Nikolayevich Zhukovsky – the famous Russian neurologist (the 150<sup>th</sup> anniversary of the birth)

**Abstract.** Mikhail Nikolayevich Zhukovsky – the famous Russian neurologist. His classmates were well-known and also famous scientists: anatomist V.N. Tonkov, anatomist and surgeon V.N. Shevkunenko, pathomorphologist G.V. Shor, psychiatrist V.P. Osipov, surgeons V.M. Mysh and L.G. Stuckey, obstetrician-gynaecologist V.I. Shirshov, etc. After graduating from the Military medical academy M.N. Zhukovsky on competition was left for 3 years for improvement on department headed by V.M. Bekhterev. M.N. Zhukovsky thesis «About the influence of cerebral cortex and subcortical nodes on breathing» received a brilliant assessment from the reviewers. He gets recommendations by the Military medical academy conference for a two-year scientific secondment to Europe. After returning from a secondment, he was accepted in 1901 by the private-assistant professor at the Department of nervous and mental diseases, and in 1914 he was appointed as Professor at the Department of nervous diseases. The name of the Military medical academy pet and V.M. Bekhterev's pupil becomes known to every student of the medical University at an early stage of acquaintance with neurological semiotics: Zhukovsky's pathological foot reflex became world famous as one of the clinically significant reflexes. M.N. Zhukovsky was one of the first in our country who studied the lithium influence on the nervous system. His works, devoted to the functions of frontal lobes, were a serious objection to the use of lobotomy in clinical practice. The M.N. Zhukovsky research about lateral amyotrophic sclerosis are classical, and his classification of clinical forms of this disease is used to date. Results of studying of resorts of the Crimea, the black sea coast, Mineral waters of the Northern Caucasus were used further for rehabilitation of wounded and neurological profile patients.

**Key words:** Mikhail Nikolayevich Zhukovsky, plantar pathological reflexes, functions of the frontal lobes and lobotomy, amyotrophic lateral sclerosis, lithium and the nervous system, the resorts of the South of Russia.

Контактный телефон: +7-950-034-19-03; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.Г. Арсентьев, Т.Н. Платонова

## Вклад профессора Николая Павловича Шабалова в развитие отечественной педиатрии (к 80-летию)

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

21 марта 2019 г. исполнилось 80 лет выдающемуся российскому педиатру, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки Российской Федерации (РФ), заслуженному врачу РФ, лауреату премии Правительства РФ, Николаю Павловичу Шабалову – профессору кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), президенту Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России. Перечисление всех его званий займет много времени, но в этом нет необходимости, ибо фамилия Шабалов давно стала одним из символов отечественной педиатрии.

Николай Павлович родился в Ленинграде в 1939 г., в детстве пережил 900 дней блокады. Именно с этих дней он ведет счет своему единению с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом (ЛПМИ), в клинике которого ребенком был спасен от тяжелой пневмонии. В 1956 г. 17-летний Н.П. Шабалов поступил в ЛПМИ и прошел в нем путь от студента до профессора, заведующего кафедрой. После окончания института в 1962 г. Николай Павлович по инициативе А.Ф. Тура был оставлен на кафедре госпитальной педиатрии клиническим ординатором, а затем аспирантом. В 1967 г. был избран ассистентом кафедры, в 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную диагностике лейкозов у детей, а в 1978 г. – докторскую, посвященную проблеме идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей и ставшую классическим трудом, прояснившим важнейшие закономерности этого заболевания, установившим его наследственный характер. В наше время, описывая это заболевание, о многих его аспектах упоминают как об общеизвестных, не делая ссылок и даже не подозревая, что эти закономерности описаны ныне здравствующим Николаем Павловичем, и не так давно.

Учителем, наставником и нравственным эталоном для Николая Павловича стал выпускник ВМА – академик Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик, профессор Александр Федорович Тур. Это определило не только основные направления научных интересов, но и отношение к

науке, больному, жизни, коллегам. С 1979 г. Николай Павлович занимал должность профессора кафедры госпитальной педиатрии ЛПМИ, с 1985 по 2009 г. заведовал кафедрой педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В 1993 г. Николай Павлович был избран на должность заведующего кафедрой детских болезней ВМА, назначен главным педиатром Министерства обороны РФ. Он успешно руководил кафедрой и клиникой более 25 лет – с 1993 по 2019 г. В 2003 г. ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2009 г. за заслуги в укреплении обороноспособности страны и высокие личные показатели в служебной деятельности награжден орденом Почета. Решением исполкома Союза педиатров России в 2013 г. Н.П. Шабалов награжден высшей наградой Союза педиатров – медалью имени Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей». В 2014 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач РФ».

Николаем Павловичем опубликовано 800 научных работ, он обладает самыми высокими в ВМА наукометрическими показателями: индексом цитирования более 6000, индексом Хирша 38. Безусловно, особую известность имеет учебник для педиатрических факультетов «Детские болезни», идея создания которого принадлежала А.Ф. Туру. Впервые вышедший в 1979 г. и написанный молодым профессором, учебник выдержал 8 изданий (последнее в 2017 г.), каждый раз с существенными изменениями. За 40 лет он значительно вырос в объеме, стал двухтомным, практически все отечественные педиатры учились по нему. Учебник пользуется огромным спросом, переиздается каждые 5 лет. Сейчас нет проблем с его приобретением, а первое и второе издания купить было невозможно.

Широко известны и другие книги, написанные Николаем Павловичем вместе с учениками и сотрудниками. Обладает трехзначным индексом цитирования учебник «Неонатология», изданный 6 раз (последнее издание в 2016 г.). Приобрел популярность учебник



Обход профессора Н.П. Шабалова

«Педиатрия» для лечебных факультетов, в 2019 г. вышло его 7-е издание. Четырежды за короткий срок издавалась монография «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных», «Справочник педиатра» (четвертое издание в 2018 г.), трижды – руководство «Детская гастроэнтерология» (третье издание в 2019 г.), учебное пособие «Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков», монография «Токсические энцефалопатии новорожденных». В течение трех лет вышло 2 издания монографии «Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей» (последнее в 2019 г.). Мы остановились только на книгах, изданных в последние три года, чтобы подчеркнуть нынешнюю блестящую творческую форму Николая Павловича.

Большая часть научных работ профессора Н.П. Шабалова посвящена гематологии и неонатологии. Они касаются особенностей реактивности и адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни, перинатальной гипоксии и инфекций, особенностей гемостаза, сепсиса новорожденных, повреждений центральной нервной системы, неонатальной фармакологии. По каждому из этих направлений Н.П. Шабалов и его ученики внесли много нового не только в разработку научных проблем, но и в практику здравоохранения.

Чрезвычайно важным практическим результатом деятельности Николая Павловича является внедрение системы мероприятий по улучшению помощи детям и, как следствие, снижение неонатальной смертности в Санкт-Петербурге, уже более 15 лет являющейся самой низкой в стране. За научное обоснование и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в РФ Николаю Павловичу в составе группы московских и петербургских педиатров в 2011 году присуждена премия Правительства РФ.

За свою 55-летнюю деятельность Н.П. Шабалов вырастил большое количество учеников, работающих ныне во всех концах России, Содружества и мира. Под его руководством защищено 24 докторских и 77 кандидатских диссертаций, ученики Николая Павловича руководят кафедрами в Санкт-Петербурге, Архангельске, Чите, Нальчике, Иркутске, Самарканде, Бишкеке.

Велики достижения Николая Павловича, нашего профессора, но не только из-за них он пользуется любовью, уважением и авторитетом среди сотрудников, профессоров и простых врачей. Он удивительно светлый человек, который радуется успехам учеников больше, чем своим собственным. Мы рады, что он встречает свой юбилей в добром здравии. От всей души желаем Николаю Павловичу здоровья, счастья, творческого и продуктивного долголетия.

---

*V.G. Arsentiev, T.N. Platonov*

**Contribution of Professor Nikolai Pavlovich Shabalov to the development of Russian paediatrics (on the occasion of the 80<sup>th</sup> anniversary)**

Контактный телефон: 8-921-918-82-26; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

# Правила для авторов

В журнал «Вестник Российской военно-медицинской академии» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на CD-диске. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. **В начале первой страницы указываются универсальный десятичный код (УДК), инициалы и фамилия автора и название статьи (на русском и английском языках)**, наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.**

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов).**

6. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не содержать орфографических, грамматических и стилистических ошибок.

7. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму изготовителя и страну.

8. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. **Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Иллюстрации и подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.**

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – иностранные, также в алфавитном порядке.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

## Примеры:

### Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

### Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая по-

мощь в поликлинике: руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

### Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

### Книга с четырьмя авторами и более

Алисиевич, В.Н. Теория зарубежной судебной медицины: учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

### Автореферат диссертации

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. – СПб.: ВМедА, 1997. – 34 с.

### Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопросы клинической, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. – СПб.: ВМедА, 1999. – С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». – М.: Наука, 2003. – С. 17–19.

### Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии: учеб. пособие для студентов медвузов. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – Ч. 1., гл. 2. – С. 124–169.

### Из журнала

Жукова, М.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с мальформацией Киари I типа / М.В. Жукова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 50–55.

### Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – № 8 (1332). – С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – 5 сент.

### Статья из продолжающегося издания

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. – 1993. – Вып. 1. – С. 36–45.

### Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / М.А. Карамуллин, А.Н. Шутко, А.Е. Сосюкин и др.; опубл. 20.01.2006, Бюлл. № 02. – С. 22–25.

### 12. Статья должна сопровождаться:

– направлением руководителя организации в редакцию журнала;

– экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

**15. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

16. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

17. **Принятые статьи публикуются бесплатно.** Рукописи статей авторам не возвращаются.