

**РОССИЙСКИЙ
МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**
имени академика И.П. Павлова

ISSN (Print) 0204-3475
ISSN (Online) 2500-2546

4
2016
Основан в 1993 году

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Биохимия, физиология, биофизика,
патологическая физиология**

А.Б. Мулик, С.В. Булатецкий, И.В. Улесикова, И.Г. Мулик, Е.В. Назарова, Ю.А. Шатыр
Оптимизация оценки склонности человека к потреблению алкоголя

6

**Гигиена, экология, эпидемиология,
организация здравоохранения,
история медицины**

С.В. Куркатов, А.П. Михайлуц, О.Ю. Иванова
Формирование техногенных нагрузок и химического загрязнения атмосферного воздуха в современных условиях развития производительных сил в Красноярском крае

17

О.Е. Коновалов, А.К. Харитонов, Е.Е. Жильцова
Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения и здоровья жительниц Московской области

25

Внутренние болезни

Д.С. Юневич
Эффективность и безопасность различных схем системного медикаментозного тромболизиса при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старческого возраста

32

Эндокринология

И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, А.А. Никифоров
Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз

42

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

**Biochemistry, physiology, biophysics,
pathological physiology**

A.B. Mulik, S.V. Bulatetsky, I.V. Ulesikova, I.G. Mulik, E.V. Nazarova, Y.A. Shatyr
Optimization of evaluation human tendency for alcohol consumption

**Hygiene, ecology, epidemiology,
healthcare organization,
history of medicine**

S.V. Kurkatov, A.P. Mihailuts, O.Y. Ivanova
The formation of technogenic loads and chemical pollution of atmospheric air in modern conditions of development of productive forces in Krasnoyarsk region

O.E. Konovalov, A.K. Haritonov, E.E. Zhiltsova
Medical and social aspects of reproductive behavior and health of residents of Moscow region

Internal medicine

D.S. Yunevich
The efficacy and safety of various schemes of systemic drug thrombolysis in myocardial infarction with ST-segment elevation in senile patients

Endocrinology

I.I. Dubinina, O.M. Uryasev, S.V. Berstneva, A.A. Nikiforov
Hypertension and endothelial dysfunction in comorbid pathology: diabetes mellitus and primary hypothyroidism

**Психология, клиническая психология,
неврология, психиатрия, наркология**

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин,
Н.А. Куликова
Специфика функционирования афферентных
и ассоциативных механизмов у практически
здоровых лиц и больных эпилепсией с
различной результативностью деятельности

Ю.Е. Разводовский, В.Ю. Смирнов, П.Б. Зотов
Прогнозирование уровня фатальных
алкогольных отравлений в России

О.Ю. Сомкина, А.В. Меринов, М.А. Байкова
Отличительные особенности наркологической
характеристики женщин и мужчин,
страдающих алкогольной зависимостью,
в контексте аутоагрессивного поведения

O.Y. Somkina, A.V. Merinov, M.A. Bačkova
Key characteristics of women and men suffering
from alcohol dependence in the context of
auto-aggressive behaviour

Акушерство и гинекология

А.А. Лорей, И.М. Миров, И.Н. Девятова
Особенности течения беременности и родов
у юных женщин

М. Аиари, В.Г. Демихов, И.М. Миров,
Е.Н. Зиновьева, О.Н. Журина, Е.В. Демикова
Роль гепцидина при основных железодефицитных
синдромах у беременных

Хирургия

М.К. Гулов, Е.Л. Калмыков, С.М. Зардаков,
Д.К. Мухаббатов, О.Н. Садриев
Эхинококкоз печени: роль компьютерной
томографии и морфологической диагностики
состояния ткани печени

П.В. Внуков, Ю.М. Шептунов
Использование гипотензионного апоневротиче-
ского шва в хирургическом лечении больных со
срединными послеоперационными вентральными
грыжами

**Клиническая и экспериментальная
онкология**

Е.П. Куликов, Т.В. Захаркина, Е.Л. Сашина,
О.В. Мануковская, А.Н. Редькин, Н.И. Чевардов,
К.И. Черницын
Поиск первичного очага при метастатическом
поражении лимфоузлов шеи

**Psychology, clinical psychology, neurology,
psychiatry, narcology**

56 R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, M.M. Lapkin,
N.A. Kulikova
The specificity of function of afferent and associative
cortico-subcortical mechanisms in groups of
healthy people and patients with epilepsy with
different effectiveness of purposeful activity

67 Y.E. Razvodovsky, V.Y. Smirnov, P.B. Zotov
Forecasting of fatal alcohol poisonings rate in
Russia

78 O.Y. Somkina, A.V. Merinov, M.A. Bačkova
Key characteristics of women and men suffering
from alcohol dependence in the context of
auto-aggressive behaviour

84

Obstetrics and gynecology

88 A.A. Lorey, I.M. Mirov, I.N. Devyatova
Features of flow of pregnancy and labor in young
women

96 M. Ayari, V.G. Demikhov, I.M. Mirov,
E.N. Zinovyeva, O.N. Zhourina, E.V. Demikhova
The role of hepcidin in the main iron-deficiency
syndromes in pregnancy

Surgery

104 M.K. Gulov, E.L. Kalmykov, S.M. Zardakov,
D.K. Muhabbatov, O.N. Sadriyev
Liver hydatid disease: role of computer tomography
and morphological changes of liver

112 P.V. Vnukov, Yu.M. Sheptunov
Using the aponeurotic hypotensive suture in
surgical treatment of patients with median
postoperative ventral hernias

**Clinical and experimental
oncology**

119 E.P. Kulikov, T.V. Zaharkina, E.L. Sashina,
O.V. Manukovskya, A.N. Redkin, N.I. Chevardov,
K.I. Chernicyn
Search for primary tumor in metastatic lymph
nodes of the neck

Стоматология

Г.В. Степанов, Л.Г. Ульянова
Повышение эффективности лечения пациентов
с мезиальной окклюзией при помощи новой
оттисковой ложки

Dentistry

126 G.V. Stepanov, L.G. Ulyanova
Improving the efficiency of treatment of patients
with mesial occlusion with a new impression tray

Фармацевтические науки

У.Н. Буханова, О.Г. Потанина
Морфолого- и анатомо-диагностические
признаки измельченного сбора для лечения
заболеваний верхних дыхательных путей

Pharmaceutical sciences

131 O.G. Potanina, U.N. Buchanova
Morphologo- and anatomy-diagnostic features of the
crushed combination plant medicinal product for
the treatment of upper respiratory diseases

ОБЗОРЫ

А.Н. Белова, М.Н. Кудыкин, Г.Е. Шейко
Диабетическая периферическая нейропатия:
эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика,
лечение

REVIEWS

139 A.N. Belova, M.N. Kudykin, G.E. Sheiko
Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology,
pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment

А.С. Радченко, В.В. Давыдов, А.Н. Калинин
Многолетняя циклическая аэробная тренировка
сохраняет здоровье мозга человека в пожилом
возрасте (краткий обзор иностранной литера-
туры)

152 A.S. Radchenko, B.B. Davydov, A.N. Kalinichenko
Long-term cyclic aerobic training preserves the
brain's health in elderly persons (brief review)

М. Бен Салха, Н.Б. Репина
Клиническая диагностика недифференцированной
дисплазии соединительной ткани

164 M. Ben Salha, N.B. Repina
Clinical diagnostics of undifferentiated connective
tissue dysplasia

ЮБИЛЕЙ

В.А. Кирюшин, Н.А. Козеевская, В.Н. Сметанин
Шура-Бура Борис Лукич: к 110-летию со дня
рождения

ANNIVERSARY

173 V.A. Kiryushin, N.A. Kozeevskaya, V.N. Smetanin
Shura-Bura Boris Lukich: by the 110-anniversary

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 61:178.1

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ СКЛОННОСТИ ЧЕЛОВЕКА
К ПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЯ**

*А.Б. Мулик¹, С.В. Булатецкий², И.В. Улесикова¹,
И.Г. Мулик³, Е.В. Назарова¹, Ю.А. Шатыр¹*

Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100,
400062, г. Волгоград, Российская Федерация (1)

Московский университет Министерства внутренних дел
Российской Федерации имени В.Я. Кикотя (Рязанский филиал), ул. 1-ая Красная, д. 18,
390043, г. Рязань, Российская Федерация (2)

Волгоградский государственный аграрный университет, просп. Университетский, 26,
400002, г. Волгоград, Российская Федерация (3)

Проблема потребления алкоголя является одной из главных причин депопуляции в Российской Федерации. Особую озабоченность вызывает алкоголизация подростков и молодежи. Обосновывается актуальность сочетанного воздействия факторов биологического и социального характера на риск потребления психоактивных веществ в молодежной среде. Цель: разработать комплексный системный подход к прогнозированию риска алкоголизации человека, объединяющий оценку функциональных, психологических и социальных факторов формирования востребованности психоактивных веществ. В качестве объекта исследования было задействовано 89 человек обоего пола, 18-23 летнего возраста, учащиеся Волгоградского государственного университета. Работа выполнялась в соответствии со статьями 5, 6 и 7 «Всеобщей декларации по биоэтике и правах человека» с оформлением информированного согласия. В результате комплекса предпринятых исследований определен ряд принципиальных позиций способных обеспечить прогнозирование риска алкоголизации человека. При этом, обоснована повышенная склонность к потреблению алкоголя у лиц, обладающих высоким уровнем общей неспецифической реактивности организма. Выявлено чрезвычайно значимое влияние негативных ощущений от первой пробы алкоголя на блокирование мотиваций алкоголизации человека. В то же время, позитивные ощущения во время первой пробы алкоголя существенно увеличивают риск алкоголизации. Определено, что подавляющее число респондентов (95%) не потребляющих алкоголь, воспитывались в семьях непьющих родителей. Напротив, респонденты – потребители алкоголя, в 62% случаев воспитывались в семьях с алкогольными традициями. Таким образом, выявлена зависимость факта потребления алкоголя от сочетания показателей уровня общей неспецифической реактивности организма, психосоматического состояния человека в результате первой пробы алкоголя и отношения членов родительской семьи к потреблению алкоголя. На основании полученных данных разработан способ прогнозирования риска потребления алкоголя, обеспечивающий комплексный учёт функциональных, психологических и социальных факторов формирования востребованности психоактивных

ных веществ, возможность качественной типологизации и дифференциации степени риска алкоголизации, а также алгоритмизацию процесса тестирования.

Ключевые слова: девиантное поведение, алкоголизация, факторы риска алкоголизации, прогнозирование риска алкоголизации, уровень общей неспецифической реактивности организма.

OPTIMIZATION OF EVALUATION HUMAN TENDECY FOR ALCOHOL CONSUMPTION

*A.B. Mulik¹, S.V. Bulatetsky², I.V. Ulesikova¹, I.G. Mulik³,
E.V. Nazarova¹, Y.A. Shatyr¹*

Volgograd State University, University Avenue, 100, 400062, Volgograd, Russian Federation (1)

Moscow University of the Ministry of Internal Affairs

of the Russian Federation named V.Y. Kikot (Ryazan branch), street 1st Red House 18,
390043, Ryazan, Russian Federation (2)

Volgograd State Agrarian University, University Avenue, 26,
400002, Volgograd, Russian Federation (3)

The problem of alcohol consumption is one of the major causes of depopulation in the Russian Federation. The particular concern is the alcoholism of teenagers and young adults. Substantiates the relevance of complex factors influence the biological and social risks of substance use among youth. Objective: To develop an integrated system approach predicting human risk of alcohol abuse, combining the functional assessment, psychological and social factors in the formation of demand for psychoactive substances. As the object of the study 89 people of both sexes were involved, 18-23 years of age, students of Volgograd State University. The work was performed in accordance with Articles 5, 6 and 7 "on Bioethics and Human Rights, the Universal Declaration" with registration of informed consent. As a result of complex investigations undertaken identified a number of positions of principle capable of predicting the risk of alcohol abuse human. At the same time, it justified the increased susceptibility to alcohol consumption in individuals with a high level of general non-specific reactivity (UONRO). It revealed highly significant effect of negative feelings from the first samples of alcohol to block alcohol abuse human motivations. At the same time, positive feelings of alcohol during the first trial, significantly increase the risk of alcoholism. It was determined that the vast majority of respondents (95%) did not consume alcohol, brought up in the families of non-drinking parents. In contrast, respondents – consumers of alcohol, in 62% of cases vopityvalis in alcoholic families traditions. Thus, the facts revealed dependence on the combination of alcohol consumption UONRO indicators of psychosomatic condition of the person as a result of the first sample of alcohol and attitudes of members of the parental family to consume alcohol. Based on these data provided a method for predicting the risk of alcohol consumption, which provides a comprehensive account of the functional, psychological and social factors in the formation of demand for psychoactive substances, the possibility of a qualitative typology and differentiation degree of risk of alcohol abuse and algorithmization testing process.

Keywords: deviant behavior, alcoholism, alcohol abuse risk factors, prediction of risk of alcohol abuse, the level of general non-specific reactivity of an organism.

Проблема потребления алкоголя является одной из главных причин депопуляции в РФ. Особую озабоченность вызывает алкоголизация подростков и молодежи [1, 2]. В качестве основных факторов риска потребления алкоголя в подростковом возрасте традиционно выделяются позиции социального характера, связанные со статусом родительской семьи, спецификой досуга, уровнем образования человека, его социальным окружением [3, 4, 5]. Отмечается негативное влияние социальной депривации на развитие склонности к алкоголизации [6]. Отдельными исследованиями обосновывается генетическая детерминированность востребованности алкоголя [7]. Выявлены устойчивые ассоциации полиморфизмов генов нейромедиаторной системы и этанол-метаболизирующих ферментов, формирующие риск алкоголизации экспериментальных животных и человека [8]. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о значимом влиянии психологических качеств на алкоголизацию человека. Так, в работе А.Е. Личко и В.С. Битенского [9] обоснована зависимость риска алкоголизации от акцентуаций характера, в частности, от выраженности неустойчивости, гипертимности, демонстративности, шизоидности и циклотимичности. Определено положительное влияние тревожности [10], импульсивности [11], экстраверсии и эмоциональной неустойчивости [12] на интенсивность потребления алкоголя. Выявлена прямая связь раздражительности и агрессивности с алкоголизацией человека [13]. В отношении алкоголизации подростков обосновывается особая актуальность комплексного воздействия факторов биологического и социального риска востребованности психоактивных веществ [4].

Изложенная информация позволяет выделить ряд позиций, способных обеспечить прогнозирование риска алкоголизации человека в подростковом возрасте. Во-первых, представляется необходимым принять во внимание такое явление, как индивидуальная непереносимость алко-

ля и определить возможные варианты выраженности вегетативного, функционального и психологического дискомфорта и его возможное влияние на блокирование мотивации потребления алкоголя человеком. Во-вторых, предлагается четкий набор психологических показателей риска алкоголизации человека: тревожность, импульсивность, раздражительность, агрессивность, гипертимность, демонстративность, циклотимность, экстраверсия и эмоциональная неустойчивость. В-третьих, одним из основных рисков социального характера является отношение родителей к потреблению алкоголя.

В результате ранее выполненных собственных исследований выявлена интегративность психологических, психофизиологических и функциональных характеристик человека, проявляемая в индивидуальном уровне общей неспецифической реактивности организма (УОНРО) [14]. Обоснована генетическая детерминированность УОНРО, обуславливающая устойчивость специфических сочетаний фенотипических признаков человека [15]. Оценка УОНРО производится посредством приборного выявления порога тепловой чувствительности (ПТЧ) организма, отличается экспрессивностью (менее одной минуты) и простотой выполнения [16, 17]. Определены системные связи УОНРО с типологическими особенностями высшей нервной деятельности, акцентуациями темперамента и характера, импульсивностью, некоторыми формами девиантного поведения [14, 18, 19]. Совокупность представленных данных определяет целесообразность использования УОНРО в качестве критерия риска алкоголизации человека.

Цель: разработать комплексный системный подход к прогнозированию риска алкоголизации человека, объединяющий оценку функциональных, психологических и социальных факторов формирования востребованности психоактивных веществ.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования было задействовано 89 человек обоего пола,

18-23 летнего возраста, учащихся Волгоградского государственного университета. Работа выполнялась в соответствии со статьями 5, 6 и 7 «Всеобщей декларации по биоэтике и правах человека» с оформлением информированного согласия.

Группы наблюдения формировались внутри 5 академических групп, по результатам анкетирования, выявившего три варианта фактического опыта потребления алкоголя. Первый вариант (I группа) – потребители алкоголя – 38 человек; второй вариант (II группа) – имеющие опыт разовых проб, но не потребляющие алкоголь – 45 человек; третий вариант (III группа) – не имеющие опыта пробы алкоголя – 6 человек. Посредством применения лабораторного алгезиметра «Ugo Basile» (Италия) у всех испытуемых был выявлен индивидуальный ПТЧ. Оценка ПТЧ осуществлялась путем автоматического измерения времени наступления рефлекторного устранения кисти от светового луча, оказывающего стабильное температурное воздействие пороговой силы [16]. Порог чувствительности измеряли в секундах в момент устранения кисти от раздражающего воздействия. Дифференцированное определение УОНРО выполнялось с учетом следующих границ ПТЧ: высокий УОНРО – 0,5-15,4 с, средний УОНРО – 15,5-30,4 с, низкий УОНРО – 30,5-45,5 с. Акцентуации характера и темперамента, импульсивность, нервно-психическую реактивность, экстраверсию и нейротизм оценивали посредством общепринятых методов психологического тестирования [20]. С помощью анкетирования у испытуемых определялись условия первой пробы алкоголя: в одиночестве; с родителями или родственниками; со сверстниками; со старшими товарищами. Ретроспективно выявлялись субъективные ощущения респондентов после первой пробы алкоголя: эйфория, удовольствие, активность, возбуждение, расслабленность, тревога, агрессия, апатия, плаксивость, безразличие, наличие психосоматических и вегетативных реакций. Характеризовался семейный

статус наблюдаемых и их условия проживания: с родителями; с родственниками; самостоятельно; с супругом; с сожителем; с товарищами. Определялся «алкогольный статус» родителей и близких родственников респондентов, а также отношение родителей к потреблению алкоголя их детьми. Анализировалась специфика проведения свободного времени испытуемых: спорт; компьютерные игры; музыка; театр; живопись; кино; клубы; бары; кафе; азартные игры; интернет; социальные сети; компьютерные технологии; фотография; рукоделие; танцы; в одиночестве; в кругу семьи; с товарищами.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программах Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., USA), MS Excel 2007 (12.0.6611.1000) (Microsoft). Статистическая значимость различий между средними арифметическими величинами исследуемых показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования были соотнесены значимые с точки зрения риска алкоголизации показатели психотипа с УОНРО человека. Особенности выраженности акцентуаций темперамента и характера, а также проявления импульсивности, нервно-психической реактивности, экстраверсии и нейротизма у лиц с высоким, средним и низким УОНРО представлены на рисунках 1 и 2.

Статистический анализ полученных результатов выявил наличие значимых различий по показателям нервно-психической реактивности, экстраверсии и нейротизма между группами с высоким и низким УОНРО ($p < 0,05$).

Представленные данные свидетельствуют о наличии выраженной концентрации гипертимности, демонстративности, циклотимности, тревожности, импульсивности, нервно-психической реактивности, экстраверсии и нейротизма в группе лиц с высоким УОНРО, что обосновывает возможность его использования в качестве прогностического критерия

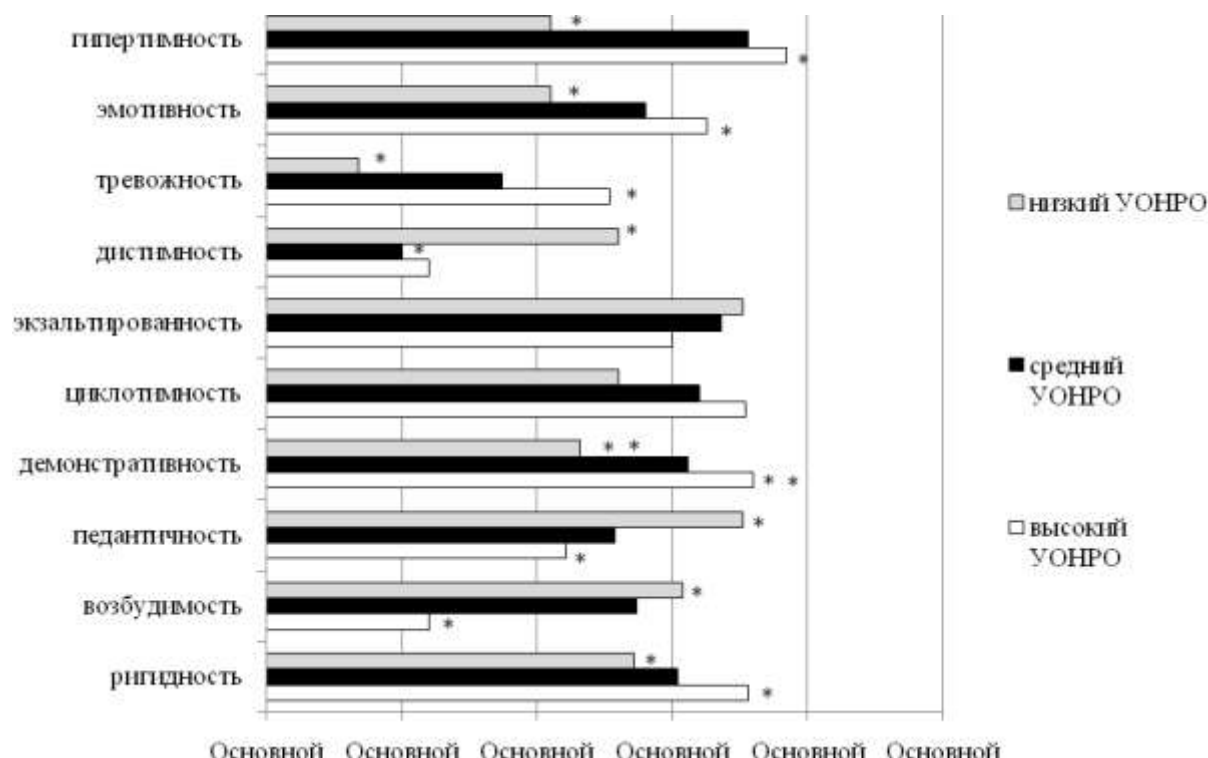


Рис. 1. Проявления акцентуаций характера у индивидов с высоким, средним и низким УОПО

Примечание:

* статистически значимые различия между группами наблюдения при $p < 0.05$;

** статистически значимые различия между группами наблюдения при $p < 0.01$.

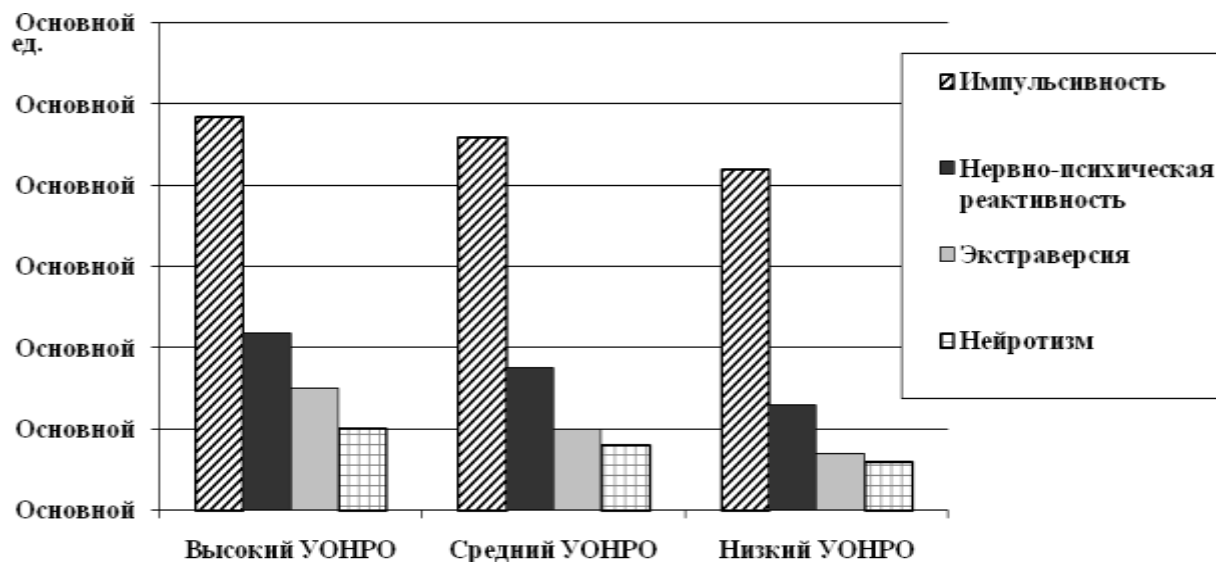


Рис. 2. Импульсивность, нервно-психическая реактивность, экстраверсия, нейротизм у лиц с различным УОПО

риска алкоголизации. Дополнительное распределение респондентов, постоянно потребляющих алкоголь, по группам УОНРО, выявило, что 65% из них характеризуются высоким, 33% – средним и 2% – низким УОНРО. Полученный результат подтверждает повышенную склонность к алкоголизации лиц, обладающих высоким УОНРО.

На втором этапе исследования, в результате ретроспективной самооценки психоэмоционального и функционального состояния испытуемых после первой пробы алкоголя, были определены существенные различия между группой учащихся, регулярно потребляющих алкоголь и пробовавших, но в дальнейшем отказавшихся от потребления алкоголя (рис. 3).

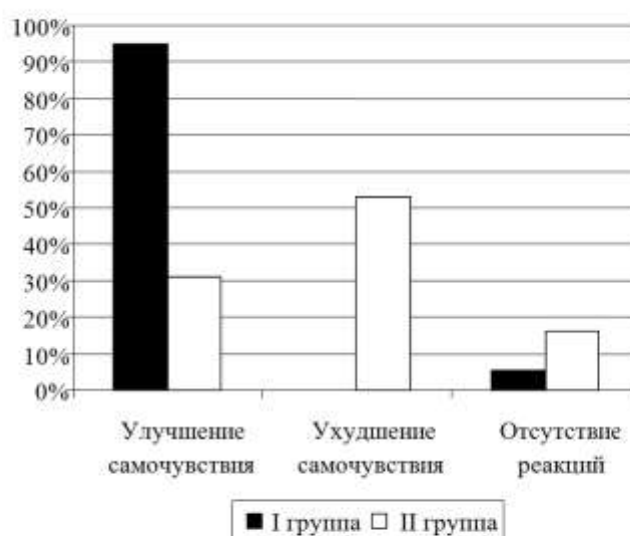


Рис. 3. Сравнительная характеристика самоощущений у студентов I (потребителей) и II (не потребляющих) групп наблюдения после первой пробы алкоголя

Результаты статистической обработки представленных данных свидетельствуют о наличии выраженных различий в самоощущениях, сопровождавших первую пробу алкоголя, между представителями I и II групп наблюдения. Улучшение самочувствия после первой пробы было характерно для абсолютного большинства (95%) лиц постоянно потребляющих алкоголь. При этом, в данной группе испытуемых (потребители) не было зафиксировано ни одного случая ухудшения самочувствия и в 5% случаев отмечалось отсутствие какой-либо реакции на первую пробу алкоголя. В группе лиц, пробовавших, но не потребляющих алкоголь, в 53% случаев фиксировалось ухудшение самочувствия на фоне 31% случаев позитивных ощущений и 16% случаев отсутствия реакции на первую пробу алкоголя.

Представленные данные свидетельствуют о чрезвычайно значимом влиянии негативных ощущений от первой пробы алкоголя на блокирование мотиваций алкоголизации человека. В то же время позитивные ощущения во время первой пробы алкоголя существенно увеличивают риск алкоголизации человека.

На третьем этапе исследования было выявлено и обобщено отношение родителей к потреблению алкоголя. В результате анализа полученной информации произвели распределение респондентов по четырем группам: 1 – учащиеся потребляющие алкоголь в семьях родителей потребителей алкоголя; 2 – учащиеся потребляющие алкоголь в семьях родителей, не потребляющих алкоголь; 3 – учащиеся не потребляющие алкоголь в семьях родителей потребителей алкоголя; 4 – учащиеся

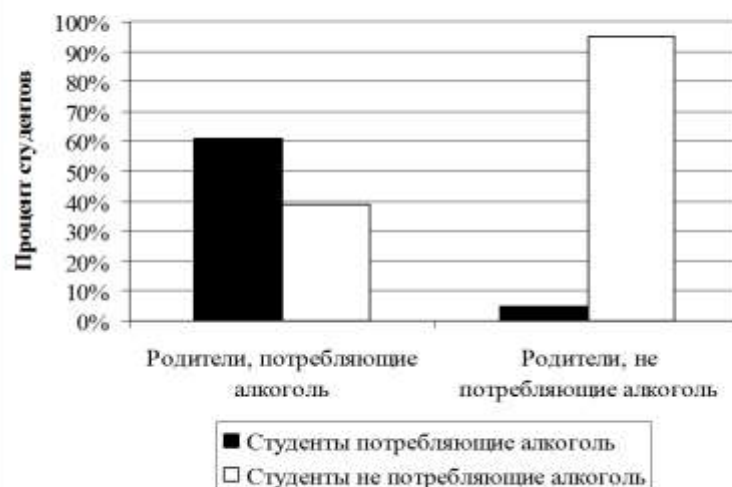


Рис. 4. Распределение групп наблюдения в зависимости от факта потребления-непотребления алкоголя родителями

не потребляющие алкоголь в семьях родителей, не потребляющих алкоголь (рис. 4).

Результаты исследования свидетельствуют, что подавляющее большинство студентов, не потребляющих алкоголь (95%), воспитывалось в семьях непьющих родителей. В то же время, 62% студентов, потребляющих алкоголь воспитывалось в семьях пьющих родителей. Дополнительный анализ результатов анкетирования учащихся в отношении условий первого опыта потребления алкоголя, их семейного статуса и условий проживания, не выявил значимого влияния исследуемых показателей на последующее потребление алкоголя или отказ от него. Анализ самоорганизации свободного времени испытуемых определил, что лица потребляющие алкоголь увлекаются посещением баров, кафе, клубов и вечеринок. Из их числа только 2% респондентов постоянно занимаются спортом. Данная информация подтверждает общеизвестные факты о специфике досуга потребителей алкоголя.

Таким образом, в результате выполненного комплекса исследований выявлена зависимость алкоголизации человека от сочетания показателей УОПРО, его психосоматического состояния в резуль-

тате первой пробы алкоголя и отношения членов родительской семьи к потреблению алкоголя.

Обобщение представленной информации позволило разработать матрицу оценки риска алкоголизации человека (рис. 5).

Предлагаемый способ системной оценки склонности человека к потреблению алкоголя имеет определенные преимущества относительно традиционных методик. Стандартные методы прогнозирования риска алкоголизации характеризуются специфическими особенностями их реализации. Построение выводов о склонности человека к алкогольной зависимости зачастую требует высокотехнологичных лабораторных исследований (выявление генетических или биохимических маркеров риска алкоголизации), экспертного анализа патохарактерологических свойств личности, приборного тестирования и последующего анализа биоэлектрической активности мозга, детального изучения семейного анамнеза. Данные методические приемы, вне всякого сомнения, обладают определенной прогностической значимостью, но, как правило, отличаются трудоемкостью выпол-

УОПРО	Личный опыт первой пробы алкоголя	Отношение родительской семьи	
		положительное	отрицательное
Высокий	позитивный	■	■
	отсутствие опыта	■	■
	негативный	■	■
Средний	позитивный	■	■
	отсутствие опыта	■	■
	негативный	■	■
Низкий	позитивный	■	■
	отсутствие опыта	■	■
	негативный	■	■

■ - выраженный риск;
 ■ - вероятный риск;
 □ - отсутствие риска

Рис. 5. Рабочая матрица оценки риска алкоголизации человека

нения, требуют наличия дорогостоящей лабораторной базы и участия высококвалифицированных узкопрофильных специалистов. Кроме этого, их раздельное использование не позволяет учитывать всего возможного комплекса эндогенных и экзогенных факторов риска алкоголизации человека.

Применение предложенного способа прогнозирования риска потребления алкоголя обеспечивает комплексный учёт функциональных, психологических и социальных факторов формирования востребованности психоактивных веществ, возможность качественной типологизации и дифференциации степени риска алкоголизации, а также алгоритмизацию процесса тестирования.

Выводы

1. Обоснована целесообразность ис-

пользования уровня общей неспецифической реактивности организма в качестве интегрального критерия риска алкоголизации человека.

2. Доказано выраженное влияние негативных психоэмоциональных ощущений от первой пробы алкоголя на блокирование мотиваций алкоголизации человека.

3. Выявлено, что отсутствие алкогольных традиций в родительской семье в значительной степени предотвращает риск алкоголизации детей.

4. Разработан способ прогнозирования риска алкоголизации человека, обеспечивающий комплексный учёт функциональных, психологических и социальных факторов формирования мотивации потребления алкоголя.

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнена при финансовой поддержке РГНФ и Администрации Волгоградской области в рамках реализации научного проекта № 15-16-34013 «Индивидуализация медико-психолого-социального здоровьесберегающего сопровождения человека на основных этапах воспитания, образования и профессионального самоопределения».

Литература

1. Анохина И.П., Москаленко В.Д. Алкоголизм в зеркале генетической науки (симпозиум «алкоголизм и наследственность») // Вестник Российской Академии наук. 1987. № 1. С. 103-108.
2. Алехин А.Н., Локтева А.В. Клинико-психологические аспекты алкоголиза-

- ции подростков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2011. №12. С. 11-15.
3. Sanchez R.S., Stephens D.N., Duka D.T. Heightened Impulsivity: Associated with Family History of Alcohol Misuse, and a Consequence of Alcohol Intake // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016. Volume 30, Issue 4. P. 450-461.
 4. Каширская Е.И. Механизмы и факторы риска формирования наркотической и алкогольной зависимости у детей и подростков // *Наркология*. 2010. Том 9, вып. 2. С. 75-80.
 5. Лукашук А.В., Меринов А.В. Клинико-суицидологическая и экспериментально-психологическая характеристики молодых людей, воспитанных в «алкогольных» семьях // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2014. № 4. С. 82-87.
 6. Butler T.R., Karkhanis A.N., Jones S.R., Weiner J.L. Adolescent Social Isolation as a Model of Heightened Vulnerability to Comorbid Alcoholism and Anxiety Disorders // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016. Volume 40, Issue 6. P. 1202-1214.
 7. Oroszi G., Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms // *Pharmacogenomics*. 2004. Volume 5, №8. P. 1037-1048.
 8. Матвеева Н.П., Хоютанова Н.В. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к алкоголизму // *Якутский Медицинский журнал*. 2001. № 2. С. 521-532.
 9. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология: руководство для врачей. Л.: Медицина, 1991. 304 с.
 10. Buckner J.D., Terlecki M.A. Social anxiety and alcohol-related impairment: The mediational impact of solitary drinking // *Addictive Behaviors*. 2016. Volume 58. P. 7-11.
 11. Leamy T.E., Connor J.P., Voisey J., Young R.M., Gullo M.J. Alcohol misuse in emerging adulthood: Association of dopamine and serotonin receptor genes with impulsivity-related cognition // *Addictive Behaviors*. 2016. Volume 63. P. 29-36.
 12. Маясова Т.В., Шеромова Н.Н. Личностные особенности мужчин и женщин с алкогольной зависимостью // *Современные научные исследования и инновации*. 2015. № 4. Available at: <http://web.snauka.ru/issues/2015/04/52139> (Accessed 25 May 2016).
 13. Laqua C., Soyka M. Association between aggressive and impulsive personality traits and clinical parameters of alcoholism // *Nervenheilkunde*. 2016. Volume 35, Issue 6. P. 409-417.
 14. Мулик А.Б., Постнова М.В., Мулик Ю.А. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека: монография. Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2009. 224 с.
 15. Shatyr Y.A., Bondarev A.M., Novochadov V.V., Mulik A.B. Virtual screening SNP-polymorphisms of genes determining the high level of general non-specific reactivity of organism // *European Journal of Molecular Biotechnology*. 2015. Volume 9, Issue 3. P. 174-184.
 16. Мулик А.Б. Универсальный метод оценки уровня общей неспецифической реактивности организма человека и традиционных видов лабораторных животных // *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Серия 11. Естеств. науки*. 2012. № 2(4). С. 11-15.
 17. Мулик А.Б., Шатыр Ю.А., Постнова М.В. Биометрическая характеристика болевой чувствительности организма // *Сенсорные системы*. 2013. Том 27, № 1. С. 60-67.
 18. Мулик А.Б., Постнова М.В., Мулик Ю.А., Новочадов В.В. Разработка и определение эффективности метода качественной и количественной оценки потребностей человека // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2010. № 4. С. 52-61.
 19. Шатыр Ю.А., Бондарев А.М., Назаров Н.О., Мулик А.Б. Анализ отдельных аспектов фенотипической и генотипической детерминированности импульсивного поведения человека.

- Биомедицинский журнал. 2015. Т. 16. С. 1049-1061. Электрон. дан. Режим доступа: www.medline.ru
20. Деларю В.В., Тамбиева Ф.А. Методики изучения личности (учеб. пособие для студентов и аспирантов). Кисловодск. Изд-во Карачаево-Черкесского филиала Ростовского Государственного Университета, 1998. 114 с.
- References**
1. Anokhina IP, Moskalenko VD. Alkogolizm v zerkale geneticheskoi nauki (Simpozium «alkogolizm i nasledstvennost») [Alcoholism in the mirror of genetic science (Symposium "alcohol and heredity")]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii nauk [Bulletin of the Russian Academy of Sciences]*. 1987; 1: 103-108. (in Russian)
 2. Alekhin AN, Lokteva AV. Kliniko-psikhologicheskie aspekty alkogolizatsii podrostkov [Clinical and psychological aspects of alcohol abuse teen]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta [Scientific notes of the name P.F. Lesgafta University]*. 2011; 12: 11-15. (in Russian)
 3. Sanchez RS, Stephens DN, Duka DT. Heightened Impulsivity Associated with Family History of Alcohol Misuse and a Consequence of Alcohol Intake. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 2016; 30(4): 450-461. doi: 10.1111/acer.13184
 4. Kashirskaia EI. Mekhanizmy i faktory riska formirovaniia narkoticheskoi i alkogolnoi zavisimosti u detei i podrostkov [Mechanisms and risk factors of drug and alcohol abuse among children and adolescents]. *Zhurnal Narkologiiia [Journal of Drug Addiction]*. 2010; 9(2): 75-80. (in Russian)
 5. Lukashuk AV, Merinov AV. Kliniko-suitsidologicheskaya i eksperimentalno-psikhologicheskaya kharakteristiki molodykh lyudey, vospitannykh v «alkogolnykh» semyakh]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 4: 82-87. (in Russian)
 6. Butler TR, Karkhanis AN, Jones SR, Weiner JL. Adolescent Social Isolation as a Model of Heightened Vulnerability to Comorbid Alcoholism and Anxiety Disorders. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 2016; 40(6): 1202-1214. doi:10.1111/acer.13075
 7. Oroszi G, Goldman D. Alcoholism genes and mechanisms. *Pharmacogenomics*. 2004; 5 (8): 1037-1048.
 8. Matveeva NP, Khoiutanova NV. Molekuliarno-geneticheskoe issledovanie nasledstvennoi predraspolozhennosti k alkogolizmu [Molecular genetic testing of hereditary predisposition to alcoholism] *IAkutskii Meditsinskii zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2001; 2: 521-532. (in Russian)
 9. Lichko AE, Bitenskii V S. *Podrostkovaia narkologiiia: rukovodstvo dlia vrachei [Teenage Drug Addiction: Guide for Physicians]*. L: Medicine; 1991. 304 p. (in Russian)
 10. Buckner JD, Terlecki MA. Social anxiety and alcohol-related impairment: The mediational impact of solitary drinking. *Addictive Behaviors*. 2016; 58: 7-11. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.02.006
 11. Leamy T E, Connor JP, Voisey J, Young RM, Gullo MJ. Alcohol misuse in emerging adulthood Association of dopamine and serotonin receptor genes with impulsivity-related cognition. *Addictive Behaviors*. 2016; 63: 29-36. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.05.008
 12. Maiasova TV, Sheromova NN. Lichnostnye osobennosti muzhchin i zhenshchin s alkogolnoi zavisimosti [Personality characteristics of men and women with alcohol dependence]. *Sovremennye nauchnye issledovaniia i innovatsii [Modern scientific research and innovation]*. 2015; 4. Available at: <http://web.snauka.ru/issues/2015/04/52139> (Accessed 25 May 2016). (in Russian)
 13. Laqua C, Soyka M. Association between aggressive and impulsive personality traits and clinical parameters of alcoholism. *Nervenheilkunde*. 2016; 35(6): 409-417.

14. Mulik AB, Postnova MV, Mulik YA. *Uroven obshchei nespetsificheskoi reaktivnosti organizma cheloveka: monografiia* [The total level of non-specific reactivity of the human body: a monograph]. Volgograd: Volgogradskoe nauchnoe izdatelstvo [Volgograd scientific publishing]; 2009. 224 p. (in Russian)
15. Shatyr YA, Bondarev AM, Novochadov VV, Mulik AB. Virtual screening SNP-polymorphisms of genes determining the high level of general non-specific reactivity of organism. *European Journal of Molecular Biotechnology*. 2015; 9(3): P. 174-184. (in Russian)
16. Mulik AB. Universalnyi metod otsenki urovnia obshchei nespetsificheskoi reaktivnosti organizma cheloveka i traditsionnykh vidov laboratornykh zhivotnykh [Universal method of estimation of the overall level of non-specific reactivity of the human body and traditional types of laboratory animals]. *Vestn. Volgogr. Gos. un-ta. Seriya 11. Estestvnauki* [Vestn. Volgogr. state. Univ. 11. A series of nature. science]. 2012; 2 (4): 11-15. (in Russian)
17. Mulik AB, Shatyr YA, Postnova MV. Biometricheskaya kharakteristika bolevoi chuvstvitelnosti organizma [Biometrics pain sensitivity of the organism]. *Sensory systems* [Sensory Systems]. 2013; 27(1): 60-67. (in Russian)
18. Mulik AB, Postnova MV, Mulik YA, Novochadov VV. Razrabotka i opredelenie effektivnosti metoda kachestvennoi i kolichestvennoi otsenki potrebnosti cheloveka [Development and determine the effectiveness of the method of qualitative and quantitative assessment of human needs]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2010; 4: 52-61. (in Russian)
19. Shatyr YA, Bondarev AM, Nazarov NO, Mulik AB. Analiz otdelnykh aspektov fenotipicheskoi i genotipicheskoi determinirovannosti impulsivnogo povedeniia cheloveka [The analysis of certain aspects of the phenotypic and genotypic determinacy impulsive behavior person]. *Biomeditsinskij zhurnal* [Biomedical journal]. 2015; 16: P. 1049-1061. URL: www.medline.ru. (in Russian)
20. Delariu VV, Tambieva FA. *Metodiki izucheniia lichnosti ucheb posobie dlia studentov i aspirantov* [Methodology study of personality (Manual for undergraduate and graduate students)]. Kislovodsk: Izdvo Karachaevo-Cherkesskogo filiala Rostovskogo Gosudarstvennogo Universiteta; 1998. 114 p. (in Russian)

Мулик А.Б. – д.б.н., профессор, руководитель научно-образовательного центра физиологии гомеостаза ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет».

E-mail: mulikab@mail.ru, mulik@volsu.ru

Булатецкий С.В. – д.м.н., профессор кафедры уголовного процесса и криминалистики ФГКОУ ВО «Московский университет Министерства внутренних дел Российской Федерации имени В.Я. Кикотя» (Рязанский филиал).

E-mail: dr_bsv@mail.ru

Улесикова И.В. – лаборант лаборатории психофизиологии ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет».

E-mail: ulesikovairina@mail.ru

Мулик И.Г. – старший преподаватель кафедры педагогики и методики профессионального обучения ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный аграрный университет».

E-mail: mulikig@mail.ru

Назарова Е. В. – аспирант ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет».

E-mail: igolochka@inbox.ru

Шатыр Ю.А. – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет».

E-mail: yuliashatyr@gmail.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 613.71(571.51)

**ФОРМИРОВАНИЕ ТЕХНОГЕННЫХ НАГРУЗОК И ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ
АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ
ПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫХ СИЛ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ**

С.В. Куркатов¹, А.П. Михайлуц², О.Ю. Иванова¹

Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, 1
660022, г. Красноярск, Российская Федерация (1)

Кемеровский государственный медицинский университет,
ул. Ворошилова, 22а, 650029, г. Кемерово, Российская Федерация (2)

В статье приводятся результаты изучения уровня техногенных нагрузок на атмосферный воздух и характера их связи с индексом загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА) в промышленных городах Красноярского края. Приведены результаты анализа планировочных решений промышленных городов Красноярского края, имеющих отношение к формированию загрязнений атмосферного воздуха и влияние метеорологических условий на качество атмосферного воздуха. Установлено, что наибольшие уровни техногенной нагрузки на атмосферный воздух отмечаются в городах Норильске, Красноярске, Ачинске и Назарово. На одной пятой городских территорий Красноярского края реализованы нерациональные планировочные решения, способствующие в метеоусловиях Красноярского края формированию уровней загрязнения атмосферного воздуха выше ПДК.

Ключевые слова: атмосферный воздух, антропогенное загрязнение, планировочные решения, индустриальные центры.

**THE FORMATION OF TECHNOGENIC LOADS AND CHEMICAL POLLUTION
OF ATMOSPHERIC AIR IN MODERN CONDITIONS OF DEVELOPMENT
OF PRODUCTIVE FORCES IN KRASNOYARSK REGION**

S.V. Kurkatov¹, A.P. Mihailuts², O.Y. Ivanova¹

Krasnoyarsk state medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
Partizan Zheleznayak str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation (1)

Kemerovo state medical University, Voroshilova str., 22A,
650029, Kemerovo, Russian Federation (2)

The article presents the results of studying the level of anthropogenic loads on the atmosphere and the nature of their relationship with the index of air pollution (API) in the industrial cities of Krasnoyarsk Krai. Presents the results of the analysis of planning decisions of industrial cities of Krasnoyarsk Krai pertaining to the formation of air pollution and the influence of meteorological conditions on air quality. Found that the greatest levels

of anthropogenic load on atmospheric air are observed in the cities of Norilsk, Krasnoyarsk, Achinsk and Nazarovo. On one-fifth of urban areas of Krasnoyarsk Krai implemented irrational planning decisions that contribute to the conditions of Krasnoyarsk region defining the levels of air pollution above levels of concern.

Keywords: *atmospheric air, anthropo-technogenic pollution, planning decisions, industrial centers.*

В настоящее время антропогенное загрязнение атмосферного воздуха урбанизированных территорий является одной из наиболее значимых гигиенических проблем в Российской Федерации [1, 2]. Формирование крупных промышленно-индустриальных центров приводит к существенному увеличению уровня антропогенной нагрузки на окружающую среду и здоровье населения [3]. При этом существенное влияние на формирование уровней загрязнения атмосферного воздуха городских агломераций оказывает повторяемость отдельных неблагоприятных метеорологических условий и конкретные планировочные решения урбанизированной территории [4, 5, 6].

Таким образом, изучение особенностей формирования техногенных нагрузок и химического загрязнения атмосферного воздуха в современных условиях развития крупного индустриального центра является актуальной гигиенической задачей.

Цель исследования: изучить влияние планировочных решений на формирование качества атмосферного воздуха урбанизированных территорий в условиях климато-метеорологических особенностей Красноярского края.

Материалы и методы

Изучение мощности выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха в городах – промышленных центрах Красноярского края проводилось по данным отчетных форм 2ТП-Воздух и результатам инвентаризации выбросов промышленных предприятий. Рассчитывались объемы воздуха, необходимые для разбавления мощности выбросов до ПДК. Методом регрессионного анализа проведено изуче-

ние связи индекса загрязнения атмосферного воздуха и показателей антропогенной нагрузки на атмосферный воздух. Проведено изучения качества атмосферного воздуха на селитебных территориях, расположенных с наветренной и подветренной стороны относительно источников загрязнения атмосферного воздуха по данным объективного контроля при различных метеорологических условиях.

Для статистической обработки результатов исследования использовались методы регрессионного, корреляционного анализа, рассчитывались средние показатели и их ошибки. Достоверность различия оценивалась по критерию t и ошибке коэффициента корреляции.

Результаты и их обсуждение

Технико-экономические и социально-экономические решения по размещению и развитию производственных сил в Красноярском крае были ориентированы на чрезмерное сосредоточение в городах промышленных объектов. Как следствие, в промышленных городах края (Красноярск, Норильск, Ачинск, Канск, Минусинск, Лесосибирск, Назарово, Шарыпово и др.) сформировались значительные по мощности выбросы в атмосферу диоксида серы, оксидов азота, углерода монооксида, серной кислоты, фторидов, алюминия оксида, нафталина, пыли и других веществ (табл. 1).

Наибольшая техногенная нагрузка на атмосферный воздух формируется в промышленных городах, где на 1 га площади выбрасывается 4162 кг/год вредных веществ. Выделим особенности формирования антропогенных нагрузок вредными веществами в отдельных индустриальных городах края. Наибольшие мощности выбросов вредных веществ на 1

га городских территорий и объемы воздуха, необходимые для разбавления выбросов до ПДК, отмечаются в городах Норильске, Красноярске, Ачинске и Назарово,

где сосредоточены предприятия цветной металлургии, нефтехимии, черной металлургии и теплоэнергетики (табл. 2).

Таблица 1

**Мощности выбросов основных вредных веществ в атмосферу
в промышленных городах Красноярского края**

Вещество	Мощность выброса, т/год	Города, в которых имеются наибольшие по мощности выбросы в атмосферу
Аммиак	552	Красноярск, Лесосибирск, Канск, Минусинск, Ачинск
Бенз(а)пирен	2,17	Красноярск, Ачинск, Норильск, Назарово
Бензол	138	Красноярск, Железногорск, Ачинск
Диоксид серы	$2158,6 \cdot 10^3$	Ачинск, Красноярск, Минусинск, Норильск, Назарово
Кислота серная	23883	Ачинск, Норильск, Зеленогорск
Оксиды меди	680	Норильск, Минусинск
Нафталин	1137	Красноярск
Никель металлический	697	Норильск, Красноярск
Оксиды азота	70250	Красноярск, Норильск, Ачинск, Канск, Назарово, Минусинск, Лесосибирск
Окислы кальция	1008	Ачинск, Красноярск, Канск
Пыль неорганическая	$145,3 \cdot 10^3$	Ачинск, Красноярск, Норильск, Назарово
Пыль органическая	5186	Красноярск, Лесосибирск, Назарово
Сажа	474	Бородино, Красноярск, Лесосибирск
Гидрофторид	692	Красноярск, Ачинск
Твердые фториды	1016	Красноярск, Ачинск
Монооксид углерода	$130,3 \cdot 10^3$	Красноярск, Норильск, Ачинск, Канск, Назарово, Минусинск
Фенол	13,2	Ачинск, Назарово, Красноярск
Оксид алюминия	665	Красноярск, Ачинск
Хлор	72	Красноярск, Норильск, Бородино
Сероуглерод	115	Красноярск, Норильск
Формальдегид	43,3	Лесосибирск, Красноярск, Назарово, Ачинск

Таблица 2

**Показатели антропогенной нагрузки на атмосферу
в промышленных городах Красноярского края**

Город	Мощность выбросов		Объем воздуха, необходимый для разбавления мощности выбросов до ПДК, тыс. м ³ /с	Объем воздуха, необходимый для разбавления мощности выбросов до ПДК, м ³ /с на 1 га
	всего, тыс. т/год	т/год на 1 км ²		
Ачинск	168,4	1651	17799	1745
Канск	33,8	368	5365	583
Красноярск	423,0	1106	74690	2146
Лесосибирск	32,3	119,3	10256	378
Минусинск	17,5	287	2773	454
Назарово	130,4	1650	8272	1047
Норильск	2112	2315	223208	2480

В промышленных городах Красноярского края установлены прямые сильные связи, описываемые уравнениями линейной регрессии, между величиной интегрального показателя загрязнения атмосферы (ИЗА) с одной стороны, и мощностью выбросов в атмосферу на 1 км² городских территорий, объемом воздуха, необходимого для разбавления мощности выбросов на 1 га территории до ПДК, – с другой стороны (табл. 3). Следовательно, технико-экономические и

социально-экономические решения, при которых в городах Красноярского края были сосредоточены энергоемкие и высокоотходные предприятия цветной и черной металлургии, угольной, теплоэнергетической, нефтехимической и химической промышленности, определили высокие антропогенные нагрузки химическими веществами на атмосферный воздух, обуславливающие в свою очередь увеличение значений его интегральных показателей загрязнения.

Таблица 3

Связи индекса загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА) и показателей антропогенной нагрузки на атмосферный воздух в промышленных городах Красноярского края

Зависимая переменная У	Независимая переменная Х	Уравнение линейной регрессии $y = a_0 + a_1 \cdot x$	Коэффициент корреляции	Р
Индекс загрязнения атмосферы	Мощность выбросов в атмосферу, т/км ² год	$y = 4,57 + 0,0035 \cdot x$	0,73	0,05
	Объем воздуха, необходимый для разбавления мощности выбросов до ПДК м ³ /с на 1 га	$y = 2,6 + 0,00443 \cdot x$	0,94	< 0,05

Гигиеническая оценка планировочных решений в индустриальных городах, принятых и реализованных в природно-климатических условиях Красноярского края показала, что в среднем по краю на 22,4% городских территорий фиксируются концентрации атмосферных поллютантов, превышающие ПДК. При этом в этих городах постоянно проживают от 11,4% до 19,6

% населения края (табл. 4). В природно-климатических условиях Красноярского края нельзя признать рациональными планировочные решения промышленных городов, при которых в течение года от 24,3% до 40,7% селитебных территорий находятся подветренно по отношению к предприятиям – источникам загрязнения атмосферы.

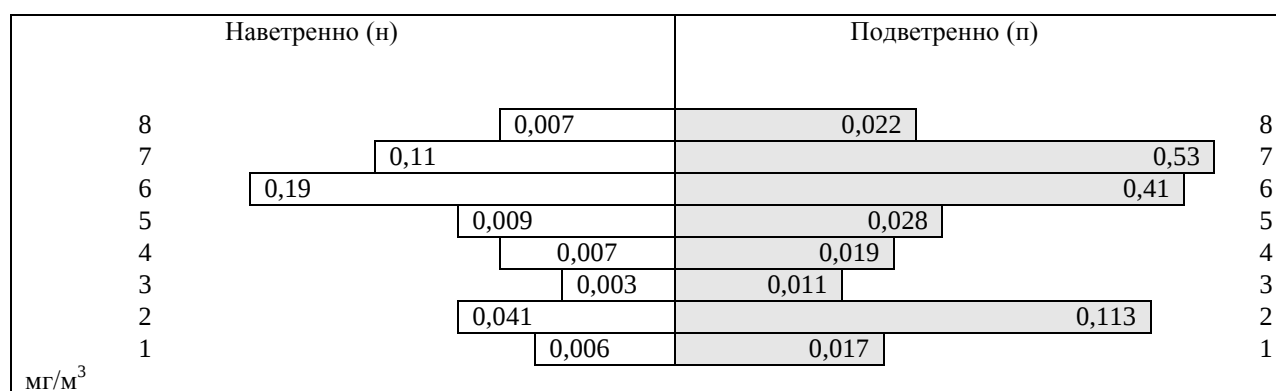
Таблица 4

Характеристика планировочных решений промышленных городов Красноярского края, имеющих отношение к формированию загрязнений атмосферного воздуха

Города	Территории на которых фиксируются атмосферные поллютанты превышающие ПДК		Территории жилой зоны, находящиеся в течение года на подветренной стороне по отношению к источникам загрязнения атмосферы	
	доля от площади города, %	доля проживающих, %	доля от площади города, %	доля проживающих, %
Ачинск	17	11,4	40,7	36,2
Канск	24,5	19,6	32,1	20,8
Красноярск	26,3	15,1	30,7	24,2
Лесосибирск	20,6	19,1	28,8	21,7
Минусинск	19,8	14,8	24,3	16,5
Назарово	24,1	12,7	20,9	18,6
Норильск	20,9	13,1	29,8	28,3
Итого	22,4	14,6	27,4	24,6

На участках жилых зон, расположенных подветренно по отношению к промышленным предприятиям, концентрации в атмосферном воздухе больше чем при наветренном положении: диоксида серы – в 2,8 раза, диоксида азота – в 2,7 раза, гидрофторида – в 3,7 раза, сероуглерода – в 2,7 раза, взвешенных веществ – в 2,1 раза, алюминия – в 4,8 раза, аммиака – в 3,1 раза (рис. 1). Природно-климатические условия определяют самоочищающую способность атмосферного воздуха от загрязнений, режим поступле-

ния ксенобиотиков в почву и возможность использования рациональных планировочных решений по размещению предприятий и жилых зон. В следствие повторение штилей в течении 10-12% времени года и систематических приземных инверсий температуры воздуха в южной и центральных частях Красноярского края самоочищающая способность воздуха промышленных городов оказывается недостаточной и не обеспечивает содержание вредных веществ в пределах гигиенических норм.



Условные обозначения: 1 – диоксид серы, 2 – диоксид азота, 3 – гидрофторид, 4 – сероуглерод, 5 – аммиак, 6 – взвешенные вещества, 7 – алюминий, 8 – формальдегид

Рис. 1. Концентрации вредных веществ в атмосферном воздухе территорий, находящихся на наветренной стороне (н) и подветренно (п) по отношению к источникам выбросов в атмосферу

Так, если при метеорологических условиях, способствующих рассеиванию выбросов, доля проб вредных веществ выше ПДК_{МР} находится в пределах 0,4-8,9%, в том числе выше 5,0 ПДК_{МР} – 0-1,2%, то при неблагоприятных метеорологических условиях для рассеивания выбросов эти показатели находятся в пределах соответственно 1,9-69,3 % и 0,3-8,1% (табл. 5).

Средние концентрации вредных веществ при неблагоприятных для рассеивания выбросов метеорологических условиях увеличиваются в атмосферном воздухе в 2 – 7,5 раз, при этом вероятность обнаружения концентраций выше ПДК_{МР}

в атмосферном воздухе в 1,6 раза больше, чем при метеорологических условиях, способствующих их рассеиванию.

Исследование показало, что антропогенная нагрузка, обусловленная выбросами стационарных источников, в городах Красноярского края существенно превышает аналогичные показатели на урбанизированных территориях Центрального, Южного, Приволжского федеральных округов [7]. Значительная эмиссия загрязняющих веществ предъявляет особые требования к условиям рассеивания и свидетельствует о необходимости существенных объемов воздуха, для разбавления

Таблица 5

Загрязнение атмосферного воздуха при различных метеорологических условиях

Вещество	Неблагоприятные метеорологические условия			Метеорологические условия, способствующие, рассеиванию выбросов		
	% проб >ПДК _{МР}	% проб >5 ПДК _{МР}	$M \pm m$, мг/м ³	% проб >ПДК _{МР}	% проб >5 ПДК _{МР}	$M \pm m$, мг/м ³
Взвешенные вещества	29,5	8,1	0,66±0,07	2,3	0	0,13±0,02
Диоксид азота	14,3	3,7	0,061±0,007	0,6	0	0,016±0,002
Диоксид углерода	0,9	0	1,59±0,11	0	0	0,72±0,08
Аммиак	8,6	1,9	0,023±0,002	0,4	0	0,009±0,001
Диоксид серы	1,9	0,3	0,004±0,0005	0	0	0,002±0,0003
Гидрофторид	16,8	5,1	0,006±0,0005	1,3	0	0,001±0,0002
Сероуглерод	19,2	3,5	0,010±0,001	2,1	0	0,003±0,0005
Формальдегид	26,3	4,8	0,015±0,002	1,8	0	0,002±0,0004
Бенз(а)пирен	59,6	6,2	3,9·10 ⁶ ±0,4·10 ⁶	7,3	0	0,8·10 ⁶ ±0,12·10 ⁶
Бензол	2,4	0,3	0,05±0,006	0	0	0,01±0,002
Алюминий	69,3	5,6	0,78±0,1	8,9	1,2	0,19±0,03

выбросов стационарных источников до ПДК. Выявленные в результате регрессионного анализа линейные зависимости индекса загрязнения атмосферного воздуха от мощности выбросов в атмосферу урбанизированных территорий и объемов воздуха, необходимых для разбавления мощности выбросов до ПДК, подтвержденные и сильными прямыми корреляционными связями свидетельствует об определяющей роли стационарных источников в формировании качества атмосферного воздуха промышленных городов. В этих условиях особое значение приобретают рациональные планировочные решения, способствующие более эффективному рассеиванию выбросов. Однако наши исследования показали, что в среднем на одной пятой городских территорий, в результате нерациональных планировочных решений, создаются условия способствующие формированию более высоких концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе (в 2,1-4,8 раза) отдельными загрязняющими веществами. Ситуация усугубляется климатическими особенностями региона, характеризующимися значительной повторяемостью метеорологических условий, неблагоприятных для рассеивания поллютан-

тов, во время которых регистрируются превышения ПДК_{МР} по отдельным загрязняющим веществам в 1,9-69,3% проб.

Таким образом, в промышленных центрах Красноярского края формируется комплекс условий, способствующий формированию высоких уровней загрязнения атмосферного воздуха, что приводит к существенному увеличению техногенных нагрузок и химического загрязнения атмосферного воздуха, уровня антропогенной нагрузки на окружающую среду и здоровье населения [3].

Выводы

1. Наибольшие уровни техногенной нагрузки на атмосферный воздух отмечаются в городах Норильске, Красноярске, Ачинске и Назарово и обусловлены предприятиями цветной металлургии, нефтехимии, черной металлургии и теплоэнергетики.

2. В промышленных городах Красноярского края установлены прямые сильные связи, между величиной интегрального показателя загрязнения атмосферы (ИЗА) с одной стороны мощностью выбросов в атмосферу и объемом воздуха, необходимого для разбавления выбросов на единицу площади городских территорий до нормативных показателей – с другой стороны.

3. На одной пятой площади городов Красноярского края реализованы планировочные решения, способствующие формированию ненормативных уровней загрязнения атмосферного воздуха селитебных территорий.

4. В южной и центральных частях Красноярского края самоочищающая способность воздуха промышленных городов оказывается недостаточной и не обеспечивает содержание вредных веществ в пределах гигиенических норм.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Качество воздуха в крупнейших городах России за десять лет 1998-2007 гг.: аналитический обзор. СПб.: Министерство природных ресурсов и экологии РФ, 2009. 133 с.
2. Ляпкало А.А., Дементьев А.А., Цурган А.М. Мониторинг качества атмосферного воздуха областного центра // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. № 4. С. 83-89.
3. Бадмаева С.Э., Циммерман В.И. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха городов Красноярского края // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2015. № 2. С. 27-32.
4. Боков В.Н., Воробьев В.Н., Серебрицкий И.А. Уровень загрязнения атмосферного воздуха в мегаполисе и его связь с климатическими изменениями // Ученые записки Российского государственного гидрометеорологического университета. 2015. №39. С.55-65.
5. Ляпкало А.А., Дементьев А.А., Цурган А.М. Влияние направления ветра на качество атмосферного воздуха в историческом центре г. Рязани в теплое время года // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №1. С. 35-42.
6. Прусакова А.В. Климатические особенности и уровни загрязнения атмосферного воздуха на территории Иркутской области // Современные технологии и научно-технический прогресс. 2015. Т. 1, № 1. С. 102-104.
7. Охрана окружающей среды в России. 2014: Статистический сборник. М.: Росстат, 2014. 78 с.

References

1. Ministerstvo prirodnih resursov i jekologii RF [The Ministry of natural resources and ecology of the Russian Federation]. *Kachestvo vozduha v krupnejshih gorodah Rossii za desjat' let 1998-2007 gg.: analiticheskij obzor* [Air quality in major Russian cities for ten years 1998-2007: analytical review]. SPb.; 2009. 133 p. (in Russian)
2. Ljapkalo AA, Dement'ev AA, Curgan AM. Monitoring kachestva atmosfernogo vozduha oblastnogo centra [Monitoring of air quality regional center] *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian medical biological Herald]. 2013; 4: 83-89. (in Russian)
3. Badmaeva SJe, Cimmerman VI. Antropogennoe zagrizaznenie atmosfernogo vozduha gorodov Krasnojarskogo kraja [Anthropogenic pollution of atmospheric air of cities of the Krasnoyarsk territory]. *Vestnik Krasnojarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Vestnik Krasnoyarsk state agrarian University]. 2015; 2: 27-32. (in Russian)
4. Bokov VN, Vorob'ev VN, Serebrickij IA. Uroven' zagrizaznenija atmosfernogo vozduha v megapolise i ego svjaz' s klimaticheskimi izmenenijami [The level of air pollution in the metropolis and its relationship to climate change]. *Uchenye zapiski Rossijskogo gosudarstvennogo gidrometeorologicheskogo universiteta* [Scientific notes of Russian state guide-materializes University]. 2015; 39: 55-65. (in Russian)
5. Ljapkalo AA, Dement'ev AA, Curgan AM. Vlijanie napravlenie vetra na ka-

- chestvo atmosfernogo voz-duha v istoricheskom centre g. Rjazani v teploe vremja goda [Influence of wind direction on air quality in the historic centre of Ryazan in the warm time of the year]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2015; 1: 35-42. (in Russian)
6. Prusakova AV. Klimaticheskie osobennosti i urovni zagriznenija atmosfernogo vozduha na territorii Irkutskoj oblasti [Climatic conditions and levels of pollution of atmospheric air on the territory of Irkutsk region]. *Sovremennye tehnologii i nauchno-tehnicheskij progress* [Modern technologies and scientific-technical progress]. 2015; 1 (1): 102-104. (in Russian)
7. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki RF: Statisticheskij sbornik [Federal state statistics service of the Russian Federation: Statistical compendium]. *Ohrana okruzhajushhej sredy v Rossii. 2014* [Environmental protection in Russia. 2014]. M.; 2014. 78 p. (in Russian)

Куркатов С.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: s.kurkatov@mail.ru

Михайлуц А.П. – д.м.н., профессор кафедры гигиены федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: komgdip1@kemsma.ru

Иванова О.Ю. – к.м.н., доцент, зав. учебной частью кафедры гигиены Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 618+618.39

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ
И ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЬНИЦ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

О.Е. Коновалов¹, А.К. Харитонов¹, Е.Е. Жильцова²

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6,
117198, г. Москва, Российская Федерация (1)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (2)

В статье анализируются результаты анкетирования 596 женщин репродуктивного возраста, проживающих в зоне обслуживания Московского областного перинатального центра. Среди опрошенных женщин 91,2% имели положительную установку на деторождение и считали наличие детей важным условием для создания благополучной семьи. При этом 58,4% из них хотели бы иметь в своей семье двоих детей, а 25,7% – троих и более. Только каждая вторая женщина считала, что имеет желаемое число детей в семье. Установлено, что в 10,3% случаев наступившая беременность закончилась искусственным, а в 1,9% – самопроизвольным абортom. Выявлены достоверные различия в частоте беременностей в зависимости от уровня образования. Установлено, что с увеличением порядкового номера беременности достоверно сокращается удельный вес родов живым ребенком. Об осложнениях после абортов сообщила каждая десятая опрошенная женщина. Лечились от бесплодия 8,9% респонденток, от невынашивания беременности – 13,0%. Предохранялись от беременности 56,4% женщин. С этой целью чаще других использовались презерватив и прерванный половой акт.

Ключевые слова: репродуктивное поведение и репродуктивное здоровье.

**MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF REPRODUCTIVE BEHAVIOR
AND HEALTH OF RESIDENTS OF MOSCOW REGION**

O.E. Konovalov¹, A.K. Haritonov¹, E.E. Zhiltsova²

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6,
117198, Moscow, Russian Federation (1)

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysokovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (2)

The results of the survey 596 women of reproductive age living in the service area of the Moscow Regional Perinatal Center are analyzed in the article. Among the women surveyed 91,2% had a positive attitude toward childbearing and they considered an important condition to create a happy family the presence of children. At that 58,4% of them would like to have in their family of two children and 25,7% – three or more. Only every second woman believes

that she has a desired number of children in the family. Has been established that pregnancies in 10,3% cases ended artificial abortion and in 1,9% spontaneous abortion. Reliable differences have been revealed in the frequency of pregnancies depending on the level of education. It was established that with increasing ordinal number of pregnancy reliably reduced the proportion of births a living child. Each tenth of the women surveyed has reported about complications after abortion. 8,9% of respondents have been treated for infertility, 13,0% from the miscarriage. 56,4% of women used protection from pregnancy. With this purpose most often a condom was used and interrupted intercourse.

Keywords: reproductive behavior and reproductive health.

Формирование размеров семьи в современных условиях завершилось переходом к двухдетной семье. Рождение двух детей оказалось оптимальным для современной российской семьи, а доля желающих иметь в семье трех и более детей стала очень низкой [1].

Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов, включая воспроизводство и гармонию в психосоциальных отношениях в семье. К составным элементам репродуктивного здоровья относят, в том числе, безопасную половую жизнь, доступ к эффективным, приемлемыми методам регулирования рождаемости, возможность безопасного вынашивания и рождения здорового младенца [2].

В многочисленных исследованиях выявлено влияние социально-гигиенических и биологических факторов на состояние здоровья беременных, среди которых доля женщин с нарушениями здоровья достигает 75% [3, 4]. В последнее пятилетие заболеваемость беременных существенно выросла, в том числе анемиями на 65,7%, болезнями мочеполовой системы – на 54,4%, болезнями системы кровообращения – на 25%, гестозом – на 17,5% [5, 6]. В связи с этим нормальные роды составляют 40-47% случаев, при этом число патологических родов за последнее десятилетие возросло на 12,6% [7].

Материалы и методы

Проводилось анкетирование среди 596 женщин в возрасте от 18 до 49 лет

(средний возраст 34,8 года), проживающих в зоне обслуживания Московского областного перинатального центра. Репрезентативность выборки была установлена с помощью таблицы В.И. Паниотто (Паниотто В.И., Максименко В.С. Статистический анализ социологических данных. Киев: Издательский Дом «КМ Академия», 2004. 270 с.).

Специально разработанная анкета включала следующие блоки:

- демографическая и социальная характеристика респонденток;
- состояние здоровья женщин;
- репродуктивное и контрацептивное поведение;
- репродуктивное здоровье.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Использовались пакеты стандартных статистических программ STATISTICA 6,0 и "Excel 7.0" на IBM-PC. Для оценки достоверности различий применялся параметрический критерий Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что 88% опрошенных женщин имели беременности в анамнезе, только 12% не были беременны ни разу. Среди наступивших беременностей 10,3% закончились искусственным, а 1,9% – самопроизвольным абортom. О случаях мертворождений женщины не сообщали.

Ответы на вопрос о количестве беременностей распределились следующим

образом: 49,3% – одна, 23,5 % – две, 15,5 % – три, 6,9 % – четыре, 4,8 % – пять и более беременностей. Естественно, что с возрастом доля лиц, имевших беременность в течение жизни, увеличивалась. Так, в возрастной группе до 20 лет только 25% женщин сообщили о беременностях, в остальных возрастных группах их частота колебалась от 82,3% в возрасте 20-29 лет до 100% в возрасте старше 40 лет (рис. 1).

Были отмечены достоверные различия в частоте беременностей в зависимости от уровня образования. По одной беременности чаще имели женщины с высшим (47%) образованием. Около одной трети составляли респондентки с одной беременностью в группах со средним спе-

циальным (33,3%) и неоконченным высшим (36,4%) образованием и только 20% – с неполным средним.

Определенная взаимосвязь была обнаружена при анализе частоты беременностей и состояния здоровья женщин. Например, чувствующие себя больными женщины чаще имели всего по одной беременности.

Изучался характер исходов беременностей в зависимости от ее порядкового номера (рис. 2). Установлено, что с увеличением числа беременностей достоверно сокращается удельный вес родов живым ребенком. Так, если при первой беременности этот показатель составлял 61,4%, то при второй и третьей соответственно – 54,2% и 49,6%.

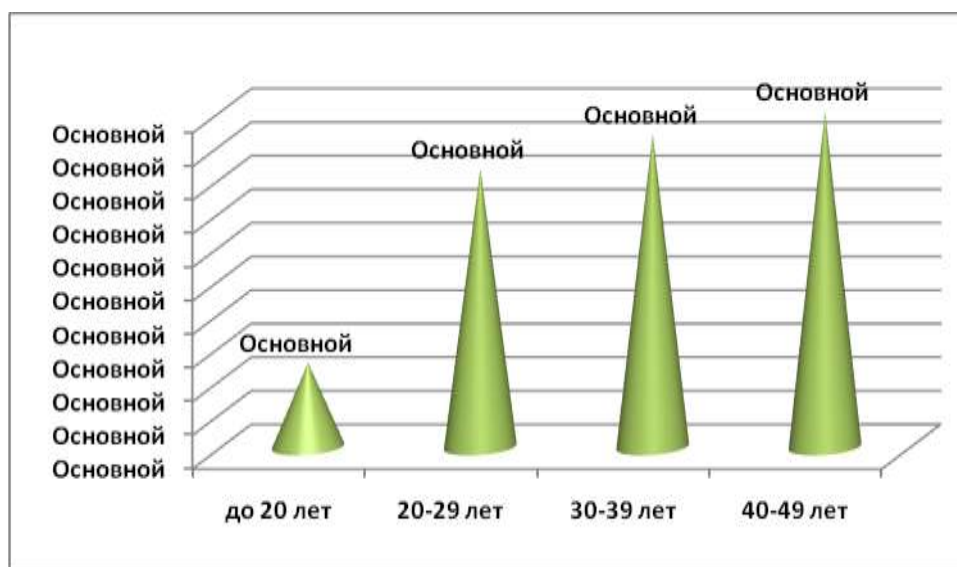


Рис. 1. Доля женщин, имевших беременности в анамнезе, в зависимости от возраста (в %)

Следует отметить, что с ростом числа беременностей в анамнезе пропорционально увеличивается доля таких исходов, как искусственные аборт и невынашивание беременности. При этом удельный вес женщин, у которых первая и вторая беременность завершились искусственным абортом, составлял соответственно 31,2% и 37,9%, а третья беременность – уже в 42,0% случаев. Установлено, что наибольшее число самопроизвольных абор-

тов регистрировалось в структуре исходов третьей беременности (8,4%).

Как показал опрос, у 42,3% респондентов были в анамнезе аборт, при этом наиболее часто к ним прибегали женщины 20-29 и 30-39 лет – в 38,3% и 40,8% случаях, соответственно. Об осложнениях после абортов сообщила каждая десятая опрошенная женщина, в основном из возрастной группы 40-49 лет (на это указали 60% респонденток данного возраста).

Полученные результаты не были связаны с мнением пациенток о своем здоровье. Так, с одинаковой частотой (по 33,3%) осложнения аборт наблюдались как у практически здоровых женщин, так и среди имеющих хронические заболевания. От бесплодия лечились 8,9% респонденток. Лечение от невынашивания беременности получали 13% опрошенных. Большинство из них были в активном репродуктивном возрасте: 51,9% относились к возрастной группе 30-39 лет, 25,9% – в возрасте 20-29 лет.

Значительная часть женщин, страдающих невынашиванием беременности, считала себя практически здоровыми

(44,4%), имели различную хроническую патологию – 37%, чувствовали себя больными – 18,6%. Основными причинами самопроизвольных аборт, по мнению респонденток, в 37% случаев являлись различные болезни во время беременности, в 33,3% – ситуации, связанные с эмоциональным напряжением. Третье и четвертое место в структуре причин самопроизвольных аборт делили между собой такие причинные факторы, как семейные конфликты и физическая травма во время беременности (по 7,4%), на пятом месте находились попытки самостоятельного избавления от плода (3,7%).

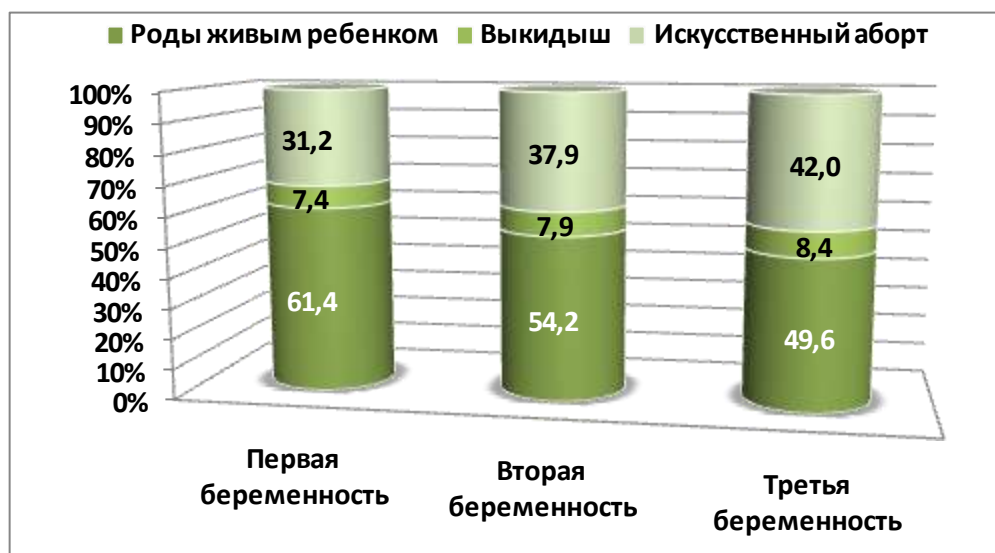


Рис. 2. Структура исходов беременностей среди опрошенных женщин (в %)

О наличии осложнений в течение беременности сообщили 30,8% респондентов. В основном это были также женщины активного репродуктивного возраста – 43,8% в возрасте 20-29 лет и 42,2% в возрасте 30-39 лет. Более половины (52,1%) из них были практически здоровыми 38% – страдали хроническими заболеваниями, остальные 9,9% -чувствовали себя больными.

Подавляющее большинство опрошенных женщин (91,2%) имели положительную установку на деторождение и считали наличие детей важным условием для создания благополучной семьи. При

этом 58,4% женщин хотели бы иметь в своей семье двоих детей, 19,3% – троих и 6,4% – более трех. Только 15,9% женщин хотят иметь одного ребенка.

В настоящем браке дети были у 68% респондентов, при этом, из них 91,8% детей были желанными. Только каждая вторая женщина считала, что имеет желаемое число детей. Среди состоящих в повторном браке 86,5% имели детей от предыдущего брака. При этом по одному ребенку было у 73,1%, по двое – у 13,4% женщин.

Причины отказа от рождения детей у желающих их иметь представлены в таб-

лице 1. Чаще всего это касалось материальных затруднений (в 31,6% случаев), занятости на работе (15,3%), неудовлетворительных жилищных условий (14,2%) и общих заболеваний женщины (8,2%). Далее по значимости располагались –

злоупотребление мужа алкоголем (7,1%), занятость в учебе (6,2%), гинекологические заболевания и отсутствие регистрации брака (по 6,0%). Остальные причины назывались в единичных случаях.

Таблица 1

Структура причин отказа от рождения детей (в %)

Причины	%
Занятость в работе	15,3
Занятость в учебе	6,2
Не зарегистрированный брак	6,0
Общие заболевания у женщины	8,2
Гинекологические заболевания	6,0
Проблемы со здоровьем у мужа	3,3
Материальные трудности	31,6
Неудовлетворительные жилищные условия	14,2
Семейные конфликты	1,1
Злоупотребление мужа алкоголем	7,1
Нежелание мужа иметь детей	1,0

Более половины (56,4%) женщин предохранялись от беременности. С этой целью 50,9 в расчете на 100 опрошенных использовали презерватив, 31,1 – прерванное половое сношение, 14,8 – спираль и 11,7 – гормональные таблетки. В единичных случаях женщины называли такие методы контрацепции как свечи (2,8 на 100 ответов), метод ритма по температуре (1,1), колпачок (0,4) и диафрагма (0,4).

Решение вопроса о предохранении в большинстве семей (65,7%) осуществляется совместно. Аналогичная ситуация имела место и в отношении решения вопроса о способе предохранения. В 60% семей он также решался совместно.

В заключение необходимо отметить, что на численности родившихся в России в 2000-е годы негативно отразилось не только резкое снижение жизненного уровня, вызванное экономическим кризисом, но и ухудшение репродуктивного здоровья женщин. При этом имеет место истинное снижение плодovitости у женщин детородного возраста, о чем свидетельствует динамика суммарного коэффициента рождаемости в России (число рождений у одной женщины в возрасте 15-49 лет). Резуль-

таты проведенного нами исследования подтверждают данные тенденции.

Выводы

1. Подавляющее большинство опрошенных женщин (91,2%) имели положительную установку на деторождение. При этом 58,4% обследованных жительниц Московской области желали бы иметь в своей семье двоих детей, 19,3% – троих и 6,4% – более трех. Только 15,9% женщин хотят иметь одного ребенка.

2. Среди причин отказа от рождения ребенка чаще всего указывались материальные затруднения (в 31,6% случаев), занятость на работе (15,3%), неудовлетворительные жилищные условия (14,2%), общие заболевания у женщины (8,2%), а также злоупотребление мужа алкоголем (7,1%).

3. Среди опрошенных женщин 88% имели беременность в анамнезе, только 12% не были беременны ни разу. Среди наступивших беременностей 10,3% закончились искусственным, а 1,9% – самопроизвольным абортom. От бесплодия лечились 8,9%, от невынашивания беременности 13% респонденток.

4. Основными причинами самопроизвольных абортов, по мнению респон-

денток, являются болезни во время беременности; ситуации, связанные с эмоциональным напряжением; семейные кон-

фликты и физическая травма во время беременности, а также попытки самостоятельного избавления от плода.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ткаченко А. Демографическая ситуация и национальная экономика России в первом десятилетии XXI в. // Власть. 2012. № 10. С. 4-9.
2. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы в демографическом развитии России. М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2012. 320 с.
3. Сергейко И.В., Бубновская А.А. Современные тенденции репродуктивного здоровья женщин // Клинический опыт «Двадцатки». 2015. Т. 26, № 2. С. 25-30.
4. Усова М.А., Клименко Г.Я., Косолапов В.П. Медико-демографические процессы в регионе и их зависимость от состояния здоровья беременных, рожениц и родильниц // Врач-аспирант. 2012. Т. 51, № 2. С. 243-252.
5. Амонов И.И., Ашурова Н.Г., Адизова С.Р. Об особенностях репродуктивной системы многоплодных женщин с анемией и пиелонефритом (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. № 4. С. 121-126.
6. Черкасов С.Н., Курносиков М.С. Влияние медико-социальных факторов и особенностей поведения пациенток на уровень потребности в стационарной помощи при внематочной беременности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. № 3. С. 66-70.
7. Лядов Д.В. Медико-организационные аспекты оптимизации системы контроля качества перинатальных потерь // Клинический опыт «Двадцатки». 2015. Т. 27, № 3. С. 60-66.

References

1. Tkachenko A. Demograficheskaya situatsiya i nacionalnaya ehkonomika Rossii v pervom desyatiletii XXI v. [Demographic situation and the national economy of

Russia in the first decade of the XXI century]. *Vlast [Power]*. 2012; 10: 4-9. (in Russian)

2. Starodubov VI, Suhanova LP. *Reproduktivnye problem v demograficheskom razviti Rossii [Reproductive problems in demographic development of Russia]*. Moscow: PH «Health Manager»; 2012. 320 p. (in Russian)
3. Sergejko IV, Bubnovskaya AA. *Sovremennye tendencii reproduktivnogo zdorovya zhenshchin [Modern trends of women's reproductive health]*. *Klinicheskij opyt dvadcatki [Clinical experience of the «twenty»]*. 2015; 26 (2): 25-30. (in Russian)
4. Usova MA, Klimenko GY, Kosolapov VP. *Mediko-demograficheskie processy v regione i ih zavisimost ot sostoyaniya zdorovya beremennyh rozhenic i roditelnic [Medical and demographic activities of the region and their relation with the health status of pregnant, parturient and puerperant women]*. *Vrach-aspirant [Medical graduate]*. 2012; 51 (2.1): 243-252. (in Russian)
5. Amonov II, Ashurova NG, Adizova SR. *Ob osobennostyakh reproduktivnoy sistemy mnogorozhavshikh zhenshchin s anemiey i pielonefritom (obzor literatury) [Features of reproductive system multiparous women with anemia and pyelonephritis (literature review)]*. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2015; 4: 121-126. (in Russian)
6. Cherkasov SN, Kurnosikov MS. *Vliyanie mediko-sotsial'nykh faktorov i osobennostey povedeniya patsientok na uroven' potrebnosti v statsionarnoy pomoshchi pri vnematochnoy beremennosti [Impact medical-social factors and behavior of patient with ectopic pregnancy on the*

- duration of hospital stay]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2015; 3: 66-70. (in Russian)
7. Lyadov DV. Medikoorganizacionnye aspekty optimizacii sistemy kontrolya kachestva perinatalnyh poter (obzor literatury) [Medical and organizational aspects of optimization of the quality control system of perinatal losses (literature review)]. *Klinicheskij opyt dvadcatki* [Clinical experience of the «twenty»]. 2015; 27 (3): 60-66. (in Russian)

Коновалов О.Е. – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов, г. Москва.
E-mail: konovalov_oe@mail.ru

Харитонов А.К. – очный аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов, г. Москва.
E-mail: haritonov03@mail.ru

Жильцова Е.Е. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: elen_egorovna@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Юневич Д.С., 2016

УДК 616-08-039.73, 616-005.8

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ
СИСТЕМНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТРОМБОЛИЗИСА
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST
У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Д.С. Юневич

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
«Областная клиническая больница», ул. Интернациональная, д.3а,
390039, г. Рязань, Российская Федерация

Представлены результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности тромболитической терапии различными препаратами у 98 больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в возрасте 75 лет и старше. Выявлено преобладание 28-дневной летальности после введения стрептокиназы в сравнении с альтеплазой и проурокиназой. Обнаружены различия в уровнях женской смертности. Частота развития реперфузионных аритмий при использовании альтеплазы была выше в сравнении с другими тромболитиками. Минимальное количество побочных эффектов выявлено при введении проурокиназы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, старческий возраст, тромболитическая терапия, альтеплаза, проурокиназа, стрептокиназа.

**THE EFFICACY AND SAFETY OF VARIOUS SCHEMES
OF SYSTEMIC DRUG THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION
WITH ST-SEGMENT ELEVATION IN SENILE PATIENTS**

D.S. Yunevich

State budgetary institution of the Ryazan region «Regional clinical hospital»,
International st., 3A, 390039, Ryazan, Russian Federation

The results present the comparative analysis of the efficacy and safety of thrombolytic therapy with different drugs in 98 patients 75 years and older with myocardial infarction with ST-segment elevation. The prevalence of 28-day mortality was observed after the introduction of streptokinase compared to alteplase and prourokinase. Differences were noted in the levels of female mortality. The incidence of reperfusion arrhythmias was higher when we used alteplase compared to other thrombolytic drugs. The minimum number of side effects was observed with the introduction of prourokinase.

Keywords: myocardial infarction, senile age, thrombolytic therapy, alteplase, prourokinase, streptokinase.

Согласно национальным регистрам многих стран ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) в последние десятилетия являются ведущей причиной смертности населения. Годовая летальность от ИБС составляет более 7 млн. человек (около 13% от всех причин смерти) [1, 2, 3]. При этом, в связи с увеличением продолжительности жизни растет число больных пожилого и старческого возраста, особенности физиологии которых создают серьезные проблемы в течении ИБС и ИМ [4, 5, 6]. У лиц старших возрастных групп, как нами было подтверждено ранее, заболевания сердца и сосудов протекают тяжелее, чаще принимают осложненную форму и вызывают летальные исходы [7]. Так, первичный и повторный ИМ, у пациентов старше 60 лет обуславливают до 2/3 всех причин смерти от сердечно-сосудистой патологии и до 70% – от всех заболеваний. Причем, в каждом последующем пятилетии жизни смертность от болезней сердца и сосудов на 100 тыс. населения увеличивается в 2-2,5 раза [5, 6, 8].

Основными достижениями второй половины XX века, снизившими летальность пациентов с ИМ в среднем с 25-30% до 8,4%, следует считать широкое внедрение в процесс лечения методов тромболитической терапии (ТЛТ) и эндоваскулярных вмешательств [2, 5]. Российские реалии говорят о преимущественном использовании системной ТЛТ, а не ангиорентгенологического метода восстановления перфузии миокарда в лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). По данным международных рандомизированных исследований имеются многочисленные подтверждения высокой эффективности и безопасности ТЛТ у групп населения в возрасте до 70-75 лет. Подобных же детальных анализов влияния тромболитизиса на течение ИМ у больных в более старшем возрасте не обнаруживается [9, 10, 11, 12]. Ясно, что старение организма человека накладывает свой отпечаток на результаты проводимой терапии у пациента: реакция на идентичное лечеб-

ное воздействие у молодых и пожилых больных будет отличаться.

Учитывая вышесказанное, представляет актуальность проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности различных схем ТЛТ у больных с ИМпST 75 лет и старше.

Цель: сравнить эффективность и безопасность использования тромболитических препаратов альтеплазы (Актилизе, Boehringer Ingelheim, Германия), проурокиназы (Пуролаза, ЭПМБП ФГБУ «РКНПК» Минздрава России) и стрептокиназы (Стрептокиназа, АО «Белмедпрепараты», Беларусь) в лечении ИМпST у больных старческого возраста.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в анализ были включены 98 пациентов обоего пола в возрасте 75 лет и старше, поступившие в отделения неотложной кардиологии стационаров города Рязани с 2012 по 2015 год, которым проводилась ТЛТ по поводу ИМпST в течение первых 12 часов от развития заболевания. Диагноз установлен согласно Российским рекомендациям (2013) [13]. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы по признаку примененного тромболитика: группа А – 22 пациента (9 мужчин и 13 женщин), получавших актилизе; группа В – 29 пациентов (12 мужчин и 17 женщин), получавших пуролазу; группа С – 47 пациентов (14 мужчин и 33 женщины), получавших стрептокиназу (см. табл.). Всем больным во время госпитализации кроме ТЛТ назначалась стандартизированная терапия ИМ, которая включала в себя антиагреганты, прямые антикоагулянты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины и нитропрепараты при отсутствии противопоказаний к ним. Следует отметить, что терапия, рекомендованная для улучшения прогноза у больных ИБС (антиагреганты, статины, β-адреноблокаторы, ИАПФ) использовалась с одинаковой частотой в разных группах. В случае возникновения осложнений ИМ или ТЛТ прово-

дилось их лечение в соответствии с выше-указанными рекомендациями [13].

Критериями эффективности ТЛТ принимались: основным – 28-дневная летальность; дополнительными – наличие открытой инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) по данным коронароангиографии (КАГ), 50%-снижение сегмента ST на ЭКГ через 180 минут после ТЛТ, наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости, формирование ИМ без зубца Q (неQ ИМ). Критериями безопасности ТЛТ считались частота развития побочных эффектов: острой аневризмы миокарда, кровотечений всех локализаций, геморрагического (ГИ) и ишемического инсультов (ИИ), разрывов миокарда, гемотампонады полости перикарда, рецидива ИМ (в течение 28 суток) [8, 14, 15]. В каждой группе был проведен гендерный анализ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Для сравнения количественных данных использован t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических данных – метод углового двухстороннего преобразования Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ сравниваемых групп осуществлялся путем выделения ряда параметров клинико-anamnestического, инструментального и лабораторного характера, которые, на наш взгляд, потенциально могли неблагоприятно влиять на течение и результат ТЛТ при ИМ (факторы риска – ФР) [14, 15]. Пациенты анализируемых групп были сопоставимы по большинству ФР (табл. 1): средний возраст более 75 лет, женский пол, наличие сахарного диабета (СД) или нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), время «симптом-игла» более 6 ч, артериальная гипертензия (АД более 140/90 мм рт. ст.), нарушение ритма и проводимости, фракция выброса менее

45%, одновременное наличие 1, 2 или 3 и более ФР.

Обращало на себя внимание увеличение частоты передней локализации ИМ в группах В и С по сравнению с группой А ($p<0,01$). В группах А и В по сравнению с группой С достоверно чаще встречалась гиперкреатининемия и реже – острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) II-IV класса по Killip и повышенное содержание тропонина Т крови. У пациентов, получавших стрептокиназу, с уровнем достоверности более 95-99% реже в сравнении с больными из группы альтеплазы наблюдались гипергликемия и повторный ИМ, а в сравнении с пациентами из группы проурокиназы – избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м²) и повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ).

При гендерном анализе выявлено достоверное преобладание гипергликемии и гиперкреатининемии у мужчин в группах А и В в сравнении с группой С. Повторный ИМ с $p<0,01$ чаще встречался у пациентов мужского пола при тромболитическом лечении пуролазой, чем стрептокиназой. В женской популяции отмечено доказанное увеличение доли переднего ИМ и уменьшение доли повторного ИМ у пациенток в группах В и С, а также уменьшение частоты повышенного содержания тропонина Т крови в группах А и В. Реже у женщин при ТЛТ стрептокиназой в сравнении с пациентками, получавшими проурокиназу, наблюдалась гиперкреатининемия, а в сравнении с пациентками, которым вводилась альтеплаза, – артериальная гипертензия. ОЛЖН II-IV класса по Killip встречалась у женщин в группе С чаще, чем в группе В ($p<0,01$).

Единственным достоверным отличием мужских популяций от женских явилось повышение доли пациенток с СД или НТГ женского пола в группах А (38,46% женщин и 0% мужчин, $p<0,05$) и С (51,52% и 7,14% соответственно, $p<0,01$).

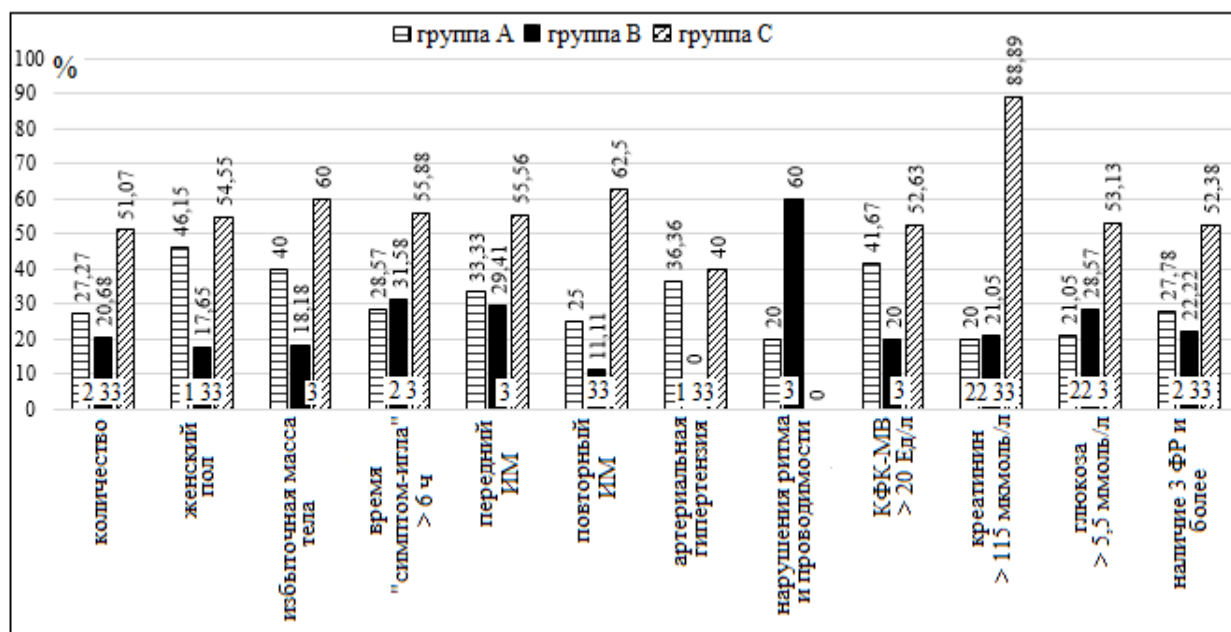
Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов групп А, В, и С

Признак	Группа А, абс. число (%)	Группа В, абс. число (%)	Группа С, абс. число (%)	р АВ	р АС	р ВС
Количество	22 (100)	29 (100)	47 (100)	-	-	-
Средний возраст, лет	79,36±1,69	80,52±1,96	80,38±1,13	>0,05	>0,05	>0,05
Женский пол	13 (59,09)	17 (58,62)	33 (70,21)	>0,05	>0,05	>0,05
Избыточная масса тела	5 (22,73)	11 (37,93)	10 (21,28)	>0,05	>0,05	<0,05
СД или НТГ	5 (22,73)	8 (27,59)	18 (38,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Время «симптом-игла» более 6 ч	14 (63,64)	19 (65,51)	34 (72,34)	>0,05	>0,05	>0,05
Передний ИМ	6 (27,27)	17 (58,62)	27 (57,45)	<0,01	<0,01	>0,05
в т.ч. женщины	2 (15,38)	8 (47,06)	19 (57,58)	<0,05	<0,01	>0,05
Повторный ИМ	8 (36,36)	9 (31,04)	8 (17,02)	>0,05	<0,05	>0,05
в т.ч. мужчины	2 (22,22)	6 (50)	1 (7,14)	>0,05	>0,05	<0,01
в т.ч. женщины	6 (46,15)	3 (17,65)	7 (21,21)	<0,05	<0,05	>0,05
Артериальная гипертензия	11 (50)	14 (48,28)	15 (31,92)	>0,05	>0,05	>0,05
в т.ч. женщины	8 (61,54)	8 (47,06)	11 (33,33)	>0,05	<0,05	>0,05
ОЛЖН II-IV класс по Killip	3 (13,64)	4 (13,79)	18 (38,3)	>0,05	<0,05	<0,01
в т.ч. женщины	3 (23,08)	1 (5,88)	15 (45,46)	>0,05	>0,05	<0,01
Нарушения ритма и проводимости	5 (22,73)	5 (17,24)	10 (21,28)	>0,05	>0,05	>0,05
КФК-МВ более 20 Ед/л	12 (54,55)	20 (68,97)	19 (40,43)	>0,05	>0,05	<0,01
Тропонин Т более 50 нг/мл	10 (45,46)	10 (34,48)	35 (74,47)	>0,05	<0,05	<0,01
в т.ч. женщины	5 (38,46)	4 (23,53)	24 (72,73)	>0,05	<0,05	<0,01
Креатинин более 115 мкмоль/л	10 (45,46)	19 (65,51)	9 (19,15)	>0,05	<0,05	<0,01
в т.ч. мужчины	5 (55,56)	9 (75)	1 (9,09)	>0,05	<0,01	<0,01
в т.ч. женщины	5 (38,46)	10 (58,82)	8 (28,57)	>0,05	>0,05	<0,01
Глюкоза более 5,5 ммоль/л	19 (86,36)	21 (72,41)	32 (68,09)	>0,05	<0,05	>0,05
в т.ч. мужчины	8 (88,89)	10 (83,33)	5 (45,46)	>0,05	<0,01	<0,01
Наличие одновременно 3 ФР и более	18 (81,82)	27 (93,1)	42 (89,36)	>0,05	>0,05	>0,05

По данным анализа уровня 28-дневной летальности при проведении ТЛТ препаратами альтеплазы, проурокиназы и стрептокиназы у лиц 75 лет и старше (рис. 1) были отмечены существенные различия. Выявлено, что частота неблагоприятных исходов при использовании стрептокиназы (51,07%) с уровнем достоверности более 95% превышала аналогичный показатель при использовании актилизе (27,27%) и с уровнем достоверности более 99% – при использовании пулолазы (20,68%). Было статистически доказано, что наименьшая женская смертность регистрировалась в группе В (17,65%) в сравнении с группами А и С (46,15% и 54,55% соответственно). В целом наблюдалась стойкая закономерность преобладания 28-суточной летально-

сти при наличии различных ФР, а также при их одновременном сочетании у пациентов, в группе С по сравнению с двумя другими группами. Смертность же в группах А и В различалась только при наличии артериальной гипертензии: она была выше при проведении ТЛТ альтеплазой (36,36%) в сравнении с проурокиназой (0%, $p<0,05$). Единственным ФР, повышавшим количество летальных исходов при использовании пулолазы по сравнению с остальными анализируемыми тромболитиками, стало наличие у пациентов нарушений ритма и проводимости ($p_{AB}>0,05$, $p_{BC}<0,05$). Уровни мужской и женской смертности различались только в группе альтеплазы (0% и 46,15% соответственно, достоверность более 95%).



Уровни достоверности различий в группах АВ:
 1 – $p < 0,05$; АС: 2 – $p < 0,05$, 22 – $p < 0,01$; ВС: 3 – $p < 0,05$, 33 – $p < 0,01$

Рис. 1. Сравнение 28-дневной летальности в группах А, В и С

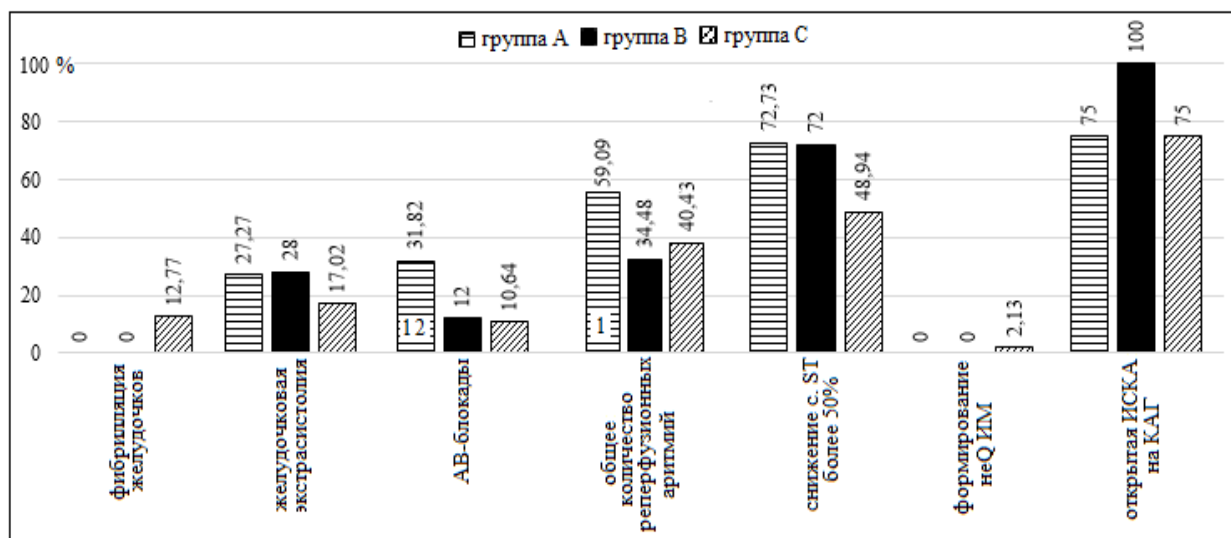
Анализ дополнительных критериев эффективности ТЛТ (рис. 2) показал, что введение альтеплазы, проурокиназы или стрептокиназы на фоне стандартной терапии ИМпСТ у пациентов старческого возраста обеспечивало практически равнозначную высокую частоту открытия ИС-КА по данным КАГ в исследуемых популяциях (от 75% до 100%, $p > 0,05$). Однако, обратил на себя внимание факт малой частоты проведения КАГ у больных с ИМ 75 лет и старше: 18,18%, 3,45% и 8,51% в группах А, В и С соответственно ($p_{AB} < 0,05$), вероятно, по причине низкой доступности ангиорентгенологической помощи и высокой ранней смертности пациентов указанных возрастных групп. В динамике снижения сегмента ST на 180 минуте ТЛТ не было найдено достоверных отличий в зависимости от препарата: максимальная эффективность по этому параметру наблюдалась в группе А (72,73%), а минимальная – в группе С (48,94%). По признаку формирования не Q ИМ ТЛТ была эффективна только при

использовании стрептокиназы, когда он наблюдался в 2,13% случаев. Гендерный анализ достоверных различий по указанным параметрам среди исследуемых групп не выявил.

При сравнении наличия реперфузионных нарушений ритма и проводимости определялась низкая частота развития фибрилляций желудочков (ФЖ) с полным их отсутствием в группах А и В и одинаковая встречаемость желудочковой экстрасистолы (ЖЭС) (достоверность менее 95%). Атриовентрикулярные блокады I-III степени (АВ-блокады) с уровнем доказательности более 95% чаще встречались в группе актилизе (31,82%) в сравнении с группами пулолазы (12%) и стрептокиназы (10,64%). Общее число реперфузионных аритмий тоже преобладало у пациентов группы А ($p_{AB} < 0,05$). В изолированно мужской популяции сохранялось преобладание частоты АВ-блокад с $p < 0,05$ в группе А (44,44%) над группами В (0%) и С (7,14%). Общее же число реперфузионных нарушений ритма достоверно отли-

чалось только в группах А и В (100% и 33,33% соответственно, $p<0,01$). Различий среди пациенток женщин, которым применялись исследуемые тромболитики, по критерию аритмий выявлено не было. Мужские популяции отличались от женских по частоте развития ФЖ в группе С

(28,56% и 6,06% соответственно, $p<0,05$) и ЖЭС в группе А (55,56% и 7,69%, $p<0,01$). Это достоверно (более 95-99%) влияло и на преобладание общего количества аритмий у пациентов мужчин в группах А и С (100% и 64,29%) над женщинами (30,77% и 30,3%).



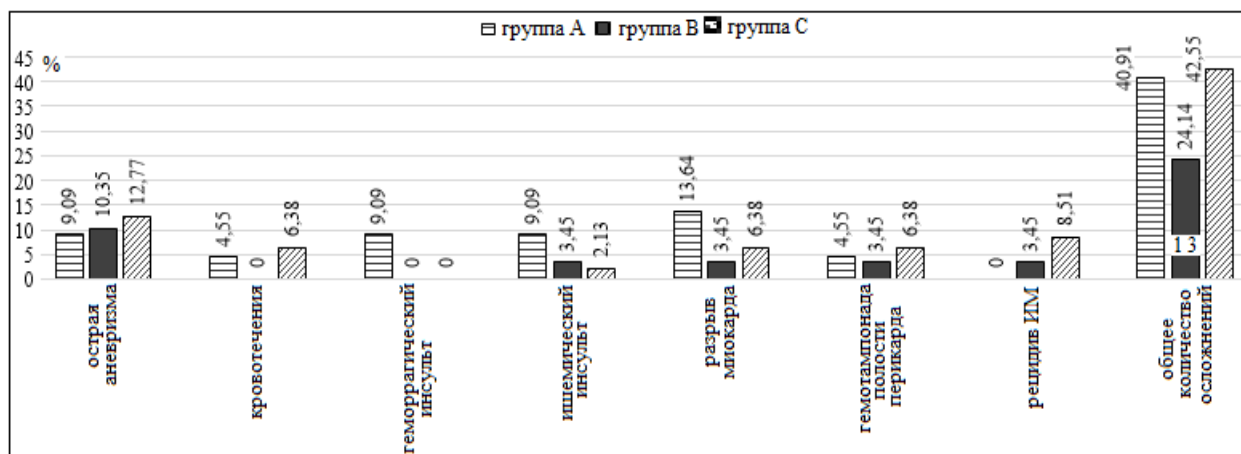
Уровни достоверности различий в группах АВ: 1 – $p<0,05$; АС: 2 – $p<0,05$

Рис. 2. Сравнение эффективности ТЛТ у пациентов групп А, В и С

При сравнении частоты побочных эффектов ТЛТ, как критерия ее безопасности (рис. 3), исследуемые тромболитики у пациентов 75 лет и старше показали отсутствие достоверных различий по количеству развития острой аневризмы миокарда, кровотечений, ГИ, ИИ, разрывов миокарда, гемотампонады полости перикарда и рецидива ИМ при раздельном их сопоставлении. Гендерный анализ также отличий не выявил. Общее же количество нежелательных эффектов ТЛТ преобладало в группах А (40,91%) и С (42,55%) над группой В (24,14%, $p_{AB, BC} < 0,05$). В женской популяции достоверность сохранялась только в разнице частоты указанного признака при использовании альте-

плазы и проурокиназы (40,91% и 23,53% соответственно, $p<0,05$). Различий среди пациентов мужчин не зарегистрировано.

Таким образом проведенный анализ оценки тромболитических препаратов альтеплазы (Актилизе, Boehringer Ingelheim, Германия), проурокиназы (Пуролаза, ЭПМБП ФГБУ «РКНПК» Минздрава России) и стрептокиназы (Стрептокиназа, АО «Белмедпрепараты», Беларусь) в лечении ИМпST у больных старческого возраста позволил оценить практику использования препаратов в отделениях неотложной кардиологии стационаров города Рязани и рекомендовать для рациональной фармакотерапии и закупок наиболее эффективные и безопасные препараты [16].



Уровни достоверности различий в группах АВ: 1 – $p < 0,05$; ВС: 3 – $p < 0,05$

Рис. 3. Сравнение безопасности ТЛТ у пациентов групп А, В и С

Выводы

1. Отмечено достоверное преобладание 28-дневной летальности при проведении тромболитической терапии стрептокиназой в сравнении с альтеплазой и проурокиназой у больных инфарктом миокарда старческого возраста, чему способствовало наличие определенных факторов риска и их одновременное сочетание (3 и более).

2. Статистически подтвердилось, что женская смертность при проведении тромболитической терапии проурокиназой была меньше аналогичной при применении стрептокиназы или альтеплазы у больных 75 лет и старше. Уровень женской летальности преобладал над мужской только в группе альтеплазы ($p < 0,05$).

3. Альтеплаза у лиц 75 лет и старше достоверно чаще вызывала развитие ат-

риовентрикулярных блокад и общего количества реперфузионных аритмий по сравнению с другими анализируемыми тромболитиками, что подтверждалось у пациентов мужского пола. У пациентов мужчин чаще по сравнению с женщинами развивались фибрилляция желудочков в группе стрептокиназы и желудочковая экстрасистолия в группе альтеплазы.

4. Суммарное количество нежелательных эффектов, анализированных тромболитиков у лиц старческого возраста, было больше при использовании альтеплазы и стрептокиназы, чем проурокиназы. В женской популяции достоверность различий сохранялась только в группах альтеплазы и проурокиназы. Частота же развития отдельных осложнений в исследуемых группах не различалась.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бойцов С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А. и др. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕ-ЗОНАНС) // Кардиологический вестник. 2008. Т. 3, № 2 (XV). С. 31-38.
2. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Анализ смертности от острых форм ИБС в г. Рязани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, №6 (S1). С. 254.
3. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Регистрация заболеваемости и смертности от острых форм ИБС в России: выявленные проблемы и пути их решения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т.8, №6 (S1). С. 253-254.

4. Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н. и др. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6, №5. С. 639-644.
 5. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Острые формы ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: анализ заболеваемости, летальности и диагностики по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) // Клиническая геронтология. 2011. Т. 17, №1-2. С. 73-78.
 6. Якушин С.С., Никулина Н.Н. Выживаемость при острых формах ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9, №6 (S1). С. 235-236.
 7. Юневич Д.С., Аксентьев С.Б., Денискина Л.В. и др. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии актилизе у пациентов пожилого и старческого возраста при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Российский медико-биологический вестник имени И.П. Павлова. 2014. №2. С. 103-112.
 8. Сыркина А.Г. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2002. 35 с.
 9. Gitt A.K., Zahn R., Weinberger H. et al. Thrombolysis for acute myocardial infarction in patients older than 75 years: lack of benefit for hospital mortality but improvement of long-term mortality: results of the MITRA and MIR registries (abstr) // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37 (Suppl. A). P. 648A.
 10. Polic S., Rumboldt Z., Novak K. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to fibrinolytic therapy // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 246-248.
 11. Stenestrand U., Wallentin L. Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment elevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. P. 965-971.
 12. Thiemann D.R., Coresh J., Schulman S.P. et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 2239-2246.
 13. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации // Министерство здравоохранения РФ. М., 2013. 162 с.
 14. Белавина Н.И. Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
 15. Лебедева А.Ю. Клинические, биохимические и инструментальные аспекты прогнозирования течения инфаркта миокарда после тромболитической терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 53 с.
 16. Якушева Е.Н. Оптимизация отбора лекарственных средств в формулярные перечни на основе гармонизации нормативных документов, клинико-фармакологического и фармакоэкономического анализа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2009. 48 с.
- References**
1. Boytsov SA, Yakushin SS, Liferov RA et al. Uglublennyj analiz rasprostranennosti ostryh form IBS i smertnosti ot nih v Rjazani (v ramkah mnogotsentrovogo issledovaniya REZONANS) [The in-

- depth analysis of the prevalence of acute forms of ischemic heart disease and mortality from them in Ryazan (within the framework of the multicenter study RESONANCE)]. *Kardiologicheskij vestnik* [Cardiology bulletin]. 2008; 3(2, XV): 31-38. (in Russian)
2. Nikulina NN, Yakushin SS. Analiz smertnostiotostroyh form IBS v gorode Rjazani [The analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease in Ryazan]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009; 8(6. S1): 254. (in Russian)
 3. Nikulina NN, Yakushin SS. Registratsyja zaboлеваemosti i smertnosti ot ostryh form IBS v Rossii: vyjavlennyje problemy i puti ih reshenija [The registration of morbidity and mortality from acute forms of ischemic heart disease in Russia: identified problems and their solutions]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009; 8(6. S1): 253-254. (in Russian)
 4. Boytsov SA, Yakushin SS, Nikulina NN et al. Vozrastnye aspekty zaboлеваemosti ostrymi formami ishemichejskoj bolezni serdtsa i smertnosti ot nih u muzhchin i zhenshin [Age aspects of the incidence of acute forms of ischemic heart disease and mortality from them among men and women]. *Ratsyonalnaja farmakoterapija v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2010; 6 (5): 639-644. (in Russian)
 5. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS et al. Ostrye formy ichemichejskoj bolezni serdtsa v pozhilom i starcheskom vozraste: analiz zaboлеваemosti, letal'nosti i diagnostiki po rezul'tatam Rossijskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovanija zaboлеваemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lechenija ostryh form IBS (REZONANS) [Acute forms of ischemic heart disease in elderly and senile patients: analysis of morbidity, mortality and diagnosis in results of the Russian multicenter epidemiologic study of morbidity, mortality, quality of diagnosis and treatment of acute forms of ischemic heart disease (RESONANCE)]. *Klinicheskaja gerontologija* [Clinical gerontology]. 2011; 17(1-2): 73-78. (in Russian)
 6. Yakushin SS, Nikulina NN. Vyzhyvaemost' pri ostryh formah IBS v razlichnyh vozrastnyh gruppah muzhchin i zhenshin [The survival in acute forms of ischemic heart disease in different age groups of men and women]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2010; 9(6. S1): 235-236. (in Russian)
 7. Yunevich DS, Aksentiev SB, Deniskina LV et al. Analiz effektivnosti i bezopasnosti tromboliticheskoj terapii acilize u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta pri infarcte myokarda s pod'jemom segmenta ST [The analysis of the efficacy and safety of thrombolytic therapy of actilyse in patients elderly and senile age with myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2014; 2: 103-112. (in Russian)
 8. Syrkina AG. *Retrospektivnyj analiz effektivnosti i bezopasnosti tromboliticheskoj terapii ostrogo infarcta myokarda u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta* [The retrospective analysis of the efficacy and safety of thrombolytic therapy of acute myocardial infarction in patients of elderly and senile age]. Cand. Diss. (Med. Sci.). Tomsk; 2002. (in Russian)
 9. Gitt AK, Zahn R, Weinberger H et al. Thrombolysis for acute myocardial infarction in patients older than 75 years: lack of benefit for hospital mortality but improvement of long-term mortality: results of the MITRA and MIR registries (abstr). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(A): 648A.
 10. Polic S, Rumboldt Z, Novak K. Mechanisms of death in elderly patients with acute myocardial infarction exposed to

- fibrinolytic therapy. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 246-248.
11. Stenestrand U, Wallentin L. Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment elevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 965-971.
 12. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation.* 2000; 101: 2239-2246.
 13. Ministerstvo zdravooohranenija RF [The Ministry of health of The Russian Federation]. *Diagnostika i lechenie bol'nyh ostrym infarctom myokarda s pod'jemom segmenta ST elektrokardiogrammy. Rossijskie rekomendatsyi* [The diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Russian recommendations]. Moscow; 2013. 162 p. (in Russian)
 14. Belavina NI. *Kliniko-instrumentalnye predictory ugrozhajushhego razryva serdtsa u bolnih ostrym infarctom myokarda* [Clinical-instrumental predictors of threatening cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction]. Cand. Diss. (Med. Sci.). Moscow; 2009. (in Russian)
 15. Lebedeva AYU. *Klinicheskije, biohimicheskiye i instrumental'nyje aspekty prognozirovaniya techenija infarcta myokarda posle tromboliticheskoj terapii* [Clinical, biochemical and instrumental aspects of predicting the course of myocardial infarction after thrombolytic therapy]. Doct. Diss. (Med. Sci.). Moscow; 2009. (in Russian)
 16. Yakusheva EN. *Optimizaciya otbora lekarstvennyh sredstv v formulyarnye perechni na osnove garmonizacii normativnyh dokumentov, kliniko-farmakologicheskogo i farmakoehtonomicheskogo analiza* [Optimization of drugs selection in the formulary lists on the basis of harmonization of regulations, clinicopharmacological and pharmacoeconomic analysis]: Doct. dis. (Med. Sci.). Smolensk; 2009. (in Russian)

Юневич Д.С. – врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии ГБУРО «Областная клиническая больница», г. Рязань.
E-mail: YunevichDen@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.379+616.441]-008.64-06:[616.12-008.331.1+616.13/.14-008

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
И ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ**

И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, А.А. Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

В статье представлены результаты изучения особенностей артериальной гипертензии и нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом. Выявлено увеличение индекса времени диастолического артериального давления и нарушение суточного ритма артериального давления с преобладанием профиля нон-диппер, отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и повышение концентрации эндотелина-1. Обнаружена корреляция параметров функции эндотелия с показателями углеводного, липидного обмена, артериального давления, инсулинорезистентности, уровнем тиреотропного гормона у больных сочетанной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет, первичный гипотиреоз, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, коморбидная патология.

**HYPERTENSION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMORBID PATHOLOGY:
DIABETES MELLITUS AND PRIMARY HYPOTHYROIDISM**

I.I. Dubinina, O.M. Uryasev, S.V. Berstneva, A.A. Nikiforov

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

The article presents the results of studying the characteristics of arterial hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus type 1 and diabetes mellitus-type 2 in combination with primary hypothyroidism. We revealed the increased time index of diastolic blood pressure and disorders circadian blood pressure profile with high prevalence of non-dippers rate. Decrease of endothelium-dependent vasodilation and increased concentration of endothelin-1 were diagnosed. The analysis showed the correlation of endothelial function parameters with carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure, insulin resistance, TSH level in patients with combined pathology.

Keywords: diabetes mellitus, primary hypothyroidism, hypertension, endothelial dysfunction, comorbid pathology.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. По данным эпидемиологических исследований при сочетании сахарного диабета (СД) и АГ риск развития инфаркта миокарда возрастает в 3-5 раз, инсульта – в 3-4 раза, полной потери зрения – в 10-20 раз, уремии – в 20-25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [1]. По результатам скрининга, проведенного в рамках реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», частота АГ составляет 50% при СД 1 типа и 80-90% при СД 2 типа [2].

При СД 1 типа патогенез АГ на 80-90% связан с развитием диабетической нефропатии (ДН). Ведущий механизм формирования АГ при ДН связан с повышенной реабсорбцией и низкой экскрецией натрия в почечных канальцах, что ведет к повышению концентрации ионообменного натрия приблизительно на 10% и, соответственно, накоплению жидкости во внутри- и внеклеточном пространстве с развитием гиперволемии. Вместе с повышением содержания натрия происходит накопление ионов кальция в стенках сосудов, что увеличивает аффинность рецепторов сосудов к катехоламинам и другим констрикторным факторам (ангиотензину II, эндотелину-1). Это способствует спазму и повышению общего периферического сопротивления (ОПСС).

АГ при СД 2 типа является составляющей синдрома инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия способствует активации симпатической нервной системы с увеличением сердечного выброса и ОПСС, повышению реабсорбции натрия и жидкости в почках, внутриклеточному накоплению натрия и кальция. Кроме того, инсулин является митогенным фактором, активирующим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосудов и повышению ОПСС. Активность локальной (почечной) ренин-ангиотензиновой системы имеет большое значение в развитии системной и

внутриклубочковой АГ при СД 1 и 2 типа. Гипергликемия также поддерживает высокую осмолярность крови, способствуя развитию гиперволемии и увеличению сердечного выброса.

В последние годы в патогенезе развития поражения сердечно-сосудистой системы доминирующее место отводят эндотелиальной дисфункции [3]. В настоящее время эндотелиальные клетки сосудов рассматриваются не только как барьерный, но и мощный эндокринный орган, продуцирующий различные биологически активные вещества: сосудорасширяющие и сосудосуживающие, про- и антитромботические факторы, активаторы и ингибиторы фибринолиза, факторы роста и пролиферации и другие. Многие авторы считают нарушение свойств эндотелия одним из основных механизмов формирования АГ и ее осложнений. С позиций других авторов, сама АГ является сильным фактором патологического воздействия на эндотелий сосудов: под влиянием высокого гидравлического давления происходит механическое повреждение клеток эндотелия и нарушение синтеза вазоактивных веществ [4].

Среди биологически активных веществ, участвующих в регуляции артериального давления и продуцируемых эндотелием, важнейшим, безусловно, является оксид азота (NO), который в физиологических условиях не только служит мощным вазодилататором, но и модулирует высвобождение других вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляет экспрессию провоспалительных генов. Вследствие высокой нестабильности молекулы NO прямое измерение его концентрации в плазме затруднительно, поэтому для оценки NO-синтетической функции эндотелия часто используются непрямые методы: измерение уровня стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови и моче или ангиографические и ультразвуковые (УЗ) методики – инвазивные (например, с использованием ацетил-

холина) и неинвазивные. Доступнее применение неинвазивной УЗ-методики, при которой вазомоторная функция коронарных артерий оценивается по состоянию плечевой или поверхностной бедренной артерии. Метод основан на способности эндотелия в условиях механической пробы с реактивной гиперемией высвобождать NO, что, соответственно, приводит к вазодилатации. Нормальным ответом эндотелия считается прирост диаметра плечевой артерии (Δd) более 10% от исходного.

В развитии АГ с позиций эндотелиальной дисфункции играет роль не только уменьшение продукции NO сосудистой стенкой, но также активация локальной секреции вазоконстрикторов – эндотелина-1 (Э-1), ангиотензина II и других. Э-1 – пептид эндотелиального происхождения, ему присущи следующие свойства: сосудосуживающее действие (вазоконстрикторный эффект превышает таковой у норадреналина в 100 раз, ангиотензина II – в 10 раз) [5], стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, ингибирование фибринолиза, стимуляция адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, что способствует участию Э-1 в развитии воспаления и атеросклероза. Наиболее значимым является вазоконстрикторный эффект Э-1, механизм которого заключается во взаимодействии Э-1 с эндотелиновым рецептором-A, находящимся на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, далее происходит активация G-белков и фосфолипазы C с последующим повышением концентрации кальция в гладкомышечных сосудах и развитием вазоконстрикции. Выявлено повышение уровня Э-1 в крови у больных стенокардией, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [6].

Наряду с сахарным диабетом заболевания щитовидной железы имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. Общая распространенность манифестного гипотиреоза по данным различных эпидемиологических исследований составляет от 0,8 до 10%, субклиническо-

го гипотиреоза – от 1 до 15% [7]. Частота гипотиреоза у больных СД значительно выше, чем в общей популяции, и составляет по данным разных авторов от 6,9% до 35%, субклинического – от 8,6 до 31% [8]. Известно, что наличие сопутствующего гипотиреоза ухудшает показатели липидного спектра, углеводного обмена [9], тем самым способствует прогрессированию сосудистых осложнений.

Вопреки традиционным представлениям о том, что гипотиреоз сопровождается артериальной гипотензией, в 90-х годах XX века Р. Landerson впервые указал, что АГ при первичном гипотиреозе является распространенным явлением. В настоящее время известно, что АГ при первичном гипотиреозе встречается от 20% до 35% и носит преимущественно диастолический характер [10], что связано в основном с повышением ОПСС (мукоидный отек, снижение эластичности сосудистой стенки), задержкой натрия и воды за счет избытка гликозаминогликанов и вазопрессина в тканях, снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и натрийуретического пептида, уменьшением прямого вазодилатирующего эффекта трийодтиронина при недостатке тиреоидных гормонов. Было показано, что степень АГ при гипотиреозе в фазе медикаментозной субкомпенсации положительно коррелирует с длительностью АГ и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [11].

В настоящее время получены данные о развитии эндотелиальной дисфункции на фоне гипотиреоза. Так, согласно публикации Lekakis et al., отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии как у пациентов с ТТГ более 10 мМЕ/л, так и у пациентов с ТТГ от 4,01 до 10 мМЕ/л в сравнении с контролем [12]. Выявлены статистически значимо более высокие концентрации Э-1 и других маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом [13]. Среди причин снижения ЭЗВД указывается возможное повреж-

дающее действие иммунных комплексов на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), дефицит трийодтиронина, влияние гиперлипидемии на состояние сосудистого эндотелия при гипотиреозе [14, 15].

Цель: изучение особенностей артериальной гипертензии и нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

Материалы и методы

В эндокринологическом отделении ГБУ РО ОКБ обследовано 63 больных СД 1 и 2 типа и артериальной гипертензией 2-3 степени. Из них 1 группа, 38 человек – СД 1 и 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом (АИТ – у 21 чел., послеоперационный гипотиреоз – 17 чел.). Средний возраст $57,6 \pm 1,7$ лет, длительность СД – $9,6 \pm 0,9$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $31,8 \pm 1,2$ кг/м². 2 группа – 25 больных СД 1 и 2 типа без патологии щитовидной желе-

зы. Средний возраст $57,8 \pm 1,3$ лет, длительность СД – $10,1 \pm 1,2$ лет, ИМТ – $34,4 \pm 1,0$ кг/м². ТТГ в 1-й группе на фоне заместительной терапии левотироксином (50-200 мкг/сут) составил $5,1 \pm 0,8$ мкМЕ/мл, во 2-й группе – $1,3 \pm 0,1$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$); уровень тетрайодтиронина (св. Т4) – $15,4 \pm 0,2$ и $14,1 \pm 0,5$ пмоль/л соответственно в 1-й и 2-й группе, $p > 0,05$ (табл. 1).

Пациенты обеих групп получали сахароснижающую терапию пероральными препаратами (метформин, гликлазид МВ, глимеиприд, вилдаглиптин, саксаглиптин) в виде монотерапии, комбинированной пероральной терапии и в сочетании с инсулином или инсулинотерапию в базал-болюсном режиме (инсулин гларгин, детемир, аспарт, глулизин). В качестве гипотензивной терапии использовались препараты: лизиноприл, периндоприл, лозартан, валсартан, индапамид, бисопролол, небиволол, амлодипин, дилтиазем, моксонидин в комбинации.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	1 группа 38 чел.	2 группа 25 чел.	P
Средний возраст, лет	$57,6 \pm 1,7$	$57,8 \pm 1,3$	$p > 0,05$
Длительность СД, лет	$9,6 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,2$	$p > 0,05$
Длительность гипотиреоза, лет	$8,4 \pm 0,6$	-	-
Длительность АГ, лет	$8,2 \pm 0,7$	$9,5 \pm 0,4$	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$31,8 \pm 1,2$	$34,0 \pm 1,0$	$p > 0,05$
ТТГ, мкМЕ/мл	$5,1 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,1$	$p < 0,001$
Св. Т4, пмоль/л	$15,4 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,5$	$p > 0,05$

Проведено исследование углеводного (гликемия натощак, постпрандиальная, HbA1c), липидного обмена – ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды (ТГ), с вычислением индекса атерогенности (ИА), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (св. Т4), инсулина (ИРИ), индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле HOMA-IR (Homeostasis model assessment insulin resistance). Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом в плазме крови (Biomedica Gruppe) в ЦНИЛ РязГМУ. Суточное мониторирование артериального давления

(СМАД) проводилось по стандартной методике с помощью аппарата системы «Валента». Оценку ЭЗВД проводили с помощью механического теста (манжеточной пробы). Использовали дуплексное сканирование плечевой артерии по методике D. Celermajer с соавт. (1992) на ультразвуковом сканере LOGIQbook XP (China) с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Поток-зависимую дилатацию, как характеристику эндотелий-зависимого ответа, рассчитывали по отношению изменения диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии (после 5-минутно-

го прекращения кровотока в конечности) к исходному диаметру артерии в диастоле, выраженному в процентах. Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД) оценивалась после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина. При исследовании ЭЗВД и Э-1 контрольную группу составили 12 человек без нарушений углеводного обмена и патологии щитовидной железы, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки материала использовалась программа STATISTICA 6. Данные представлены в виде $M \pm m$. Связь между показателями устанавливали, используя t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова-Смирнова. Коэффициент корреляции r рассчитывали методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на включение в исследование.

Результаты и их обсуждение

При анализе показателей углеводного обмена уровень HbA1c составил в 1-й группе $8,9 \pm 0,2\%$, во 2-й группе – $8,0 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$), глюкоза крови натощак – $8,7 \pm 0,3$ ммоль/л и $7,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), постпрандиальная гликемия – $11,2 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). При оценке уровня ИРИ у больных СД 2 типа выявлено достоверное повышение данного показателя в 1-й группе в сравнении со 2-й группой ($16,9 \pm 1,8$ и $10,7 \pm 1,5$, $p < 0,05$), а также индекса НОМА-IR ($6,63 \pm 0,9$ и $2,84 \pm 0,4$, соответственно, $p < 0,01$) (табл. 2), что согласуется с литературными данными: у больных СД 2 типа при дефиците тиреоидных гормонов в большинстве исследований, проведенных с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа и расчетом индекса НОМА-IR и Matsuda, обнаружено снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой ткани, обусловленное инсулинорезистентностью [16].

По данным большинства исследователей при гипотиреозе отмечается нарушение липидного обмена с повышением концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, что объясняется уменьшением скорости распада липидов вследствие снижения активности липопротеидлипазы и ухудшением экскреции атерогенных фракций липидов с желчью [17]. При межгрупповом сравнении показателей липидного спектра у пациентов 1-й группы выявлено достоверное повышение ОХС в сравнении с 2-й группой ($6,7 \pm 0,17$ и $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,01$), ХС ЛПНП ($4,3 \pm 0,04$ и $3,4 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,01$), ТГ ($4,2 \pm 0,2$ и $2,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,01$) и ИА ($5,1 \pm 0,08$ и $3,8 \pm 0,2$, $p < 0,01$), а также умеренная тенденция к снижению ХС ЛПВП ($1,1 \pm 0,2$ и $1,25 \pm 0,1$ ммоль/л, $p > 0,05$) (табл. 2). Установлена сильная прямая корреляционная зависимость показателей ОХС ($r = 0,76$, $p = 0,01$) ХС ЛПНП ($r = 0,78$, $p = 0,036$), ТГ ($r = 0,82$, $p = 0,02$) и средняя ИА ($r = 0,68$, $p = 0,006$) от уровня ТТГ в группе больных СД в сочетании с гипотиреозом.

При анализе результатов СМАД средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневное и ночное время у пациентов 1-й и 2-й групп существенно не различались и находились на фоне гипотензивной терапии в пределах нормальных значений. Однако индекс времени ДАД (гипер) был значительно повышен (более 50%) у пациентов обеих групп и составил: ДАД день – $86,9 \pm 7,3\%$ и $68,5 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$); ДАД ночь – $87,2 \pm 7,1$ и $69,8 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$), ДАД 24 ч – $87,1 \pm 7,0\%$ и $68,6 \pm 6,2\%$ ($p < 0,05$) у пациентов 1-й и 2-й группы соответственно. Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД была умеренно повышена у пациентов обеих групп, что, по-видимому, связано с недостаточным снижением АД в ночные часы. Вариабельность САД и ДАД на фоне проводимой антигипертензивной терапии не превышала нормальных значений (15 мм рт.ст.) у пациентов обеих групп (табл. 3).

У больных обеих групп отмечено нарушение циркадности ритма АД в виде недостаточного снижения САД и ДАД в

Таблица 2

Показатели углеводного, липидного обмена и функции эндотелия

Показатель	1 группа	2 группа	P
HbA1c, %	8,9±0,2	8,0±0,2	p<0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	8,7±0,3	7,1±0,2	p<0,001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,2±0,3	8,6±0,4	p<0,001
ОХС, ммоль/л	6,7±0,17	5,72±0,2	p<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3±0,04	3,4±0,2	p<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,25±0,1	p>0,05
Триглицериды, ммоль/л	4,2±0,2	2,2±0,2	p<0,01
Индекс атерогенности	5,1±0,08	3,6±0,2	p<0,01
ИРИ, ммЕ/л	16,9±1,8	10,7±1,5	p<0,05
НОМА-IR	6,63±0,9	2,84±0,4	p<0,01
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,56±0,09	0,88±0,07	p<0,001
ЭЗВД, %	11,4±1,2	18,1±1,1	p<0,05
ЭНВД, %	20,2±1,9	16,8±1,3	p>0,05

Таблица 3

Показатели суточного мониторингирования АД

Показатель	1 группа	2 группа	P
Среднее САД 24ч, мм. рт. ст.	121,7±5,0	125,8±9,1	p>0,05
Среднее ДАД, 24ч, мм. рт. ст.	72,8±4,9	77,1±5,9	p>0,05
Индекс времени САД гипер. 24ч, %	18,1±1,1	20,5±2,6	p>0,05
Индекс времени ДАД гипер. день, %	86,9±7,3	68,5±5,6	p<0,05
ночь, %	87,2±7,1	69,8±5,8	p<0,05
24ч, %	87,1±7,0	68,6±6,2	p<0,05
Вариабельность САД 24ч, мм. рт. ст.	13,6±0,9	12,4±0,8	p>0,05
Вариабельность ДАД 24ч, мм. рт. ст.	9,9±0,8	11,3±1,0	p>0,05
Суточный индекс САД, %	6,7±0,8	4,9±0,6	p>0,05
Суточный индекс ДАД, %	8,5±0,9	6,3±0,8	p>0,05
СУП САД, мм. рт. ст.	6,8±0,5	11,2±1,2	p<0,01
СУП ДАД, мм. рт. ст.	6,3±0,4	11,2±1,1	p<0,01

ночные часы, что, по-видимому, обусловлено развитием диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии. Такой извращенный суточный ритм АД сопряжен с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Нормальный профиль САД – диппер зарегистрирован у пациентов 1-й группы в 17,6±2,8% случаев, во 2-й группе – более, чем в 2,3 раза чаще – 41,2±1,5% (p<0,05). Профиль нон-диппер, напротив, имел место в 2 раза чаще в 1-й группе – у 47,1±3,8% больных, во 2-й – лишь у 23,5±2,5% (p<0,05) (рис. 1).

Суточный индекс ДАД: нон-диппер в 1-й группе выявлен у 41,3±3,6%, во 2-ой – 35,3±2,5% (p>0,05), профиль диппер – больше во 2-й группе – 35,5±2,9% против 23,5±1,8% в 1-й группе (p<0,01) (рис. 2).

При выполнении пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии после декомпрессии (Δd) был достоверно снижен у пациентов обеих групп в сравнении с контролем (26,3±1,7%) и составил в 1-й группе 11,4±1,7%, во 2-й – 18,1±2,8% (p<0,05) (рис. 3). Показатель Δd менее 10%, указывающий на снижение ЭЗВД, выявлен у 45,5% больных в 1-й

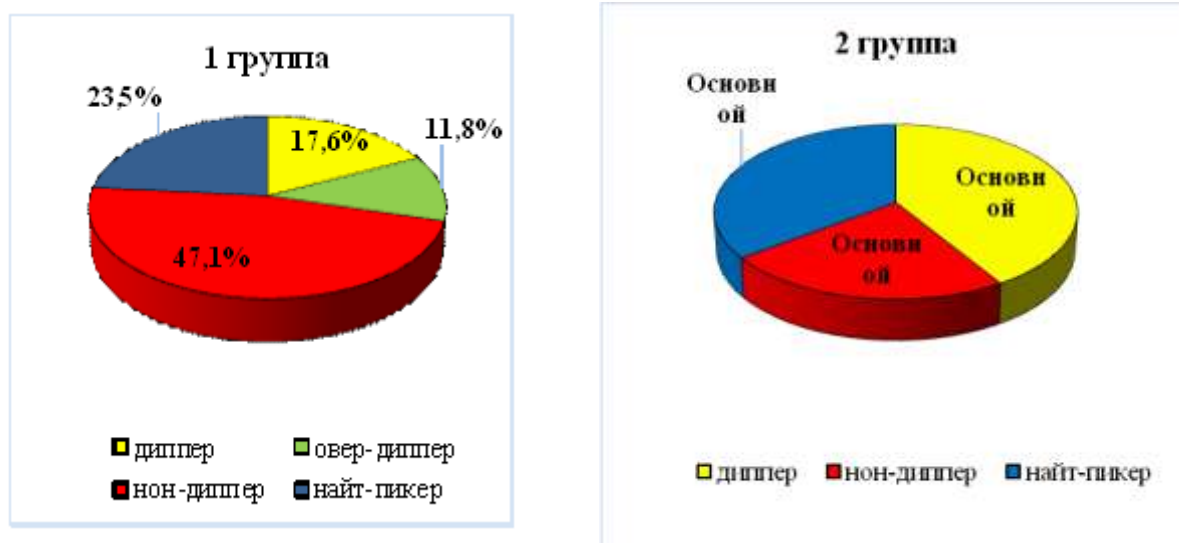


Рис. 1. Суточный индекс САД

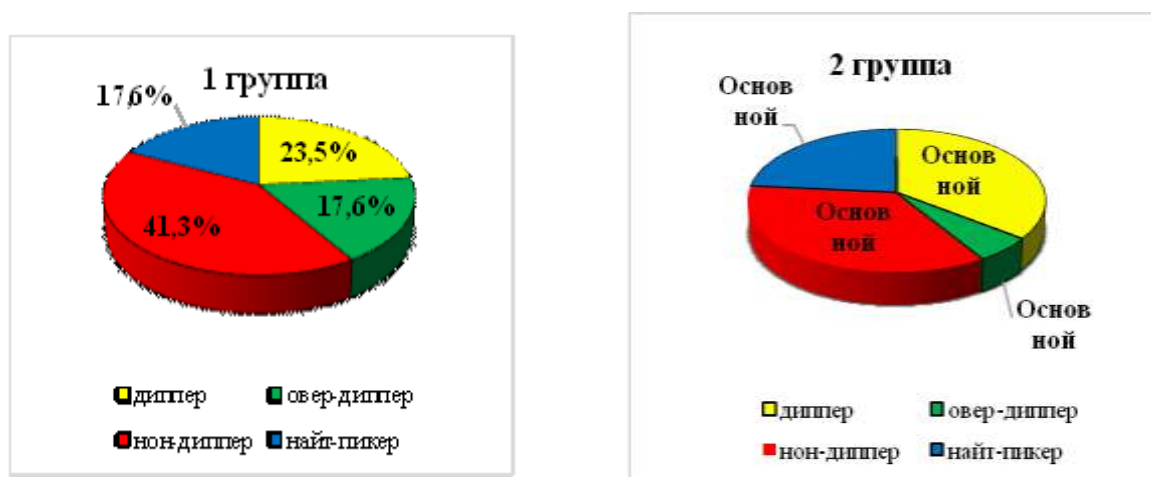


Рис. 2. Суточный индекс ДАД

группе и у 31,5% во 2-й. При оценке синтетической функции эндотелия уровень Э-1 составил в 1-й группе – $1,56 \pm 0,09$, во 2-й группе – $0,88 \pm 0,07$ фмоль/мл ($p < 0,001$), в контроле – $0,65 \pm 0,1$ фмоль/мл, (рис. 4), референсные значения – менее 0,26 фмоль/мл. Полученные результаты указывают на более выраженные изменения сосудодвигательной и синтетической функции эндотелия у больных сочетанной патологией и согласуются с литературными данными. Так, в работе В.В. Самитина с соавт. было показано, что при субклиническом гипотиреозе степень нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, определяемая

по уровню ЭЗВД плечевой артерии, коррелировала с уровнем ТТГ [18]. В нашем исследовании у больных 1-й группы также выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и параметрами функции эндотелия: ТТГ и Δd : $r = -0,46$, $p = 0,041$; ТТГ и Э-1: $r = 0,36$, $p = 0,067$.

При проведении корреляционного анализа у больных обеих групп выявлена достоверная обратная зависимость между показателями ЭЗВД (Δd) и Э-1 ($r = -0,67$, $p = 0,006$), что указывает на возможное отрицательное влияние повышенного уровня Э-1 на продукцию NO или на ингибирование его вазодилатирующего эффекта [19].

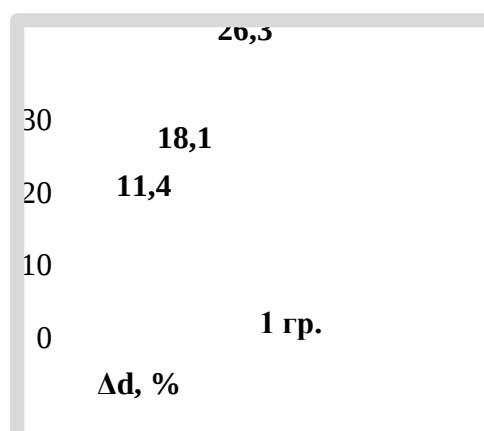


Рис. 3. ЭЗВД (Δd) при проведении пробы с реактивной гиперемией

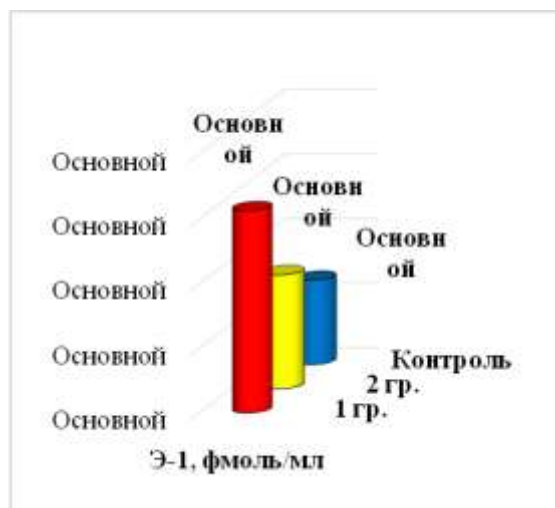


Рис. 4. Уровень Эндотелина-1

При оценке взаимного влияния АД и ДЭ выявлены корреляционные связи параметров СМАД и ДЭ (табл. 4). В большей степени отмечена взаимосвязь ЭЗВД и Э-1 с показателями САД и суточным индексом САД и ДАД, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о патологическом воздействии высокого гидравлического давления на эндотелий сосудов, приводящего к механическому повреждению клеток эндотелия.

Среди факторов, влияющих на функцию эндотелия, логично предположить влияние возраста и ИМТ с учетом прогрессирования атеросклеротических процессов

и повышения жесткости артерий. При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная зависимость ЭЗВД и возраста пациентов: $r=-0,53$, $p=0,032$; ЭЗВД и ИМТ: $r=-0,38$, $p=0,042$. Связь ЭЗВД и длительности СД отмечена только у больных СД2 типа, что нельзя сказать о пациентах с СД1 типа, это не противоречит литературным данным [20].

Известно, что конечные продукты гликирования, образующиеся при гипергликемии у больных СД, взаимодействуют с белками базальной мембраны, что приводит к изменению ее структуры, снижению эластичности сосудистой стенки, уменьшению

Таблица 4

**Корреляционная зависимость показателей СМАД
и эндотелиальной функции**

Показатель	ЭЗВД (Δd)		Эндотелин-1	
	r	p	r	P
Индекс времени САД (гипер) день	-0,40	0,068	0,33	0,041
Индекс времени САД (гипер) ночь	-0,49	0,047	-	-
Индекс времени САД (гипер) 24 часа	-0,42	0,050	-	-
Суточный индекс САД	0,44	0,043	-0,39	0,031
Суточный индекс ДАД	-	-	-0,32	0,051

ответа на действие NO [21]. В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями НвА1с и ЭЗВД: $r = -0,496$, $p = 0,001$.

Рядом авторов отмечено, что при одинаковом уровне гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа нарушение функции эндотелия более выражено у больных СД 2 типа [21]. В нашем исследовании при сравнении показателей у пациентов с СД 1 типа ЭЗВД (Δd) составила $26,6 \pm 3,5\%$, у больных СД 2 типа почти в 2 раза меньше – $14,4 \pm 1,6\%$, ($p < 0,05$), при этом больные СД1 и СД2 типа не отличались по возрасту и ИМТ. Различия уровня Э-1 при этом были недостоверны – $0,80 \pm 0,2$ и $1,089 \pm 0,1$ фмоль/мл соответственно ($p > 0,05$). В ряде публикаций отмечается, что нормализация уровня гликемии может приводить практически к полному восстановлению эндотелиальной функции у пациентов с СД 1 типа, что не наблюдается у больных СД 2 типа. Следовательно, существуют и другие факторы, влияющие на формирование ДЭ при СД 2 типа. В частности, считается, что такими дополнительными факторами (помимо указанных выше гипергликемии и АГ) являются инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия.

В настоящее время ДЭ и ИР рассматриваются как тесно ассоциированные состояния. С одной стороны, утверждается, что ДЭ вторична по отношению к ИР и является следствием гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии и АГ. С другой стороны, считается, что ДЭ, в частности недостаточная ЭЗВД, способствует сниже-

нию транспорта инсулина через эндотелий и замедлению утилизации глюкозы тканями [21]. При анализе показателей ИРИ и НОМА-IR и ЭЗВД у больных СД 2 типа нами выявлена корреляционная зависимость: между ЭЗВД и ИРИ: $r = -0,55$, $p = 0,052$; ЭЗВД и НОМА-IR: $r = -0,44$, $p = 0,034$.

Известно, что в условиях дислипидемии под действием окисленных ЛПНП снижается активность эндотелиальной NO-синтазы и биодоступность NO. По данным других авторов высокий уровень ОХС вызывает повреждение эндотелия, при этом продукция NO сосудами увеличивается, а его биоактивность резко падает [22]. Е.П. Турмовой с соавт. показано, что длительная гиперлипидемия при гипотиреозе в эксперименте вызывает угнетение функции эндотелия и, возможно, способствует апоптотической гибели эндотелиоцитов, приводит к снижению активности антиоксидантных систем [23]. В нашей работе выявлена корреляция уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ИА с величиной ЭЗВД. Зависимость Э-1 от параметров липидного спектра была недостоверной (табл. 5).

Наличие сопутствующего гипотиреоза оказывает отрицательное влияние на показатели ИР и липидного обмена у больных СД, особенно СД 2 типа [24], что подтверждается результатами данного исследования и было показано выше (табл. 2). Это может являться дополнительным механизмом ухудшения состояния эндотелия сосудов при коморбидной патологии – СД и первичный гипотиреоз.

Таблица 5

Корреляционная зависимость показателей липидного спектра и эндотелиальной функции

Показатель	ЭЗВД (Δd)		Эндотелин-1	
	r	p	r	p
ОХС	-0,45	0,046	0,23	0,086
Триглицериды	-	-	-	-
ХС ЛПНП	-0,37	0,052	-	-
ХС ЛПВП	0,33	0,043	-	-
Индекс атерогенности	-0,49	0,031	0,34	0,055

В литературе описаны возможности медикаментозного воздействия на функцию эндотелия: предлагается использование антиоксидантов, статинов, фибратов, что требует дальнейшего изучения. Отмечено положительное влияние гликлазида МВ, метформина, инкретинов путем реализации основных и плеiotропных эффектов (например, стимуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, влияние на нуклеарный фактор каппа β – NF κ B и др.), а также достижения целевых показателей углеводного, липидного обмена, АД, снижения инсулинорезистентности. Компенсация гипотиреоза при коморбидной патологии также может способствовать улучшению показателей функционального состояния эндотелия сосудов и профилактике микро- и макроваскулярных осложнений сахарного диабета.

Выводы

1. Гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический оказывает отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, артериальное давление у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

2. Особенности артериальной гипертензии при сочетании сахарного диабета и первичного гипотиреоза являются увеличение индекса времени диастолического артериального давления и нарушение циркадности ритма артериального давления с преобладанием профиля нон-диппер.

3. У больных коморбидной патологией – сахарный диабет и первичный гипотиреоз отмечаются более выраженные изменения функционального состояния эндотелия – снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, свидетельствующее о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия и более высокая концентрация показателя синтетической функции эндотелия – эндотелина-1. Параметры дисфункции эндотелия коррелируют с показателями углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, уровнем тиреотропного гормона и артериального давления у больных сочетанной патологией.

4. Достижение целевых уровней углеводного, липидного обмена, артериального давления, снижение инсулинорезистентности, коррекция гипотиреоза способствует улучшению функционального состояния эндотелия при полиэндокринопатии – сахарный диабет и первичный гипотиреоз.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011. 82 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: МИА, 2016. 75 с.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенин А.С., Новиков А.Н. Варианты

- экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. №3. С. 143-147.
4. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. №3. С. 24-32.
 5. Мартынюк Т.В., Чазова Н.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан // Системные гипертензии. 2008. №4. С. 3-6.
 6. Лебедева М.В., Стахова Т.Ю., Балкарев И.М., Минакова Е.Г., Зайцева Л.И. и др. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией // Клиническая нефрология. 2009. №3. С. 57-61.
 7. Bensenor I.M., Olmos R.D., Lotufo P.A. Hypothyroidism in elderly: diagnosis and management // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 97-111.
 8. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N., Byrav D.S., Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus // Biomedical Research. 2012. Vol. 23, № 2. P. 170-172.
 9. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карпыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляция углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №4. С. 1-4.
 10. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. 2016. №4. С. 40-43.
 11. Селиванова Г.Б. Вопросы оптимизации лечения артериальной гипертензии при гипотиреозе: роль и место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента // Артериальная гипертензия. 2008. №3. С. 270-274.
 12. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values // Thyroid. 1997. Vol. 7, № 3. P. 411-414.
 13. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа на маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Терапевтический архив. 2012. №11. С. 47-50.
 14. Xiang G., He Y., Zhao L. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilatation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism // Clin. Endocrinol. 2006. Vol. 64, № 6. P. 698-702.
 15. Napoli R., Guardazole V. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, № 1. P. 250-254.
 16. Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 160, №5. P. 785-790.
 17. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Е.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. М., 2003. 39 с.
 18. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. №1. С. 26-29.
 19. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes // Vasc. Health Risk Manag. 2008. Vol. 4, № 5. P. 1061-1068.

20. Кособян Е.П., Ярек-Мартынова Е.Р., Парфенов А.С., Болотская Л., Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии // Сахарный диабет. 2011. №3. С. 55-59.
 21. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Эндотелиальная дисфункция и пути ее коррекции. В кн.: Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 474-508.
 22. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гасанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // Кардиология. 2010. №5. С. 54-60.
 23. Турмова Е.П., Лукьянов П.А., Григорюк А.А., Бычков Е.А., Цыбульский А.В. Развитие эндотелиальной дисфункции при экспериментальной гиперлипидемии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. №1. С. 97-100.
 24. Берстнева С.В., Урясьев О.М., Дубинина И.И. Нарушения системы фибринолиза у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом // Земский врач. 2015. №1. С. 49-53.
- References**
1. Dedov II, Shestakova MV. *Saharnyj diabet. Ostrye i hronicheskie oslozhenija* [Diabetes mellitus. Acute and chronic complications]. Moscow: MIA; 2011. 82 p. (in Russian)
 2. Dedov II, Shestakova MV. *Saharnyj diabet tipa 2: ot teorii k praktike* [Diabetes mellitus type 2: from theory to practice] Moscow: MIA; 2016. 75 p. (in Russian)
 3. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Novikov AN. Varianty jeksperimental'nogo modelirovanija venoznoj jendotelial'noj disfunkcii: sovremennoe sostojanie problemi [Ways of experimental modeling of venous endothelial dysfunction: the present state of problem] *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2014; 3: 143-147. (in Russian)
 4. Shishkin AN, Lyndina ML. Jendotelial'naja disfunkcija, metabolicheskij sindrom i mikroal'buminurija [Endothelial dysfunction, metabolic syndrome and microalbuminuria]. *Nefrologija* [Nephrology]. 2009; 3: 24-32. (in Russian)
 5. Martynjuk TV, Chazova NE. Novye vozmozhnosti v strategii lechenija bol'nyh s idiopaticeskoy legochnoj gipertenziej: antagonist receptorov jendotelina bozentan [New opportunities in strategy of treatment of patients with idiopathic pulmonary hypertension: antagonist of endothelin-receptors Bozentan]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2008; 4: 3-6. (in Russian)
 6. Lebedeva MV, Stahova Tju, Balkarev IM, Minakova EG, Zajceva LI. i dr. Al'buminurija, plazmennaja koncentracija endotelina-1 i ateroskleroticheskoe porazhenie sonnyh arterij u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Albuminuria, Endothelin-1 plasma concentration and atherosclerotic lesion of carotids in patient with arterial hypertension]. *Klinicheskaja nefrologija* [Clinical Nephrology]. 2009; 3: 57-61. (in Russian)
 7. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in elderly: diagnosis and management. *Clin. Interv. Aging*. 2012; 7: 97-111.
 8. Swamy RM, Naveen K, Srinivasa K, Manjunath GN, Byrav DS, Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedical Research*. 2012; 23: 170-172.
 9. Dubinina II, Urjas'ev OM, Karapysh TV. Ocenka kachestva zhizni i korreljacija uglevodnogo obmena, gormonal'nogo spektra u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa s pervichnym gipotireozom, oslozhnennym distal'noj nejropatiej [Evaluation of quality of life and correlation carbohydrate metabolism, hormonal spectrum in patients with diabetes type 2 and primary hypothyroidism complicated distal neuropathy]. *Rossijskij me-*

- diko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2011; 4: 1-4. (in Russian)
10. Petunina NA, Truhina LV, Martirosjan NS, Petunina VV. Porazhenie razlichnyh organov isystem pri gipotireoze [Injury of Various Organs and Body Systems during Hypothyroidism]. *Jeffektivnaja farmakoterapija* [Effective Pharmacotherapy]. 2016; 4: 40-43. (in Russian)
 11. Selivanova GB. Voprosy optimizacii lechenija arterial'noj gipertenzii pri gipotireoze: rol'i mesto ingibitorov angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta [Questions of treatment optimization of arterial hypertension in hypothyroidism: role and place of angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Arterial'naja gipertenzija* [Arterial Hypertension]. 2008; 3: 270-274. (in Russian)
 12. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*. 1997; 7: 411-414.
 13. Kasatkina SG, Panova TN. Vlijanie zamestitel'noj terapii subklinicheskogo gipotireoza u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa na markeri riska razvitija serdechno-sosudistyh oslozhnenij [Impact of replacement therapy for subclinical hypothyroidism on cardiovascular risk markers in patients with diabetes mellitus type 2]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive]. 2012; 11: 47-50. (in Russian)
 14. Xiang G, He Y, Zhao L. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilatation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin. Endocrinol*. 2006; 64: 698-702.
 15. Napoli R, Guardazole V. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92: 250-254.
 16. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol*. 2009; 5: 785-790.
 17. Troshina EA, Aleksandrova GF, Abdulhabirova EM, Mazurina NV. *Sindrom gipotireoza v praktike internista* [Sindrom of hypothyroidism in internist practice]. Moscow; 2003. 39 p. (in Russian)
 18. Samitin VV, Rodionova TI. Faktory serdechno-sosudistogo riska, svjazannye s funkciej jendotelija, pri subklinicheskom gipotireoze [Endothelium-related cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism]. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija* [Clinical and experimental thyroidology]. 2009; 1: 26-29. (in Russian)
 19. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc. Health Risk Manag*. 2008; 4: 1061-1068.
 20. Kosobjan EP, Jarek-Martynova ER, Parfenov AS, Bolotskaja LL, Shestakova MV. Ocenka sostojanija jendotelial'noj funkcii i rigidnosti arterial'noj stenki u bol'nyh saharnym diabetom 1 tipa na raznyh stadijah diabeticeskoy nefropatii [Assessment of endothelial function and arterial rigidity in patients with type 1 diabetes mellitus at different stages of diabetic nephropathy]. *Saharnyj diabet* [Diabetes Mellitus]. 2011; 3: 55-59. (in Russian)
 21. Ametov AS, Solov'eva OL. Jendotelial'naja disfunkcija i puti ee korrekcii. [Endothelial dysfunction and ways of its correction]. V kn.: *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija* [In: Diabetes mellitus type 2. Problems and decisions]. Moscow: GEOTAR Media; 2013. p. 474-508. (in Russian)
 22. Zagidullin NSh, Valeeva KF, Gassanov N, Zagidullin ShZ. Znachenie disfunkcii jendotelija pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah i metody ee medikamentoznoj korrekcii [Value of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of its correction with drugs]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2010; 5: 54-60. (in Russian)

23. Turmova EP, Luk'janov PA, Grigorjuk AA, Bychkov EA, Cybul'skij AV. Razvitie jendotelial'noj disfunkcii pri jeksperimental'noj giperlipidemii [Development of endothelial dysfunction in experimental hyperlipidemia]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2012; 1: 97-100. (in Russian)
24. Berstneva SV, Urjas'ev OM, Dubinina II. Narushenija sistemy fibrinoliza u bol'nyh saharnym diabetom v sochetanii s gipotireozom [Fibrinolysis system disorders in patients with diabetes mellitus and hypothyroidism]. *Zemskij vrach* [Territorial doctor]. 2015; 1: 49-53. (in Russian)

Дубинина И.И. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, зав. курсом эндокринологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Урясьев О.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Берстнева С.В. – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: berst.ru@mail.ru

Никифоров А.А. – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.853

СПЕЦИФИКА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ И АССОЦИАТИВНЫХ МЕХАНИЗМОВ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин, Н.А. Куликова

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

В статье представлены результаты изучения показателей сенсорных и когнитивных вызванных потенциалов у 72 практически здоровых лиц и 148 больных эпилепсией при моделировании целенаправленной деятельности при помощи теста Шульте-Горбова. Оценено взаимодействие данных механизмов и прогностическая значимость физиологических показателей для определения результативности деятельности при помощи технологии искусственных нейронных сетей. Обнаружена большая физиологическая стоимость функционирования данных механизмов у больных эпилепсией, преобладающая роль характеристик деятельности афферентных систем и когнитивного потенциала P300 в прогнозировании различий результативности у испытуемых.

Ключевые слова: результативность деятельности, эпилепсия, зрительные вызванные потенциалы, слуховые вызванные потенциалы, когнитивные вызванные потенциалы P300, условно-негативное отклонение, искусственные нейронные сети, физиологическая стоимость деятельности.

THE SPECIFICITY OF FUNCTION OF AFFERENT AND ASSOCIATIVE CORTICO-SUBCORTICAL MECHANISMS IN GROUPS OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH EPILEPSY WITH DIFFERENT EFFECTIVENESS OF PURPOSEFUL ACTIVITY

R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, M.M. Lapkin, N.A. Kulikova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysokovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

The results of study of parameters of exogenous and cognitive evoked potential in groups of 72 healthy people and 148 patients with epilepsy and its influences on modeling purposeful activity (test Gorbov-Shulte) are presented. The interactions of mechanisms and prognostic value of physiologic parameters for determination of effectiveness of purposeful activity were estimated using artificial neural network technology. The higher physiological cost in activity of these mechanisms and greater role of characteristics of afferent systems activity in prognosis of resultness in patients with epilepsy are determined.

Keywords: *effectiveness of activity, epilepsy, visual evoked potentials, auditory evoked potentials, cognitive evoked potentials P300, contingent negative variation, artificial neural network, physiological cost of activity.*

Деятельность афферентных систем и ассоциативных корково-подкорковых структур является одним из узловых системных механизмов результативного поведения человека. Отдельные компоненты вызванных потенциалов (ВП) соотносятся с определёнными стадиями процессов обработки информации: от базовых сенсорных процессов до высших интегративных уровней [1]. Показатели ВП головного мозга, отражая специфические афферентные процессы, находятся в тесной зависимости от деятельности неспецифических модулирующих систем и функционального состояния головного мозга [2]. Исследование когнитивных ВП значимо при эпилепсии, так как данное заболевание может приводить к существенным сдвигам в когнитивной сфере, а длительный приём противосудорожных препаратов в качестве побочного эффекта имеет снижение когнитивных функций [3], при этом наиболее часто описываются изменения латентности компонентов потенциала P300 [4].

Целью данной работы является выявление особенностей деятельности афферентных систем и ассоциативных корково-подкорковых структур и их влияние на результативность моделируемой деятельности у здоровых лиц и больных эпилепсией.

Материалы и методы

В исследование включено 220 человек; из них 72 практических здоровых человека и 148 больных эпилепсией. Всеми исследуемыми после ознакомления с протоколом исследования (одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО РязГМУ) подписан договор информированного согласия.

Среди практически здоровых лиц 47 мужчин и 25 женщин; средний возраст составил 33,1 года, стандартная ошибка средней 0,56 года. Средний возраст больных эпилепсией составил 34,8 года, стан-

дартная ошибка средней 1,08 года, из них 76 мужчин и 72 женщины.

Целенаправленная деятельность моделировалась при помощи теста Шульте-Горбова, оценивался средний интервал между выборами чисел, среднее время до и после ошибки, среднее число ошибок [5].

Регистрация экзогенных зрительных и слуховых ВП проводилась для оценки деятельности соответствующих сенсорных систем, при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» ООО «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Запись зрительных ВП на шахматный паттерн осуществлялась при расположении активных электродов в отведениях O1, O2, Oz, референтный электрод Fz, заземляющие электроды на ушах, максимальный подэлектродный импеданс составлял 5 кОм. Стимуляция проводилась реверсивным шахматным паттерном на оба полушария зрения одновременно, угловая величина стимула составила 40 угловых минут, расстояние до экрана 1,5 метра. При анализе оценивались латентность компонентов P50, N75, P100, N145, P200, а также межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145, N145P200. Регистрировались длиннотентные слуховые ВП, отражающие в большей степени функцию таламокортикального отдела слухового анализатора; использовалась бинауральная стимуляция звуками длительностью 50 мс, наполнением 1000 Гц, частотой 1-1,5 Гц со случайным компонентом. Отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные в точках A1, A2, заземляющий электрод располагался на лбу (Fpz); верифицировались пики P1, N1, P2, N2; оценивалась латентность и межпиковая амплитуда волн P1N1, N1P2, P2N2. Для объективизации психофизиологических феноменов (извлечение информации об объекте из па-

мости, принятие решения, готовность к деятельности, нейрофизиологические корреляты внимания) и как функциональная характеристика деятельности ассоциативных корково-подкорковых структур регистрировались когнитивные ВП (Р300, условно негативная волна). Регистрация потенциала Р300 осуществлялась при звуковой стимуляции с частотой и вероятностью незначимого стимула 1000 Гц и 80%, значимого – 2000 Гц и 20%, длительность стимула 50 мс, интенсивность 60 Дб SPL, межстимульный интервал составил 1,5 с. Регистрация и усреднение ответа проводилось по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах (A1, A2), полоса частот составила от 0,5 Гц до 30 Гц, эпоха анализа 750 мс. Испытуемый находился в положении сидя с открытыми глазами, предварительно давалась инструкция о нажатии на кнопку ответа пациента при появлении значимого стимула. Анализировались следующие параметры: латентность N2; амплитуда N2 как межпиковая амплитуда P2-N2; латентность P3, мс; амплитуда P3 как межпиковая амплитуда N2-P3, также оценивалось среднее время реакции, число верных и неверных нажатий. Условно-негативная волна (УНВ) регистрировалась в парадигме предупреждающего (тон 2000 Гц) и пускового (1000 Гц) стимулов с активной реакцией пациента на появление пускового стимула в виде нажатия на клавишу. Амплитуда УНВ оценивалась также как характеристика деятельности центральных корковых механизмов готовности к моторной реакции.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. Распределение пациентов на группы осуществлялось методом кластерного анализа (к-средних), сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (Z), различия считались достоверными при уровне вероятной ошибки $p < 0,05$. Для описательной характеристики подгрупп пациентов применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ).

Для корреляционного анализа использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Анализ различия параметров между несколькими группами проводился при помощи дисперсионного анализа (теста Краскелла-Уоллиса (H), значимым считался достигнутый уровень $p < 0,05$ [6]. Построение, обучение и тестирование искусственных нейронных сетей (ИНС) проводилось при помощи пакета программ Statistica Artificial Neural Networks 10.0; были выделены прогностически значимые факторы (предикторы) для распределения исследуемых на группы в зависимости от результативности деятельности [7, 8].

Результаты и их обсуждение

На основе кластерного анализа группа больных эпилепсией разделена на 2 кластера: пациентов с меньшим числом ошибок, меньшим временем выбора числа, средним временем выбора после ошибки и до ошибки (подгруппа 1 – 84 человека) и подгруппа с противоположными характеристиками (подгруппа 2 – 64 человека).

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика показателей теста Шульте-Горбова в группах исследуемых.

При анализе различий по показателям теста Шульте между группой практически здоровых лиц и группой 1 больных эпилепсией выявлено достоверно больший средний интервал выбора, но более короткий интервал времени восстановления после ошибочного ответа у больных эпилепсией, достоверных различий по числу ошибок между данными группами выявлено не было.

Важно, что различия между кластерами больных эпилепсией, выделенными на основе показателей результативности деятельности, определялись и по клиническим показателям. Выявлено достоверно большее среднее ежемесячное число генерализованных приступов, сохраняющихся после коррекции терапии в группе 2 больных эпилепсией (в группе 1 Me=0,05, LQ=0,0; UQ=0,10; в группе 2 Me=0,2, LQ=0,0; UQ=0,30; H=1736; $p=0,041$); в этой же группе выявляется более высокий

Таблица 1

Показатели теста Шульте-Горбова в группах исследуемых

Показатели	Практически здоровые лица			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Средний интервал выбора, с	1,1	1,0	1,3	1,3	1,2	1,7	2,4	1,9	2,5	110	0,001
Время после ошибки, с	0,5	0,0	1,2	0,4	0,0	0,9	2,5	1,0	2,5	50,9	0,001
Время до ошибки, с	0,3	0,0	0,6	0,1	0,0	0,3	0,5	0,2	1,1	46,9	0,001
Среднее число ошибок	0,4	0,2	1,0	0,3	0,0	1,0	1,5	0,8	4,0	40,5	0,001

уровень балльной оценки когнитивных нарушений и социальной дезадаптации (различия достоверны для балльной оценки когнитивных нарушений $U=1549$; $p=0,001$; для оценки уровня социальной адаптации $U=1733$, $p=0,001$).

Выявлены достоверные различия между группами исследуемых с преобладанием амплитуды ранних компонентов

зрительных ВП P50N75 и N75P100 в группе практически здоровых лиц; различия между группами больных эпилепсией также статистически достоверны с меньшими значениями амплитуды в низко результативной группе (для амплитуды P50N75 $U=1979$, $p=0,007$; для амплитуды N75P100 $U=1845$, $p=0,002$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели амплитуды зрительных ВП в исследуемых группах

Показатели амплитуды	Здоровые люди			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
P50N75 в Oz, мкВ	6,8	3,3	10,9	4,2	2,2	7,6	3,0	1,4	5,5	18,7	0,001
N75P100 в Oz, мкВ	13,4	8,6	22,9	11,2	7,4	17,3	8,9	5,0	12,0	18,8	0,001
P100N145 в Oz, мкВ	11,4	7,4	15,7	10,9	7,1	18,2	10,5	6,9	15,1	0,3	0,847
N145P200 в Oz, мкВ	9,1	4,1	11,1	10,0	6,2	16,5	10,4	6,0	15,4	5,1	0,077

Достоверных различий по показателям амплитуды и латентности СВП, а также латентности зрительных ВП между группами не выявлено.

Определяется достоверно большая латентность компонентов N2 и P3 когнитивного ВП P300 в центральных и теменных отведениях (для компонента P3 в лобных) в низко результативной группе больных эпилепсией (табл. 3). Различия латентности показателей когнитивного вызванного потенциала P300 статистически достоверны для

групп 1 и 2 больных эпилепсией (таблица 4) с более низкими значениями латентности в группе больных эпилепсией с низкой результативностью.

В таблице 5 представлены показатели амплитуды когнитивного ВП P300 в группах исследуемых с разной результативностью деятельности. Определяются достоверные различия между группами по межпиковой амплитуде N2P3 P300 в лобных отведениях и межпиковой амплитуде P2N2 в теменных отведениях; амплитуда

Таблица 3

Показатели латентности когнитивного ВП Р300 в исследуемых группах

Показатели	Здоровые люди			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Л N2 в Fz, мс	222	197	255	227	208	257	246	222	257	5,6	0,061
Л P3 в Fz, мс	322	297	347	333	305	352	348	323	380	11,4	0,003
Л N2 в Cz, мс	215	185	248	223	205	247	237	209	255	6,7	0,036
Л P3 в Cz, мс	322	297	347	330	298	360	361	319	393	18,3	0,001
Л N2 в Pz, мс	200	165	248	213	190	237	237	208	260	15,7	0,001
Л P3 в Pz, мс	319	288	340	321	300	343	348	317	390	20,5	0,001

Примечание: Л – латентность

Таблица 4

Статистические критерии различий латентности когнитивного ВП Р300 в группах больных эпилепсией с разной результативностью

Показатели	U	р
Латентность N2 в Fz, мс	2102	0,049
Латентность P3 в Fz, мс	1949	0,010
Латентность N2 в Cz, мс	2136	0,054
Латентность P3 в Cz, мс	1739	0,001
Латентность N2 в Pz, мс	1784	0,002
Латентность P3 в Pz, мс	1629	0,000
Латентность N2 в Fz, мс	2102	0,049
Латентность P3 в Fz, мс	1949	0,010

Р3 компонента достоверно ниже в группе 2 больных эпилепсией, в то время как амплитуда компонента N2 в данной группе достоверно выше. Различия межпиковой амплитуды P2N2 в Pz между группами

больных эпилепсией 1 и 2 статистические достоверны: U=1891, р=0,007.

В таблице 6 представлены характеристики амплитуды УНВ в группах исследуемых.

Таблица 5

Показатели амплитуды когнитивного ВП Р300 в исследуемых группах

Показатели амплитуды Р300	Здоровые люди			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
P2N2 в Fz, мкВ	4,5	1,8	7,1	4,6	2,4	7,7	4,7	2,6	8,8	1,5	0,460
N2P3 в Fz, мкВ	10,8	6,3	14,7	9,5	6,3	14,6	8,8	5,1	12,0	7,4	0,048
P2N2 в Cz, мкВ	3,8	1,4	7,2	4,3	2,0	7,3	5,0	2,3	8,0	1,4	0,498
N2P3 в Cz, мкВ	10,6	6,5	14,5	9,0	5,3	13,3	7,9	5,2	12,0	3,8	0,152
P2N2 в Pz, мкВ	2,3	1,0	4,2	2,9	1,7	5,4	4,5	2,9	7,0	16,4	0,003
N2P3 в Pz, мкВ	8,8	6,2	12,3	7,8	5,17	11,3	7,1	5,2	11,0	4,1	0,123

Таблица 6

Показатели УНВ в группах исследуемых

Показатели	Здоровые люди			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
А УНВ в Fz, мкВ	12,2	8,1	16,9	9,7	5,1	16,3	7,2	4,0	12,4	9,2	0,010
А УНВ в Cz, мкВ	11,0	7,7	18,5	10,3	6,0	13,8	7,0	4,1	11,4	9,3	0,009
А УНВ в Pz, мкВ	7,9	5,1	12,1	7,6	4,7	10,6	6,9	3,7	9,5	2,3	0,307

Примечание: А – амплитуда

Обнаружены достоверные различия между группами по амплитуде УНВ в отведениях Fz и Cz, при этом наибольшее значение амплитуды определяется у здоровых лиц, наименьшее в группе 2 больных эпилепсией. Различия по данным показателям между группами больных эпилепсией 1 и 2 достоверны: для амплитуды УНВ в отведении Fz $U=1876$, $p=0,048$; для амплитуды УНВ в отведении Cz $U=1870$; $p=0,025$.

Были изучены особенности взаимодействия между показателями ВП в группах исследуемых при помощи корреляционного анализа, данные представлены графически в виде корреляционных плеяд. На рисунках 1-3 представлены следующие обозначения: 1 – амплитуда N75P100 зрительного ВП в Oz, 2 – амплитуда P100N145 зрительного ВП в Oz, 3 – латентность N75 зрительного ВП в Oz, 4 – латентность P100 зрительного ВП в Oz, 5 – латентность N145 зрительного ВП в Oz, 6 – латентность P200 зрительного ВП в Oz, 6 – амплитуда P2N2 слухового ВП в Cz, 7 – амплитуда N1P2 слухового ВП в Cz, 8 – латентность N1 слухового ВП в Cz, 9 – латентность P2 слухового ВП в Cz, 10 – латентность N2 слухового ВП в Cz; 11 – латентность N2 P300 в Cz, 12 – латентность P3 P300 в Cz, 13 – амплитуда N2P3 P300 в Cz, 14 – амплитуда P2N2 P300 в

Cz, 15 – амплитуда УНВ в Cz. На рисунках 1-3 представлены корреляционные плеяды взаимоотношения показателей ВП в исходном состоянии в группе практически здоровых лиц, группе 1 и 2 больных эпилепсией соответственно; ЗВП – зрительные вызванные потенциалы, СВВП – слуховые вызванные потенциалы. Определяется наибольшее число парных линейных корреляций в группе 2 больных эпилепсией (9 корреляций в группе практически здоровых лиц и в группе 1 больных эпилепсией, 12 у больных эпилепсией 2).

При помощи технологии ИНС была создана, обучена и тестирована нейронная сеть, реализующая задачу классификации испытуемых на подгруппы на основе физиологических показателей, которая представляла собой многослойный персептрон с 11 входными нейронами. В таблице 7 представлены результаты решения задачи классификации исследуемых при помощи ИНС. Как следует из таблицы, ИНС эффективно прошла процедуру обучения, при тестировании же наибольшее количество ошибок было совершено при распределении испытуемых в группу 2 (28% ошибок).

Были проанализированы показатели, используемые данной ИНС в качестве входных переменных (табл. 8).

Таблица 7

Обобщённые характеристики результатов классификации испытуемых при помощи ИНС

Вариант решения	Здоровые люди	Группа пациентов 1	Группа пациентов 2	Всего
Правильно	83%	77%	72%	77%
Неправильно	17%	23%	28%	23%

Таблица 8

Ранжированный список показателей, используемых ИНС

Ранг	Показатели
1	Латентность N2 когнитивного ВП Р300 в Fz
2	Амплитуда УНВ в Fz
3	Амплитуда N75P100 ЗВП в Oz
4	Амплитуда N1P2 СВП в C3
5	Амплитуда N2P3 когнитивного ВП Р300 в Pz
6	Латентность Р3 когнитивного ВП Р300 в Pz
7	Амплитуда N2P3 когнитивного ВП Р300 в Cz
8	Латентность N2 слуховых ВП в Cz
9	Амплитуда N2P3 когнитивного ВП Р300 в Fz
10	Латентность N2 когнитивного ВП Р300 в Cz
11	Амплитуда УНВ в Pz

Было проведено усреднение рангов используемых показателей, при этом меньшее значение усреднённого ранга отражает большее влияние группы показателей на процедуру классификации; наибольшее значение имели показатели экзогенных ВП (усреднённый ранг 5), далее следовали показатели когнитивного ВП Р300 (ранг 6), показатели УНВ занимали последнее место (ранг 6, 5).

Эффективное решение задачи кластеризации отражает гетерогенность исследуемых по показателям результативности деятельности, при этом группу 1 больных эпилепсией можно обозначить как результативную, а группу 2 как низко результативную. Пациенты с эпилепсией из низко результативной группы имеют более неблагоприятное течение заболевания по клиническим и психолого-социальным характеристикам.

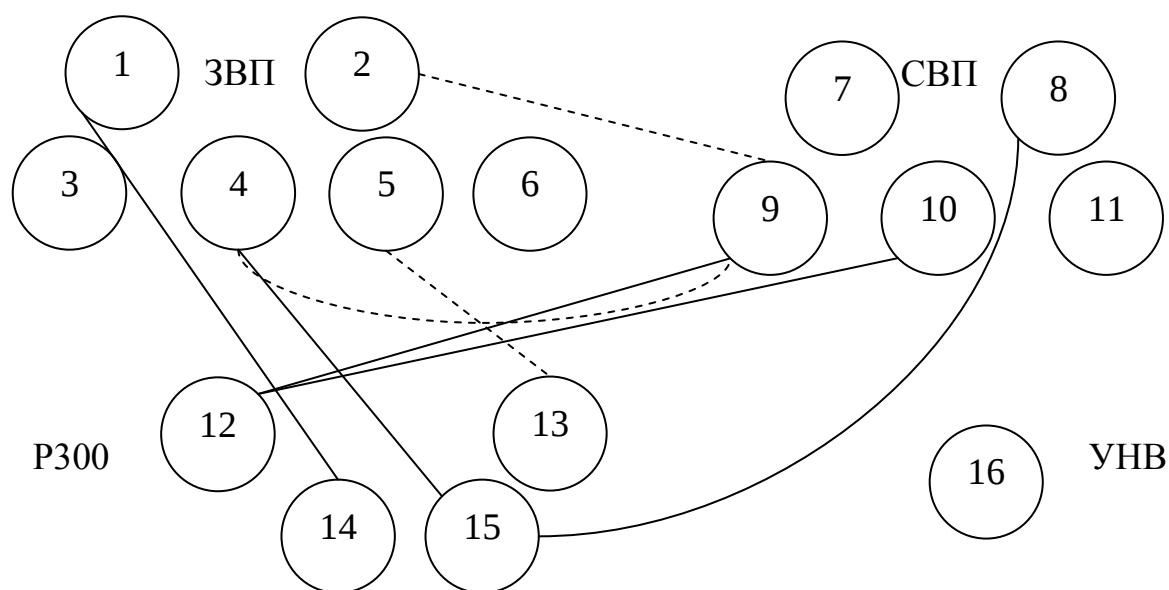


Рис. 1. Корреляционные связи показателей в группе здоровых лиц

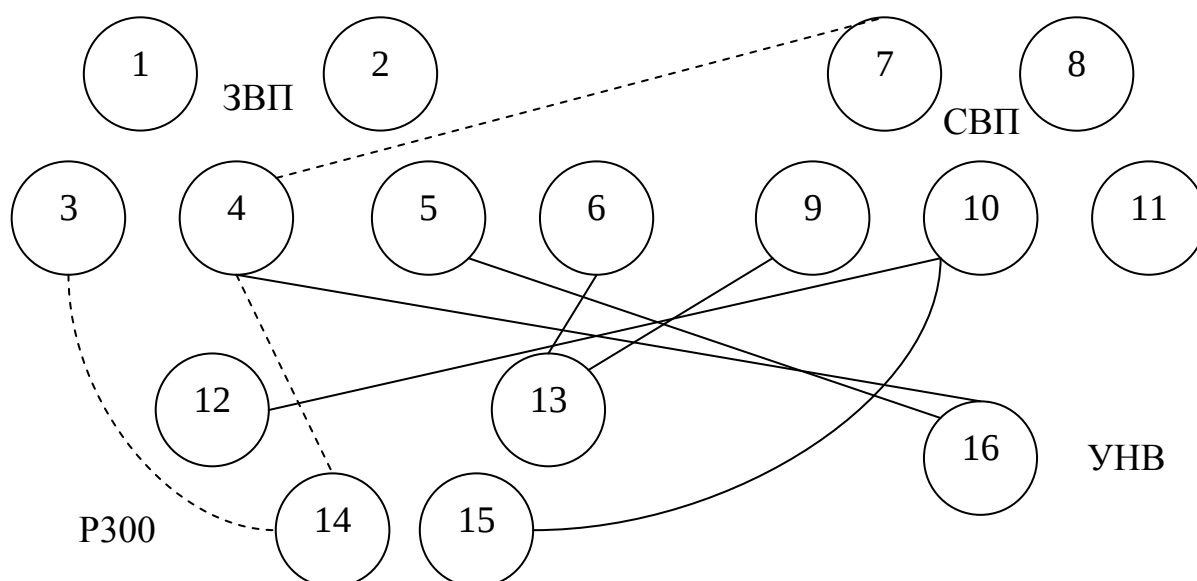


Рис. 2. Корреляционные связи показателей в группе 1 больных эпилепсией

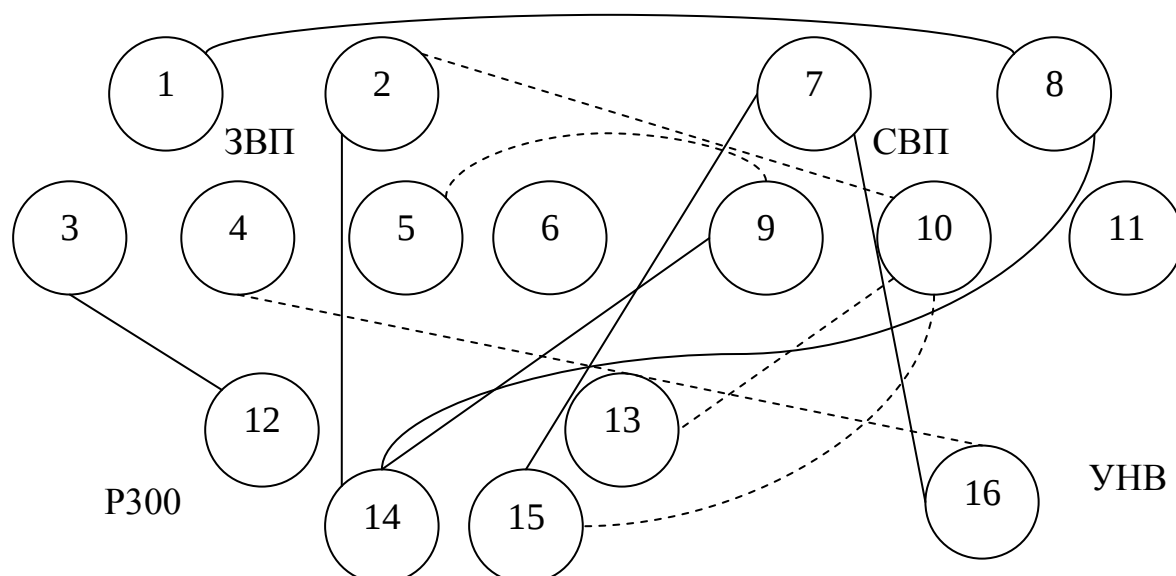


Рис. 3. Корреляционные связи показателей в группе 2 больных эпилепсией

Показатели экзогенных ВП оценивались как характеристики функциональной активности афферентных (сенсорных) механизмов, преимущественно их корковых компонентов. Выявленные достоверные изменения амплитудных характеристик преимущественно ранних компонентов ЗВП, меньшей мощность специфической

афферентации в низко результативной группе больных могут отражать как особенности функционирования ингибирующих корковых механизмов в данной группе, так и побочное действие антиконвульсантов [9]. По данным латентности N2 и P3 показателей P300 в низко результативной группе больных эпилепсией выявля-

ется большее время реализации нейрофизиологических механизмов опознания стимула и принятия решения в отношении реакции на него. Меньшая активация ассоциативных зон коры по показателю амплитуды Р3 у пациентов в кластере 2 сопровождается большим числом ошибок. Вместе с тем, у больных с низкой результативностью деятельности опознание стимула сопровождается более мощным биоэлектрогенезом (по показателю амплитуды N2) вследствие вовлечения большего числа нейронных корковых популяций. Установленная меньшая амплитуда УНВ в подгруппе больных эпилепсией с низкой результативностью деятельности отражает недостаточную активацию корковых механизмов готовности к деятельности [10].

Анализ корреляционных плеяд в группах исследуемых демонстрирует умеренный уровень сопряжения физиологических механизмов в группе практически здоровых лиц и группе 1 пациентов с эпилепсией; в группе 2 больных эпилепсией определяется избыточное сопряжение гетерогенных физиологических механизмов афферентации и обработки информации, что увеличивает внутрисистемное напряжение и физиологическую стоимость деятельности [11, 12]. Технология ИНС позволила выявить, что определяющую роль в распределении исследуемых на группы с

разной результативностью играют характеристики механизмов специфической афферентации, а меньшую деятельность корково-подкорковых ассоциативных структур.

Выводы

1. Особенности системной организации функций при неблагоприятном течении эпилепсии с большей частотой генерализованных приступов, более выраженным уровнем когнитивных нарушений и социальной дезадаптации определяют низкую результативность целенаправленной деятельности.

2. Снижение результативности деятельности у больных эпилепсией ассоциировано со снижением мощности специфической афферентации, нарастанием длительности реализации механизмов опознания стимула и принятия решения в его отношении; недостаточностью активации механизмов готовности к моторному ответу; а также выраженным внутрисистемным напряжением при подготовке к деятельности.

3. Ведущее значение в распределении испытуемых на группы с различной результативностью на основе технологии искусственных нейронных сетей имеют показатели деятельности афферентных систем, меньшее значение – характеристики деятельности ассоциативных корково-подкорковых структур.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Joos K., Gilles A., Van de Heyning P., De Ridder D., Vanneste S. From sensation to percept: The neural signature of auditory event-related potentials // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014. Vol. 42. P. 148-156. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.009.
2. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2011. 532 с.
3. Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P. Generators of the later cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998. Vol. 106, № 2. P. 156-164.
4. Chen R.C., Tsai S.Y., Chanq Y.C., Liou H.H. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy // *Journal of clinical neuroscience*. 2001. Vol. 8, № 5. P. 442-446. doi: 10.1054/jocn.2000.0908
5. Мантрова Н.Н. Методическое руководство по психофизиологической и

- психологической диагностике. Иваново: ООО "Нейрософт", 2007. 216 с.
6. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал, 2004. 208 с.
 7. Гунас И.В., Шевчук Ю.Г., Прокопенко С.В. К вопросу о моделировании возникновения эпилепсии в зависимости от особенностей строения и размеров тела юношей и девушек с помощью дискриминантного анализа // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. № 4. С. 13-22.
 8. Moein S. Medical diagnosis using artificial neural networks. Hershey: Medical Information Science Reference, 2014. 310 p.
 9. Кривцова А.Ю., Жаднов В.А. Сравнительная характеристика структурно-функциональной организации больных эпилепсией с различными типами приступов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. № 4. С. 107-112.
 10. Casali R.L., Amaral M.I., Boscario M., Lunardi L.L., Guerrino M.M. et al. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy // *Epilepsy and behavior*. 2016. Vol. 59. P. 111-116. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.024
 11. Лапкин М.М. Индивидуальные особенности животных и человека в системной организации целенаправленного поведения. В кн.: Материалы VII Павловских научных чтений, посвящённых 160-летию со дня рождения И.П. Павлова. Рязань, 2009. С. 21-39.
 12. Ростова Н.С. Корреляции: структура и изменчивость. СПб.: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2002. 308 с.
- ### References
1. Joos K, Gilles A, Van de Heyning P, De Ridder D, Vanneste S. From sensation to percept: The neural signature of auditory event-related potentials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014; 42: 148-156. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.009.
 2. Gnezditskii VV, Korepina OS. *Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudenii) [Atlas of evoked potentials of the brain (a practical guide, based on an analysis of specific clinical observations)]*. Ivanovo: PresSto; 2011. 532 p. (in Russian)
 3. Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the later cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998; 106 (2): 156-164.
 4. Chen RC, Tsai SY, Chanq YC, Liou HH. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *Journal of clinical neuroscience*. 2001; 8 (5): 442-446. doi: 10.1054/jocn.2000.0908
 5. Mantrova NN. *Metodicheskoe rukovodstvo po psikhofiziologicheskoi i psikhologicheskoi diagnostike [Methodical guide to psychophysiological and psychological diagnostics]*. Ivanovo: ООО "Neurosoft"; 2007. 216 p. (in Russian)
 6. Boev VM, Borshchuk EL, Ekimov AK, Begun DN. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0 [Guidelines for ensuring decisions of medico-biological problems with applying Statistica 10.0 program]*. Orenburg: Yuzhnyi Ural; 2004. 208 p. (in Russian)
 7. Gunas IV, Shevchuk YuG, Prokopenko SV. K voprosu o modelirovanii vozniknovaniya epilepsii v zavisimosti ot osobennostei stroeniya i razmerov tela yunoshei i devushek s pomoshch'yu diskriminantnogo analiza [To the question about modeling the risk of epilepsy, depending on the characteristics of the structure and size of the body of young men and women using discriminant analysis]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2013; 4: 13-22. (in Russian)

8. Moein S. *Medical diagnosis using artificial neural networks*. Hershey: Medical Information Science Reference; 2014. 310 p.
9. Krivtsova AYu, Zhadnov VA. Sravnitel'naya kharakteristika strukturno-funktsional'noi organizatsii bol'nykh epilepsiei s razlichnymi tipami pristupov. [Comparative structural-functional organization of epileptic patients with different seizure types]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2012; 4: 107-112. (in Russian)
10. Casali RL, Amaral MI, Boscario M, Lunardi LL, Guerrino MM et al. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and behavior*. 2016; 59: 111-116. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.024
11. Lapkin MM. Individual'nye osobennosti zhivotnykh i cheloveka v sistemnoi organizatsii tselenapravlenno go povedeniya. V kn.: *Materialy VII Pavlovskikh nauchnykh chtenii, posvyashchennykh 160-letiyu so dnya rozhdeniya I.P. Pavlova*. [Individual characteristics of animals and humans in the system organization of purposeful behavior. In: *Materials VII Pavlov's scientific readings dedicated to the 160 anniversary of the birth of I.P. Pavlova*]. Ryazan'; 2009. p. 21-39. (in Russian)
12. Rostova NS. *Korrelyatsii: struktura i izmenchivost'* [Correlations: structure and variability]. SPb.: Publisher of the St. Petersburg University; 2002. 308 p. (in Russian)

Зорин Р.А. — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

Жаднов В.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru

Лапкин М.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: lapkin_rm@mail.ru

Куликова Н.А. — к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: Torikula62@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.89

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УРОВНЯ
ФАТАЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В РОССИИ**

Ю.Е. Разводовский¹, В.Ю. Смирнов¹, П.Б. Зотов²

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь (1)
ГАОУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»,
Червишевский тракт, 7, 625041, г. Тюмень, Россия (2)

В настоящей работе изучена возможность прогнозирования уровня фатальных алкогольных отравлений в России на основании анализа временных рядов, охватывающих период с 1956 по 2013 гг. Результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой изменения в уровне доступности алкоголя были ключевой детерминантой резких колебаний уровня алкогольных отравлений в России на протяжении последних десятилетий. Наиболее четким эффектом мероприятий по ограничению доступности алкоголя на уровень алкогольных отравлений был в период антиалкогольной кампании 1985-1988 гг., а также после принятия антиалкогольных законов в 2005 г. Настоящее исследование наглядно продемонстрировало ограничения, с которыми сталкиваются исследователи, пытаясь прогнозировать динамику уровня алкогольных отравлений путем экстраполяции закономерностей поведения тренда.

Ключевые слова: временные серии, прогноз, алкогольные отравления, Россия.

FORECASTING OF FATAL ALCOHOL POISONINGS RATE IN RUSSIA

Y.E. Razvodovsky, V.Y. Smirnov, P.B. Zotov

EI «Grodno state medical University», Gorkogo str., 80,
230009, Grodno, Republic of Belarus
SAHI TR Medical clinic center «Medical city», Tchervishevskiy trakt, 7,
625041, Tyumen, Russia

This article tests the possibility of forecasting of fatal alcohol poisonings rate in Russia using the analysis of time series from 1956 to 2013. The results from present study support the hypothesis that a change in the affordability of alcohol was the key determinant of dramatic fluctuations in the fatal alcohol poisonings rate in Russia during the last decades. Most visible effect of measures on restriction of alcohol's availability was during antialcohol campaign 1985-1988 and following the adoption of new antialcohol initiatives in 2005. This study highlighted the limitations associated with forecasting of fatal alcohol poisonings rate using extrapolation of time series. Adoption of new antialcohol initiatives in 2005 appeared as an intervention which effected the trends in fatal alcohol poisonings rate. This

suggests that different kinds of social interventions hamper reliable forecasting of fatal alcohol poisonings rate.

Keywords: *time series, forecasting, fatal alcohol poisonings rate, Russia.*

Уровень острых алкогольных отравлений в России является одним из самых высоких в мире, что объясняется высоким общим уровнем потребления алкоголя в сочетании с «Северным» стилем употребления больших доз крепких алкогольных напитков за короткий промежуток времени [1, 2]. Смертность от алкогольных отравлений в России является показателем, который тесно коррелирует с уровнем общей смертности [1, 3, 4]. По данным Росстата от острых алкогольных отравлений в 2013 году умерло 14456 человек, причем большинство из них составляют лица молодого, трудоспособного возраста.

Прогнозирование уровня смертности от различных причин представляет собой актуальную научно-практическую задачу, поскольку позволяет планировать лечебно-профилактические мероприятия [5, 6, 7]. Уровень алкогольных отравлений определяется сложным взаимодействием целого комплекса факторов: социокультуральных, биологических, и даже климатических [8, 9, 10].

Таким образом, становится очевидным, что простая экстраполяция линейного тренда временного ряда не может использоваться в качестве долгосрочного прогноза уровня алкогольных отравлений. В тоже время, учитывая сложность применения мультифакториальной модели, а также практическую ценность прогноза уровня алкогольных отравлений в контексте разработки профилактических стратегий, продолжают поиски методов надежного долгосрочного прогноза уровня алкогольных отравлений [11-13]. Одним из перспективных методов прогнозирования уровня смертности является анализ временных рядов, который в настоящее время часто используется с целью экстраполятивного прогнозирования [14]. В этой связи, целью настоящей работы было изу-

чение возможности прогнозирования уровня фатальных алкогольных отравлений в России на основании анализа временных рядов.

Материалы и методы

Основным статистическим материалом для прогнозирования является временной ряд. В настоящее время существует множество методик прогнозирования: статистические методы, методы на основе машинного обучения и прецедентов, методы на базе фильтрации и математическое моделирование [8]. Задача регрессии заключается в нахождении оценок неизвестных параметров и формировании функциональной зависимости между исследуемыми параметрами и их факторами. Среди регрессионных моделей выделяют 2 группы: неадаптивные модели, для оценки параметров которых используются все имеющиеся данные, и адаптивные модели, значения параметров которых рассчитываются на основе скользящего окна наблюдений. В авторегрессионных моделях измерения временного ряда часто представляются в виде $y_t = \mu + \phi_1 y_{t-1} + \phi_2 y_{t-2} + \dots + \phi_p y_{t-p} + \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \dots - \theta_q \varepsilon_{t-q}$. Здесь μ — «уровень» случайного процесса, ϕ_j и θ_j — неизвестные параметры, а ε_j — случайные импульсы невязок модели (распределенные нормально с нулевым математическим ожиданием и постоянной дисперсией). Приведенное выражение называют смешанной моделью авторегрессии — скользящего среднего (АРСС) порядка (p, q) . Общепринятым для этих целей является взятие разности $y_t - y_{t-1}$. Такая модель представляет процесс авторегрессии — проинтегрированного скользящего среднего (АРПСС) порядка (p, d, q) .

В настоящей работе был использован метод АРПСС с целью прогнозирования динамики уровня острых алкогольных

отравлений в России на основании анализа закономерностей поведения временно-го ряда с 1956 по 2013 гг. Стандартизированные коэффициенты смертности от острых алкогольных отравлений представлены согласно данным Госкомстата Российской Федерации в расчете на 1000000 населения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA» в модуле «Анализ временных рядов».

Результаты и их обсуждение

В период с 1956 по 2005 годы уровень смертности в результате острых алкогольных отравлений среди мужчин и женщин вырос соответственно в 2,9 раза (с 159,7 до 468,7 на 1 млн. населения) и в 4,1 раза (с 27,9 до 113,6 на 1 млн. населения). Половой градиент уровня фатальных алкогольных отравлений в рассматриваемый период снизился с 1:5,7 в 1956 году до 1:4,3 в 2005 году, что свидетельствует об опережающих темпах роста алкогольных проблем среди женщин. Графические данные, представленные на рисунках 1-2 позволяют видеть, что уровень фатальных алкогольных отравлений подвержен значительным колебаниям. Так, некоторое снижение уровня смертности от отравлений отмечалось в период с 1956 по 1963 годы. В этот период уровень смертности в результате острых алкогольных отравлений снизился на 11,3% среди мужчин (с 159,7 до 141,7 на 1 млн. населения) и на 16,1% среди женщин (с 27,9 до 23,4 на 1 млн. населения). На протяжении последующих шести лет отмечался резкий рост уровня смертности в результате отравлений.

Существенное снижение уровня смертности в результате острых алкогольных отравлений отмечалось в период с 1980 по 1983 годы. В этот период уровень острых алкогольных отравлений снизился на 18,6% среди мужчин (с 408,7 до 332,5 на 1 млн. населения) и на 12,4% среди женщин (с 92,7 до 81,2 на 1 млн. населения). В период с 1984 по 1988 годы уровень смертности в результате острых алкогольных отравлений снизился среди мужчин и женщин соответственно в 2,5

раза (с 338,7 до 133,6 на 1 млн. населения) и в 2,8 раза (с 83,9 до 30,2 на 1 млн. населения). В период с 1988 по 1994 годы уровень смертности в результате острых алкогольных отравлений среди мужчин вырос в 4,7 раза (с 133,6 до 631,6 на 1 млн. населения), а среди женщин в 5,4 раза (с 30,2 до 161,7 на 1 млн. населения). В период с 1994 по 1998 годы уровень смертности в результате алкогольных отравлений снизился, после чего последовал рост уровня данных показателей, который в 2003 году сменился тенденцией снижения.

Причины резких колебаний уровня фатальных алкогольных отравлений в России явились предметом бурных дискуссий, которые продолжаются и в настоящее время. Большинство экспертов единодушно во мнении, что периоды резкого снижения уровня фатальных отравлений на фоне тенденции линейного роста уровня этого показателя были обусловлены государственными мероприятиями по ограничению доступности алкоголя [1, 15]. Так, например, имеются все основания полагать, что некоторое снижение уровня фатальных алкогольных отравлений в период с 1956 по 1963 годы было следствием реализации антиалкогольных мер, предусмотренных постановления ЦК КПСС и Совета Министров СССР «Об усилении борьбы с пьянством и о наведении порядка в торговле крепкими спиртными напитками», которое было принято 15 декабря 1958 года.

Резкий рост уровня фатальных алкогольных отравлений, отмечавшийся в период с 1963 по 1970 годы, является отражением роста уровня алкогольных проблем в бывшем Советском Союзе. Бытует мнение, что Советское руководство, вместо того, чтобы предпринимать меры по снижению остроты алкогольной проблемы в обществе, пыталось ее скрыть, засекретив алкогольную статистику. На самом деле, это не совсем соответствует действительности, поскольку руководство страны осознавало масштабы проблемы и угрозу, которую она представляет для государства. Поэтому некоторое снижение уровня фатальных алко-

гольных отравлений в 1972 году ассоциируется с выходом постановления ЦК КПСС и Совета Министров СССР № 361 «О мерах по усилению борьбы против пьянства и алкоголизма» [16]. Однако, судя по продолжившейся тенденции линейного роста уровня смертности в результате острых алкогольных отравлений, эти меры не оказали существенного влияния на алкогольную ситуацию в стране.

Особого внимания и обсуждения заслуживает существенное снижение уровня фатальных алкогольных отравлений в начале 80-х годов прошлого века, тем более, что вплоть до настоящего времени отсутствуют аргументированные объяснения данного феномена. С точки зрения ведущего эксперта в области алкогольных проблем в России А.В. Немцова, это снижение было связано с созданием трех новых служб: лечебно-трудовых профилакториев (Указ от 1 марта 1974 года), наркологической и реанимационной помощи (Постановления приняты в декабре 1976 года) [15]. Отсроченный эффект этих мероприятий А.В. Немцов объясняет их медленной реализацией из-за организационных трудностей. Одним из факторов снижения уровня фатальных алкогольных отравлений, также, как и уровня потребления алкоголя (этот показатель в период с 1980 по 1983 снизился с 10,2 до 9,6 литров на душу населения) в данный период было подорожание водки в 1981 году (цена повысилась до 5 рублей 30 копеек), которое связывают с войной в Афганистане [15].

Одной из возможных причин снижения уровня алкогольных проблем в первой половине 80-х годов прошлого века была «Андроповская» кампании по усилению трудовой дисциплины, в рамках которой был принят ряд мер по снижению доступности алкоголя. Вполне возможно, что укрепление трудовой дисциплины автоматически привело к снижению пьянства на рабочем месте и, соответственно, снижение уровня алкогольных проблем в обществе.

Ограничение доступности алкоголя в период антиалкогольной кампании в сере-

дине 1980-х годов сопровождалось резким снижением уровня фатальных алкогольных отравлений. К сожалению, данный эффект не был долгосрочным. После постепенного отхода от политики ограничения доступности алкоголя, уровень фатальных алкогольных отравлений стал расти.

Главными причинами резкого роста уровня смертности в результате острых алкогольных отравлений в первой половине 90-х годов были: рост общего уровня потребления преимущественно за счет незарегистрированного алкоголя; повышение токсичности, как лицензированной алкогольной продукции, так и суррогатов и фальсификатов; увеличение удельного веса в популяции «тяжелопьющих», сохранивших жизнь благодаря антиалкогольной кампании (гипотеза переноса риска) [1]. После отмены государственной алкогольной монополии в 1992 году алкогольный рынок России стал фрагментированным. Появилось много частных кампаний, которые производили и импортировали алкоголь, не имея лицензий и регистрации. Страну буквально захлестнула волна самодельного и импортного алкоголя [1, 15]. Снижение контроля со стороны государства привело к ухудшению качества алкоголя. По данным Госкомстата в эти годы от 21,6% до 45,1% всей реализуемой водки не соответствовало стандартам качества [1]. Негативные последствия утраты контроля над алкогольным рынком проявились в виде резкого роста уровня связанной с алкоголем смертности. После поэтапного введения законодательных мер, направленных против незаконного производства, импорта и реализации алкогольных изделий доля незарегистрированного алкоголя в структуре общего потребления алкоголя стала снижаться [1]

Снижение уровня смертности в результате острых алкогольных отравлений в период с 1994 по 1998 годы, по всей видимости, связано с улучшением регулирования государством алкогольного рынка, что привело к росту цены алкоголя по отношению к цене на продукты питания [15]. В этот же период государство усилило борь-

бу с нелегальным алкогольным рынком. Так, только в 1995 году Министерство внутренних дел прекратило работу более 2300 подпольных заводов, производивших контрафактную водку [1]. Последующий рост уровня смертности, начавшийся в 1998 году, мог быть обусловлен ростом доступности водки вследствие снижения ее относительной стоимости.

В 2005 г., осознавая центральную роль алкоголя в высоком уровне смертности, президент В.В. Путин подписал законы №102-ФЗ и №209-ФЗ, регулирующие производство и продажу алкогольной продукции [16]. Первый закон предусматривал введение с 1 января 2006 г. новых федеральных марок для всех видов алкогольных напитков, произведенных в России, и акцизных марок для импортных напитков. Согласно второму закону, с 1 июля 2006 г. резко увеличивался уставной капитал для производителей и продавцов алкогольной продукции. Принятие этих законов привело к значительному изменению алкогольной ситуации в стране. Недостаточная координация в процессе реализации антиалкогольных мероприятий привела к кризису пустых прилавков, что, в свою очередь, спровоцировало рост уровня потребления нелегального алкоголя [18].

Однако, несмотря на рост потребления нелегального алкоголя, он не смог компенсировать снижение уровня легальной продажи, что привело к резкому снижению уровня потребления алкоголя в первой половине 2006 года. Во второй половине этого года отмечалось дополнительное снижение уровня потребления алкоголя вследствие ухода с алкогольного рынка многих мелких и средних предпринимателей из-за невозможности повысить свой уставной капитал. Неопределенность на алкогольном рынке отмечалась и в 2007 г., что обусловило дальнейшее снижение уровня потребления алкоголя [19].

Положительное влияние снижение уровня потребления алкоголя проявилось в значительном снижении уровня алкогольной заболеваемости и смертности, в том числе и уровня алкогольных отравле-

ний [16]. В своей работе Pridemore с соавторами [20], используя технику прерванного анализа временных серий ежемесячных данных с января 2000 года по декабрь 2010 года, оценили эффект данного естественного эксперимента на уровень фатальных алкогольных отравлений. Расчеты, проведенные авторами, показали, что введение новых антиалкогольных законов снизило ежегодное число смертей мужчин от алкогольных отравлений на 6700 среди мужчин [20]. Это значит, что если бы антиалкогольные меры не были введены, то число смертей мужчин от отравлений алкоголем было бы на 35% выше.

Дополнительные аргументы в поддержку точки зрения Pridemore и соавторов получены с помощью экстраполяции трендов на основе результатов анализа временных рядов, охватывающих период с 1956 по 2005 гг. Анализ автокорреляционной и частной автокорреляционной функций показал монотонное убывание коэффициентов автокорреляции а также наличие двух выходящих за границы доверительного интервала коэффициентов частной автокорреляции на первых двух лагах. Формально отсюда следует выбор модели АРПСС с двумя параметрами авторегрессии после взятия разностей 1-го порядка. Однако попытка применить прерванную АРПСС для такой модели всегда приводила к статистической недостоверности значения второго коэффициента авторегрессии, свидетельствующее о незначительности его вклада в прогноз. Поэтому в дальнейшем анализировалась модель с одним параметром авторегрессии: АРПСС (1,1,0).

Анализ остатков после взятия разности 1 порядка по первому лагу показал наличие выбросов в 1986, 1992-94 и 1999-2000 гг. В этой ситуации целесообразно использование АРПСС с интервенциями. Так как ряд ограничен 2005 г., учесть интервенцию 1999-2000 г. невозможно в силу ограничения процедуры вычисления (количество наблюдений после последней интервенции не может быть менее 10). Соответственно, нами выбрана модель с

интервенциями в 1986 и 1992-94 г. Для прерванной АРПСС (1,1,0) наилучшая модель получена при выборе скачкообразных устойчивых интервенций в 1986 г. и 1992 г. и скачкообразных временных интервенций – в 1993 и 1994 гг. Из таблицы 1 видно, что рассчитанные параметры

модели являются высокодостоверными. Анализ остатков показывает значительное снижение указанных выбросов, что, вкуче с незначимостью коэффициентов авторегрессии и частной авторегрессии, обеспечивает стационарность полученной модели временного ряда.

Таблица 1

Итоговая таблица прерванной АРПСС для отравлений мужчин, модель (1,1,0), MS Остаток = 559,38

	Параметры	Р	Границы 95% дов. интервала	Интервенции	
				№ наблюдения	Тип
AP	0,617	0,000021	0,357; 0,878		
ω1	-82,7	0,000247	-124,4; -41,0	1986	Скачкообразное устойчивое
ω2	108,2	0,000029	61,7; 154,7	1992	Скачкообразное устойчивое
ω3	218,4	0,000000	169,7; 267,1	1993	Скачкообразное временное
δ3	0,600	0,002771	0,219; 0,980		
ω4	196,2	0,000031	111,4; 281,0	1994	Скачкообразное временное
δ4	0,600	0,000108	0,317; 0,883		

На рисунке 1 представлен прогноз числа отравлений мужчин в период 2005-2016 гг., выполненный на основании полученных моделей. Видно, что зарегист-

рированное число отравлений мужчин в период 2005-2013 гг. превышает прогнозные значения, выходя за рамки 90% доверительного интервала.

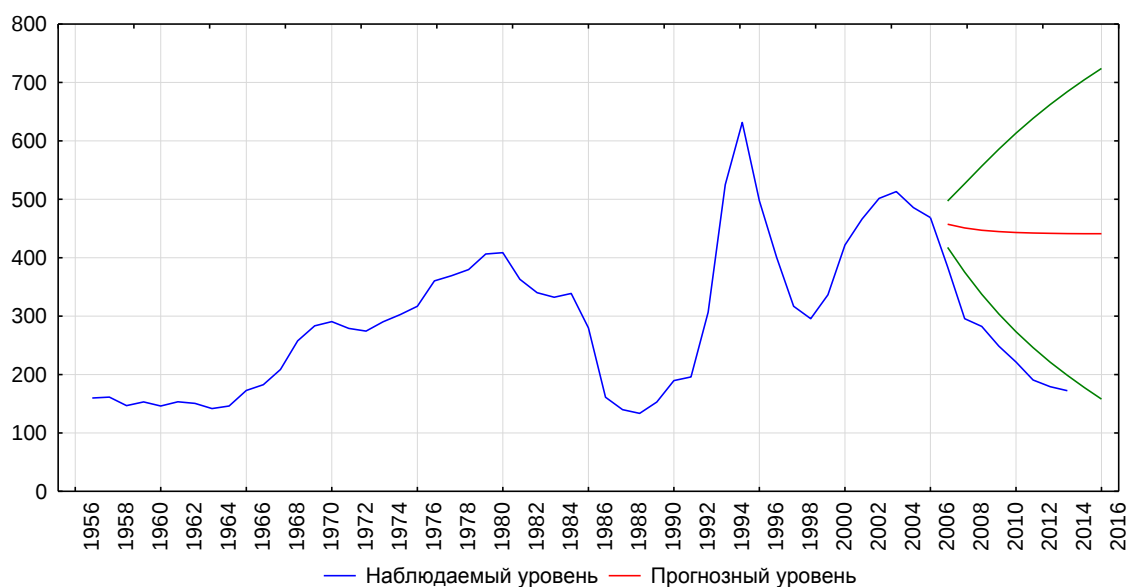


Рис. 1. Прогноз отравлений мужчин на основании результатов прерванной АРПСС (1,1,0)

Анализ автокорреляционной и частной автокорреляционной функций временного ряда для женщин, как и в случае временного ряда для мужчин, показал мо-

нотонное убывание коэффициентов автокорреляции и наличие двух значимых коэффициентов частной автокорреляции на первых двух лагах. Однако выбор модели

АРПСС (2,1,0) для анализа временного ряда до 1985 г. показал статистическую незначимость второго коэффициента авторегрессии, поэтому для дальнейшего

анализа была выбрана модель АРПСС (1,1,0) с одним параметром авторегрессии после взятия разностей 1-го порядка (табл. 2).

Таблица 2

Итоговая таблица прерванной АРПСС для отравлений женщин, модель (1,1,0), MS Остаток= 32,018

	Параметры	Р	Границы 95% дов. интервала	Интервенции	
				№ наблюдения	Тип
АР	0,677	0,000002	0,431; 0,925		
ω1	-25,9	0,000003	-35,5; -16,3	1986	Скачкообразное устойчивое
ω2	24,1	0,000069	13,1; 35,2	1992	Скачкообразное устойчивое
ω3	60,5	0,000000	48,6; 72,3	1993	Скачкообразное временное
δ3	0,597	0,003261	0,211; 0,983		
ω4	59,2	0,000009	35,6; 82,8	1994	Скачкообразное временное
δ4	0,597	0,000040	0,334; 0,859		

Анализ графика остатков после взятия разности 1 порядка показал наличие выбросов в 1986, 1992-94 и 1999-2003 гг.. В этой ситуации целесообразно использование АРПСС с интервенциями. Т.к. ряд ограничен 2005 г., учесть интервенцию 1999-2000 г. невозможно в силу ограничения процедуры вычисления, поэтому анализировалась модель с интервенциями в 1986 и 1992-94 г. Наиболее оптимальная модель получена при выборе скачкообразных устойчивых интервенций в 1986 г. и 1992 г. и скачкообразных временных интервенций – в 1993 и 1994 гг., т. е. совпала с таковой для мужчин.

В таблице 2 показаны результаты оценки параметров модели. Видно, что рассчитанные параметры модели являются высокодостоверными, величина СКО остатков составляет 32,018. Анализ остатков показал как снижение выбросов, так и нормальность их распределения, что обеспечивает стационарность расчетной модели временного ряда.

На рисунке 2 представлен прогноз числа отравлений женщин в период 2005-2016 гг., выполненный на основании данной модели. Как видно, регистрируемое в период 2005-2013 гг. реальное число отравлений

значительно отклоняется от прогнозных значений, выходя за рамки (или находясь на границе) 90% доверительного интервала.

Графические данные (рис. 1, 2) говорят о том, что реальные темпы снижения уровня острых алкогольных отравлений после 2005 г., как среди мужчин, так и среди женщин, значительно превосходили прогнозные темпы снижения, полученные с помощью экстраполяции временных рядов. Эти данные являются косвенным свидетельством в пользу высказанной ранее точки зрения, согласно которой резкое снижение уровня острых алкогольных отравлений после 2005 года является следствием принятия и реализации двух новых антиалкогольных законов.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой изменения в уровне доступности алкоголя были ключевой детерминантой резких колебаний уровня острых алкогольных отравлений в России на протяжении последних десятилетий. Наиболее четким эффектом мероприятий по ограничению доступности алкоголя на уровень острых алкогольных отравлений был в период антиалко

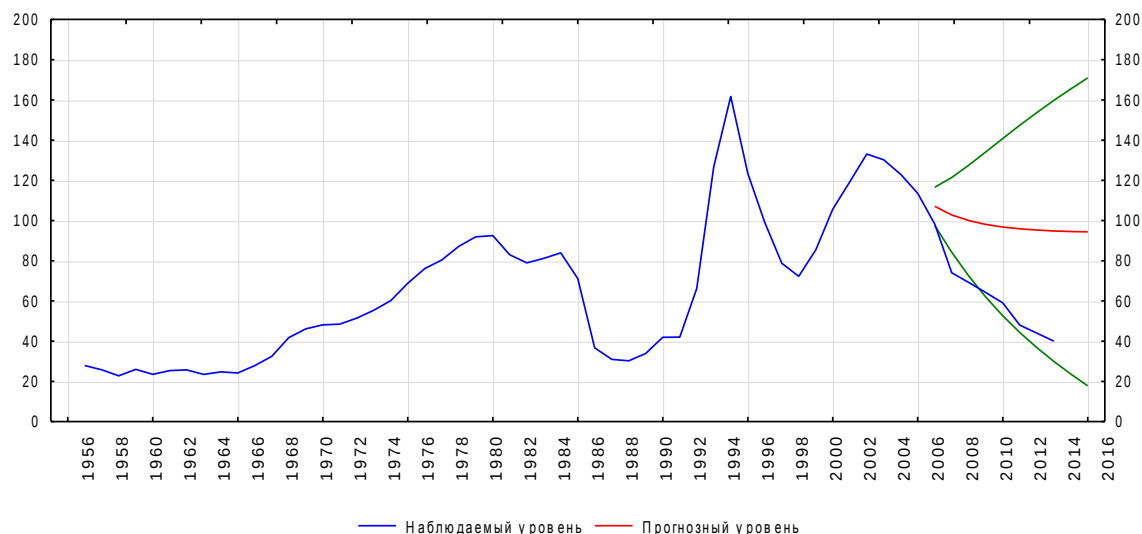


Рис. 2. Прогноз отравлений женщин на основании результатов прерванной АРПСС (1,1,0)

гольной кампании 1985-1988 гг., а также в 2006-2007 гг., после принятия законодательств, которые привели к реальному снижению уровня потребления алкоголя. С помощью анализа временных серий получено подтверждение гипотезы, согласно которой антиалкогольная кампания середины 1980-х годов прошлого века, а также отмена государственной алкогольной монополии в 1992 году имели долгосрочное

влияние на динамику уровня фатальных алкогольных отравлений. Принятие анти-алкогольных законов в 2006 г. явилось интервенцией, существенно скорректировавшей динамику уровня острых алкогольных отравлений, которая стала значительно отличаться от тренда, предсказанного на основании предшествовавшей динамики временного ряда.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009. 320 с.
2. Новикова М.Г., Кошкина Е.А., Нужный В.П. Отравление алкогольными напитками, суррогатами алкоголя и токсикантами в г. Великие Луки в 1984-1994 годах // Вопросы Наркологии. 1996. №4. С. 77-85.
3. Меринов А.В. Аутоагрессивные и клиничко-психологические характеристики парасуицидальных мужчин с алкогольной зависимостью // Наркология. 2011. Т. 10, № 8 (116). С. 72-77.
4. Меринов А.В. К вопросу диагностики суицидального поведения при алкогольной зависимости у мужчин // Суицидология. 2012. Т. 3, № 2 (7). С. 21-23.
5. Шитов Е.А., Меринов А.В., Шустов Д.И., Федотов И.А. Клиническая и суицидологическая характеристика больных алкогольной зависимостью с сопутствующим пограничным расстройством личности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. № 4. С. 87-90.
6. Меринов А.В. Типология семей мужчин, страдающих алкогольной зависимостью, с позиций наркологической и суицидологической практик // Тюменский медицинский журнал. 2013. Том 15, № 1. С. 15-18.
7. Лукашук А.В., Меринов А.В. Актуальность исследования клиничко-пси-

- хологической характеристики родителей подростков, совершивших суицидальную попытку // Тюменский медицинский журнал. 2014. Т. 16, № 3. С. 20-21.
8. Кондратьев М. А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний // Компьютерные исследования и моделирование. 2013. Т. 5, № 5. С. 863-882.
 9. Сафронова А.В., Меринов А.В. Распространенность употребления психоактивных веществ среди юношей и девушек, обучающихся в высших учебных заведениях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. № 3. С. 109-113.
 10. Лукашук А.В., Меринов А.В. Клинико-суицидологическая и экспериментально-психологическая характеристики молодых людей, воспитанных в «алкогольных» семьях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. № 4. С. 82-87.
 11. Разводовский Ю.Е. Алкоголизм: медицинские и социальные аспекты. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. 304 с.
 12. Разводовский Ю.Е. Незарегистрированное потребление алкоголя в странах Центральной и Восточной Европы // Медицинские Новости. 2010. №5-6. С. 92-96.
 13. Разводовский Ю.Е. Некоммерческий алкоголь в Беларуси. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. 84 с.
 14. Booth H. Tickle L. Mortality modeling and forecasting: A review of methods // ADSRI Working Paper. 2008. № 3.
 15. Немцов А.В., Разводовский Ю.Е. Алкогольная ситуация в России, 1980-2005 // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. №2. С. 52-60.
 16. Лисицин Ю.П., Сидоров П.И. Алкоголизм, медико-социальные аспекты. М.: Медицина, 1990. 527 с.
 17. Немцов А.В., Разводовский Ю.Е. Алкогольная ситуация в России и ее отражение в кривом зеркале // Собиология. 2015. №3. С. 70-73.
 18. Разводовский Ю.Е., Немцов А.В. Алкогольная составляющая снижения смертности в России после 2003 года // Вопросы наркологии. 2016. №3. С. 63-70.
 19. Nemtsov A.V., Razvodovsky Y.E. Russian alcohol policy in false mirror // Alcohol & Alcoholism. 2016. №4. P. 21.
 20. Pridemore W.A., Chamlin M.B., Kaylen M.T., Andreev E. The effects of the 2006 Russian alcohol policy on alcohol-related mortality: an interrupted time series analysis // Alcohol Clin Exp Res. 2014. Vol. 38, №1. P. 257-266.
- ### References
1. Nemcov AV. *Alkogol'naja istorija Rossii: novejsij period [Alcohol history of Russia: modern period]*. Moscow: Knizhnyj dom «LIBROKOM», 2009. 320 p. (in Russian)
 2. Novikova MG, Koshkina EA, Nuzhnyj VP. Otravlenie alkogol'nymi napitkami, surrogatami alkogolja i toksikantami v g. Velikie Luki v 1984-1994 godah [Poisoning alcohol, alcohol substitutes and toxicants in the city of Velikie Luki in the 1984-1994 years]. *Voprosy Narkologii [Issues Addiction]*. 1996; 4: 77-85. (in Russian)
 3. Merinov AV. Autoagressivnye i kliniko-psihologicheskie harakteristiki parasuicidal'nyh muzhchin s alkogol'noj zavisimost'ju [Autoaggressive and clinico-psychological characteristics of a pair of suicide of men with alcohol dependence]. *Narkologija [Drug Addiction]*. 2011; 10 (8 (116)): 72-77. (in Russian)
 4. Merinov AV. K voprosu diagnostiki suicidal'nogo povedenija pri alko-gol'noj zavisimosti u muzhchin [To the question of diagnostics of suicidal behavior in alcohol based men]. *Suicidologija [Suicidology]*. 2012; 3 (2 (7)): 21-23. (in Russian)
 5. Shitov EA, Merinov AV, Shustov DI, Fedotov IA. Klinicheskaja i suicidologicheskaja harakteristika bol'nyh alkogol'noj zavisimost'ju s soputstvujushhim pogranichnym rasstrojstvom lichnosti [The clinical and sociological characteristics of patients with alcohol

- dependence with a concomitant borderline personality disorder]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 4: 87-90. (in Russian)
6. Merinov AV. Tipologija semej muzhchin, stradajushhih alkohol'noj zavisimost'ju, s pozicij narkologicheskoy i suikidologicheskoy praktik [The typology of the families of men suffering from alcohol addiction, drug and from the standpoint of a suicide practices]. *Tjumenskij medicinskij zhurnal [Tyumen medical journal]*. 2013;15 (1): 15-18. (in Russian)
 7. Lukashuk AV, Merinov AV. Aktual'nost' issledovaniya kliniko-psihologicheskoy harakteristiki roditelej podrostkov, sovershivshih suikidal'nuju popytku [The role of the phenomenon of aggression in families of patients with alcohol dependence]. *Tjumenskij medicinskij zhurnal [Tyumen medical journal]*. 2013;15 (3): 20-21. (in Russian)
 8. Kondrat'ev MA. Metody prognozirovaniya i modeli rasprostraneniya zabolevaniy [Forecasting methods and models for the spread of disease]. *Komp'yuternye issledovaniya i modelirovanie [Computer research and modeling]*. 2013; 5 (5): 863-882. (in Russian)
 9. Safronova AV, Merinov AV. Rasprostranennost' upotrebleniya psihoaktivnyh veshhestv sredi junoshej i devushek, obuchajushhihsja v vysshih uchebnyh zavedenijah [Prevalence of substance use among boys and girls enrolled in higher education]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of Young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 3: 109-113. (in Russian)
 10. Lukashuk AV, Merinov AV. Kliniko-suikidologicheskaja i jeksperimental'no-psihologicheskaja harakteristiki molodyh ljudej, vospitannyh v «alkogol'nyh» sem'jah [Clinical and a suicide and experimentally-psychological characteristics of young people brought up in the "spirits" of young families]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of Young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 4: 82-87. (in Russian)
 11. Razvodovskij JuE. *Alkogolizm: medicinskie i social'nye aspekty [Alcoholism: medical and social aspects]*. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG; 2012. 304 p. (in Russian)
 12. Razvodovskij JuE. Nezaregistririvanoe potreblenie alkogolja v stranah Central'noj i Vostochnoj Evropy [Unregistered alcohol consumption in the countries of Central and Eastern Europe]. *Medicinskie Novosti [Medical news]*. 2010; 5-6: 92-96. (in Russian)
 13. Razvodovskij JuE. *Nekommercheskij alkogol' v Belarusi [Noncommercial alcohol in Belarus]*. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG; 2012. 84 p. (in Russian)
 14. Booth H, Tickle L. Mortality modeling and forecasting: A review of methods *ADSRI Working Paper*. 2008; 3.
 15. Nemcov AV, Razvodovskij JuE. Alkogol'naja situacija v Rossii, 1980-2005 [Alcohol situation in Russia, 1980-2005]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija [Social and clinical psychiatry]*. 2008; 2: 52-60.
 16. Lisicin JuP, Sidorov PI. *Alkogolizm, mediko-social'nye aspekty [Alcoholism, medico-social aspects]*. Moscow: Medicina; 1990. 527 p. (in Russian)
 17. Nemcov AV, Razvodovskij JuE. Alkogol'naja situacija v Rossii i ee otrazhenie v krivom zerkale [Alcohol situation in Russia and its reflection in a distorting mirror]. *Sobriologija [Sobriology]*. 2015; 3: 70-73.
 18. Razvodovskij JuE, Nemcov AV. Alkogol'naja sostavljajushhaja snizhenija smernosti v Rossii posle 2003 goda [Alcoholic component of mortality decline in Russia since 2003]. *Voprosy narkologii [Issues addiction]*. 2016; 3: 63-70.
 19. Nemtsov AV, Razvodovskij JuE. Russian alcohol policy in false mirror. *Alcohol & Alcoholism*. 2016; 4: 21. (in Russian)

20. Pridemore WA, Chamlin MB, Kaylen MT, Andreev E. The effects of the 2006 Russian alcohol policy on alcohol-related mortality: an interrupted time series analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(1): 257-266.

Разводовский Ю.Е. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь.

E-mail: razvodovsky@tut.by

Смирнов В.Ю. – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь.

E-mail: smirnovbyu@tut.by

Зотов П.Б. – д.м.н., профессор, зав. ОПП и РБ ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.89-008

**ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ЖЕНЩИН И МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ,
В КОНТЕКСТЕ АУТОАГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

О.Ю. Сомкина, А.В. Меринов, М.А. Байкова

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Цель. Установить в исследуемых группах женщин и мужчин наличие значимых для теории и практики отличий в наркологических характеристиках с позиций аутоагрессивной модели алкогольной зависимости. **Материалы и методы.** Проведен анализ групп женщин и мужчин, страдающих алкогольной зависимостью, представленный 62 испытуемыми в каждой группе. **Результаты.** В результате исследования показано, что женщины и мужчины, страдающие алкогольной зависимостью, имеют особенности в течении заболевания в контексте его аутоагрессивной природы. Для большей части из них характерен наследственный фактор в формировании зависимости, представленный алкоголизмом матери у женщин в 32% случаев против 10% у мужчин. Для женщин, в целом, характерно более тяжелое течение зависимости (у 84% встречается высокопрогредиентное течение). При этом длительность терапевтической ремиссии в большинстве исследованных случаев составляет менее года, не отмечено длительных терапевтических ремиссий (3-5 лет).

Заключение. Женщины и мужчины имеют различную картину в течении алкогольной зависимости, в том числе и с позиций аутоагрессивного спектра, соответственно заслуживают пристального внимания в рамках наркологической и суицидологической службы, что требует разработки специфических терапевтических мероприятий с учетом гендерных особенностей клинического течения алкогольной зависимости.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, аутоагрессивное поведение, гендерные особенности алкогольной зависимости.*

**KEY CHARACTERISTICS OF WOMEN AND MEN SUFFERING FROM ALCOHOL
DEPENDENCE IN THE CONTEXT OF AUTO-AGGRESSIVE BEHAVIOUR**

O.Y. Somkina, A.V. Merinov, M.A. Baqkova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysocovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Aim. To define the clinically and practically significant differences in characteristics of women and men who suffer from alcohol dependency in terms of auto-aggressive behavior associated with alcohol dependence. The article presents the analysis of data obtained in 124 subjects divided into two groups 62 subjects each, women and men

suffering from alcohol dependence. Results. The study shows that women and men suffering from alcohol dependence have certain features throughout the course of the disease in the context of the auto-aggressive behavior. Most of the subjects were characterized by a hereditary development of the alcohol dependency represented by the presence of the alcoholism in mothers among 32% of female patients versus 10% among male ones. Women, in general, had more severe alcohol dependence (84% of the female subjects had rapid progression of the disease). The duration of therapeutic remission in most of the cases was less than a year, there were no prolonged therapeutic remissions (3 to 5 years). Conclusion. Women and men have different course of the alcohol dependence, including the auto-aggressive behavioral characteristics, which in turn requires special attention of the medical services that provide narcological and anti-suicidal aid to both female and male patients. Development of gender-specific therapeutic approaches to the treatment of alcohol dependency is also required.

Keywords: *alcohol dependence, auto-aggressive behavior, gender-specific alcohol addiction.*

Злоупотребление населения алкоголем составляет серьезную проблему современного общества, имеет неблагоприятные медицинские и социальные последствия, является одной из наиболее значимых причин повышения смертности, заболеваемости и снижения трудоспособности. Результаты многочисленных исследований доказывают связь между средними показателями употребления алкоголя на душу населения и смертностью в популяции. До 17% женской смертности, так или иначе, связано с употреблением алкоголя, у мужчин этот показатель выше и достигает 24% [1, 2, 3, 4]. Соотношение женщин и мужчин среди больных алкоголизмом в развитых странах Европы и США сейчас находится между 1:5 и 1:2, хотя в недавнем прошлом оно составляло 1:12 и менее. Таким же было это соотношение и в нашей стране в середине 80-х годов: так в 1991 г. оно было 1:9, а к 1995 составило 1:6, а в настоящее время находится на уровне 1:5. Американские источники также указывают, что на современном этапе в США соотношение находится также в пределах 2:1 [5, 6]. Вместе с тем, исследование количества потребляемого алкоголя среди старших школьников в США вообще не выявило значимых половых различий. Аналогичные данные приводят и бразильские исследователи. Фор-

мирование женского алкоголизма происходит на фоне нарастающих аффективных расстройств (депрессивных, тревожно-фобических и других) [7, 8]. Неблагополучным фактором для интенсивного роста алкоголизма явилась сложившаяся кризисная экономическая и социально-психологическая ситуация в стране, оказавшая декомпенсирующее воздействие на молодежь, особенно на девушек и молодых людей. Их алкоголизация проходила на фоне эмоционального напряжения, личностной дезадаптации. Клиника женского и мужского алкоголизма, с учетом статистики (синдромологии) и динамики, изучена достаточно полно, но, однако, отличается противоречивыми данными [4, 5, 6]. К настоящему времени, считается доказанной связь алкоголизма и суицидального поведения, большинство работ касается мужчин, страдающих алкогольной зависимостью [3, 8, 4], поскольку женский алкоголизм продолжает оставаться «неудобной» и «некрасивой» темой. Безусловно, в целом в популяции уровень женского суицида ниже, чем мужского, тем не менее, женщины гораздо чаще предпринимают попытки свести счеты с жизнью, которые, безусловно, далеко не всегда остаются только попытками [1, 7].

Таким образом, целью исследования являлся ответ на вопрос, обладают ли каки-

ми-нибудь значимыми клиническими отличиями для теории и практики наркологии и суицидологии женщины и мужчины, страдающие алкогольной зависимостью.

Согласно поставленной цели, основной задачей исследования явилась оценка структуры наркологических характеристик у женщин и мужчин, страдающих алкогольной зависимостью, с позиций их аутоагрессивной значимости, позволяющая в перспективе максимально индивидуализировать терапевтические подходы лечения основного наркологического заболевания.

Материалы и методы

Для получения ответа на поставленные вопросы было проведено обследование 62 женщин и 62 мужчин, страдающих алкогольной зависимостью (ЖСАЗ и МСАЗ соответственно), путем изучения их историй болезней, а также личной клинико-анамнестической беседы и объективного осмотра. Диагнозы оформлялись в соответствии с критериями МКБ-10. Все обследованные пациенты клинически находились во второй стадии заболевания. Критерием включения в экспериментальную группу являлось наличие установленного в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 диагноза «Алкогольная зависимость» (F10.2). В соответствии с критериями исключения в работу не включались пациенты, имеющие иные сформированные химические зависимости (кроме никотиновой); пациенты, страдающие эндогенными психическими заболеваниями и с наличием органического заболевания центральной нервной системы, имевшегося до формирования алкогольной зависимости. Критерием исключения также являлся отказ предоставить информированное согласие на участие в исследовании. Возраст в экспериментальных группах составил: 38,8(4,3) лет у женщин и 41,9(4,3) у мужчин. Срок семейной жизни – 17,3(6,6) лет у женщин и 17,4(5,1) – у мужчин. Обследованные респонденты были сопоставимы по основным социально-демографическим показателям. Для решения поставленной задачи

было произведено «фронтальное» сравнение всех изучаемых наркологических признаков в группах. Статистическая обработка данных, собранных в процессе исследования, осуществлялась на основе руководства по прикладной и медицинской статистике [9], с использованием пакетов статистической обработки данных – Microsoft Excel 2007 и Statistica 7.0. Статистический анализ проводился в два этапа. На предварительном этапе матрицы полученных данных проверялись на характер распределения, а также анализировались описательные статистические характеристики выборки. Соответствие данных нормальному распределению устанавливалось путем применения критерия согласия Пирсона (χ^2 – хи-квадрат), а также визуальной проверки схожести эмпирического и теоретического распределений с помощью соответствующей гистограммы [9]. Статистический анализ и обработка данных, проводилась посредством параметрических и непараметрических методов математической статистики (с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона). Выборочные дескриптивные статистики в работе представлены в виде M(SD) (средняя (стандартное квадратичное отклонение)).

Результаты и их обсуждение

Статистически значимые отличия среди наркологических и терапевтических показателей у женщин и мужчин, страдающих алкогольной зависимостью представлены в таблице 1.

В ходе исследования установлено, что и у мужчин, и у женщин в формировании алкогольной зависимости большую роль играет наследственный фактор, представленный алкоголизмом отца – почти в два раза чаще, чем алкоголизмом у матери. В популяции ЖСАЗ роль наследственности в целом в развитии заболевания приближается к 100%. Как следует из предложенной таблицы, в исследуемых группах у ЖСАЗ и МСАЗ имеются статистически значимые отличия в наследственности по материнской линии, причем у женщин она отягощена более,

Таблица 1

Статистически значимые отличия в наркологических и терапевтических показателях женщин и мужчин, страдающих алкогольной зависимостью

Наркологические показатели			
Признак	Показатель ЖСАЗ	Показатель МСАЗ	Значение p
Отягощенная наследственность по материнской линии	32,26%	9,68%	0,0152
Высокопрогредиентное течение заболевания	84%	31%	0,0001
Среднепрогредиентное течение заболевания	16%	55%	0,0008
Амнестические формы опьянения	100%	68%	0,0004
Возраст начала злоупотребления алкоголем	26,03(0,82)	21,87(0,37)	0,000001
Возраст формирования абстинентного синдрома (лет)	28,84(0,83)	24,61(0,37)	0,000001
Употребление «легких» суррогатов алкоголя	3%	53%	0,000001
Употребление «тяжелых» суррогатов алкоголя	0%	19%	0,0216
Оказание реанимационных пособий	0%	40%	0,0001
Средняя продолжительность псевдозапойного периода (в днях)	21,26(1,87)	7,95(0,91)	0,00001
Продолжительность запоя последнего, дни	21,58(2,05)	8,66(1,12)	0,000001
Светлый промежуток, дни	87,16(10,30)	48,06(4,32)	0,000083
Толерантность, литры	0,87(0,06)	1,14(0,06)	0,004006
Терапевтические показатели			
Срок терапевтической ремиссии (в днях)	195,32(19,25)	153,82(31,12)	0,007966
Ранее неоднократно лечились (в процентах от общего количества обследованных)	100%	37%	0,00001

чем в три раза. Как хорошо видно из таблицы 1, клиническое течение алкогольной зависимости у изученного нами контингента пациентов имеет достаточно неблагоприятное (агрессивное) течение, особенно выраженное в женской популяции. Прежде всего, это касается типа преобладающей прогредиентности – в 84% у ЖСАЗ встречается высокопрогредиентный вариант развития заболевания, не отмечено ни одного случая низкопрогредиентного течения. Для мужчин, страдающих алкогольной зависимостью, напротив, более характерно среднепрогредиентное течение в более чем половине случаев (55%), отмечены случаи и низкопрогредиентного течения. Начало злоупотребления алкоголем и формирование абстинентного синдрома в обеих группах возникает в достаточно раннем возрасте. Для женщин характерно более позднее начало заболевания, в среднем на пять лет позже, чем для мужчин, что соотносится с данными литературы [1,

9]. При этом переход во II стадию заболевания с формированием абстинентного синдрома у женщин происходит быстрее по сравнению с мужчинами. В то же время женщины имеют более низкую толерантность к алкоголю в пересчете на водку, более длительные периоды воздержания от алкоголя на фоне более длительного запойного периода. Одновременно, при указании в анамнезе у обеих групп на употребление суррогатов алкоголя, у исследуемых женщин не встретилось эпизодов употребления т.н. «тяжелых» суррогатов (морилка, антифриз и т.д.), вполне вероятно, что с этим связано и отсутствие реанимационных мероприятий у данного контингента женщин. Следует заметить, что для женщин характерны грубые амнестические формы употребления алкоголя, которые наблюдаются у 100% исследованных в данной группе. У большинства респонденток они сопровождались выраженным виктимным и паракриминальным поведением.

Что касается терапевтических аспектов, то на себя обращает внимание многократный опыт «неудачного» лечения в анамнезе – у 100% респонденток, что мы связываем с агрессивным (высокопрогрессирующим) типом течения заболевания, более длительными запоями, носящими «слишком заметный», порою явно маргинальный характер, с частыми суицидальными идеациями. Более трети женщин имели более трех попыток лечения. В свою очередь МСАЗ, в силу, «социально приемлемого» течения алкоголизма, ранее к наркологу обращались только в 37% случаев.

В целом, анализируя выше проанализированные показатели, можно полагать, что течение алкогольной зависимости в женской и мужской популяции, безусловно, различно, что не может не отразиться на формировании спектра их аутоагрессивно-

сти и требует разработки специфических терапевтических мероприятий.

Выводы

1. Для женщин, страдающих алкогольной зависимостью, в ряде значимых для практики аспектов характерно более тяжелое, в плане личностной аутоагрессии, течение заболевания по сравнению с мужчинами, страдающими алкогольной зависимостью.

2. Прежде всего, это касается «злокачественного» типа прогрессирующей зависимости, а также длительности псевдозапойного периода, что сопровождается нередко парасуицидальными реакциями.

3. В соответствии с гендерными особенностями течения алкоголизма требуется разработка специфических терапевтических подходов, учитывающих клиническую специфику заболевания.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано ни одного потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Васильев В.В. Суицидальное поведение женщин (обзор литературы) // Суицидология. 2012. №1. С.18-28.
2. Жукова Ю.А. Гендерные особенности аутоагрессивного спектра у страдающих алкогольной зависимостью // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. № 2. С. 56-62.
3. Мартынова А.А. Влияние пола на аутодеструктивную спецификацию молодых людей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. № 2. С. 62-67.
4. Меринов А.В., Шитов Е.А., Лукашук А.В., Сомкина О.Ю. Аутоагрессивная характеристика женщин, состоящих в браке с мужчинами, страдающими алкоголизмом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. № 4. С. 81-86.
5. Положий Б.С. Суицидальное поведение (клинико-эпидемиологические и этнокультуральные аспекты). Москва: РИО «ФГУ ГНЦ ССП им. В.П. Сербского», 2010. 232 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва: Медиа Сфера, 2006. 312 с.
7. Лукашук А.В., Меринов А.В. Клинико-суицидологическая и экспериментально-психологическая характеристики молодых людей, воспитанных в «алкогольных» семьях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. № 4. С. 82-87.
8. Меринов А.В. Вариант эпикрипта в семьях больных алкогольной зависимостью // Наркология. 2010. № 3. С. 77-80.
9. Шустов Д.И., Меринов А.В. Диагностика аутоагрессивного поведения при алкоголизме методом терапевтического интервью: пособие для врачей психиатров-наркологов и психотерапевтов. Рязань, 2000. 20 с.

References

1. Vasil'ev VV. Suicidal'noe povedenie zhenshhin (obzor literatury) [Suicidal behavior of women (review)]. *Suicidologija* [Suicidology]. 2012; 1:18-28. (in Russian)

2. Zhukova JuA. Gendernye osobennosti autoagressivnogo spektra u stradajushhih alkogol'noj zavisimost'ju [Gender characteristics of aggressive behavior in people suffering from alcohol dependence]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Young science (Eruditio Juvenium)]. 2016; 2: 56-62. (in Russian)
3. Martynova AA. Vlijanie pola na autodestruktivnuju specifikaciju molodyh ljudej [Influence of gender on self-destructive specification young people]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2016; 2: 62-67. (in Russian)
4. Merinov AV, Shitov EA, Lukashuk AV, Somkina OJu. Autoagressivnaja harakteristika zhenshhin, sostojashhih v brake s muzhchinami, stradajushhimi alkogolizmom [Autoaggressive characteristic of women who are married to men who suffer from alcoholism]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 4: 81-86. (in Russian)
5. Polozhij BS. Suicidalnoe povedenie (kliniko-ehpidemiologicheskie i ehtnokulturalnye aspekty) [Suicidal behavior (clinical, epidemiological and Ethnocultural Aspects)]. Moscow: RIO «FGU GNC SSP im. V.P. Serbskogo»; 2010. 232 p. (in Russian)
6. Rebrova OJu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: Media Sfera; 2006. 312 p. (in Russian)
7. Lukashuk AV, Merinov AV. Kliniko-suicidologicheskaja i jeksperimental'no-psihologicheskaja harakteristiki molodyh ljudej, vospi-tannyh v «alkogol'nyh» sem'jah [Clinical and a suicide and experimentally-psychological characteristics of young people brought up in the "alcoholic" families]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2014; 4: 82-87. (in Russian)
8. Merinov AV. Variant jepiskripta v sem'jah bol'nyh alkogol'noj zavisimost'ju [Option of episkript in families of patients with alcohol dependence]. *Narkologija [Narcology]*. 2010; 3: 77-80. (in Russian)
9. Shustov DI, Merinov AV. *Diagnostika autoagressivnogo povedenija pri alkogolizme metodom terapevticheskogo interv'ju: posobie dlja vrachej psihiatrov-narkologov i psihoterapevtov* [Diagnosis of aggressive behavior in alcoholism by therapeutic interview: Handbook for psychiatrists and narcologists psychotherapists]. Ryazan; 2000. 20 p. (in Russian)

Сомкина О.Ю. – аспирант кафедры психиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: Olyasomkina@gmail.com

Мерinov А.В. – д.м.н., профессор кафедры психиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: merinovalex@gmail.com

Байкова М.А. – клинический ординатор кафедры ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: lentazzz111@gmail.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Authors, 2016
UDC 616.89-008

KEY CHARACTERISTICS OF WOMEN AND MEN SUFFERING FROM ALCOHOL DEPENDENCE IN THE CONTEXT OF AUTO-AGGRESSIVE BEHAVIOUR

O.Y. Somkina, A.V. Merinov, M.A. Baqkova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysocovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Aim. To define the clinically and practically significant differences in characteristics of women and men who suffer from alcohol dependency in terms of auto-aggressive behavior associated with alcohol dependence. The article presents the analysis of data obtained in 124 subjects divided into two groups 62 subjects each, women and men suffering from alcohol dependence. **Results.** The study shows that women and men suffering from alcohol dependence have certain features throughout the course of the disease in the context of the auto-aggressive behavior. Most of the subjects were characterized by a hereditary development of the alcohol dependency represented by the presence of the alcoholism in mothers among 32% of female patients versus 10% among male ones. Women, in general, had more severe alcohol dependence (84% of the female subjects had rapid progression of the disease). The duration of therapeutic remission in most of the cases was less than a year, there were no prolonged therapeutic remissions (3 to 5 years). **Conclusion.** Women and men have different course of the alcohol dependence, including the auto-aggressive behavioral characteristics, which in turn requires special attention of the medical services that provide narcological and anti-suicidal aid to both female and male patients. Development of gender-specific therapeutic approaches to the treatment of alcohol dependency is also required.

Keywords: *alcohol dependence, auto-aggressive behavior, gender-specific alcohol addiction.*

Alcohol abuse is a major problem for the modern society, it has negative medical and social consequences, and is also one of the most significant reasons of the lethal outcomes, increased incidence of the disease, and disability. The correlation between the average rate of alcohol ingestion per head and mortality rate among population is proved by the numerous studies. Approximately 17% of female mortality is due to alcohol dependence. The same parameter is higher among men, i.e. – 24% [1, 2, 3, 4]. The ratio between the men and women suffering from chronic alcoholism in

developed European countries and the USA is now between 1:5 and 1:2, respectively, although earlier it was 1:12 and even less. Our country has had the constant ratios in the middle of the 1980-s: in 1991 it the ratio was 1:9 and its value increased up to 1:6 in 1995. Nowadays the ratio is 1:5. American report that a 2:1 ratio in the USA [5, 6]. But the analysis of the level of alcohol consumption among high school students in the USA hasn't shown notable gender distinctions. The similar results are presented by the Brazilian authors. The development of the female alcoholism is caused by the increasing

affective disorders (depression, phobic anxiety etc.) [7, 8].

The crisis in economic and socio-psychological situation in the country has negative influence on youth, especially young girls and men, and is marked as a risk factor for the intensive increase in alcoholism rates. Alcohol dependence in adolescents has appeared as a result of emotive stress and personal disadaptation. Statistical analysis of the studies dedicated to the female and male alcoholism revealed certain discrepancies in data [4, 5, 6]. Although nowadays the relationship between alcoholism and suicidal conduct is well established, the major part of the published works were dedicated to men suffering from alcoholic dependence, while female alcoholism was considered an "inconvenient" and "non-delicate" topic for a discussion or research. There is no doubt that female suicide rates a lower as compared to male subject, however women tend to attempt suicide more often, which unfortunately sometimes has a success.

Thus, the aim of the study was to find out whether the men and women who suffer from alcoholic dependence have clinically and practically significant clinical differences for narcology and suicidology.

According to the fore mentioned aim, the objective of the study was to evaluate differences in characteristics of women and men in terms of auto-aggressive behavior associated with alcohol dependence which could make the treatment as much individual as possible in the aspect of the main narcological disease.

Materials and methods

Medical records from both public and private clinical practice were obtained for 62 women and 62 men who suffer from alcohol dependency (WSAD and MSAD, respectively). The diagnoses were set according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. All the examined patients had the second stage of the disease. Inclusion criterion was the presence of "alcoholic dependence". Accordingly, patients with the

other types of dependences (except nicotine dependence), patients with endogenous mental diseases and structural diseases of the central nervous system, which occurred before the development of the alcoholic dependence, were not included in the study. Another exclusion criterion was patient's refusal to give the agreement for the participation in the study. The average age of the subjects was 38.8 (4.3) years among women and 41.9 (4.3) among men. The family life in marriage was approximately – 17.3 (6.6) among women and 17.4 (5.1) among men. The patients were comparable according to the socio-demographic factors. A "frontal" comparison of all the drug characteristics was performed in both groups. Statistical data processing was conducted using the guide on applied and medical statistics [9], data processing pack – Microsoft Excel 2007, and Statistica 7.0. The statistical analysis has been completed in two stages. The prior stage included the analysis of the obtained data according to the type of distribution, and the descriptive statistical features of the extracts were also taken into account. The data adequacy according to the normal distribution was performed using the Pearson's chi-squared test (χ^2) and visual analysis of the similarity of the empiric and theoretical allocation with the use of the necessary histogram [9]. The statistical analysis of the data was performed using parametrical and non-parametrical methods of mathematic statistics (using the Student's and Wilcoxon's criteria). Descriptive statistics were used to describe the basic features of the data in the study.

Results and discussion

The statistically significant differences among female and male patients who suffer from alcoholic dependence are presented in the table 1.

It was proven that hereditary predisposition to alcoholism from the paternal side played a major role in the development of alcohol dependence, up to two times more often than the one from maternal side. Hereditary predisposition

Table 1

***The statistically significant differences among female
and male patients suffering from alcoholic dependence***

Narcology parameters			
<i>Sign</i>	<i>Index of WSAD</i>	<i>Index of MSAD</i>	<i>Value p</i>
Hereditary predisposition to alcoholism from the maternal side	32,26%	9,68%	0,0152
Rapid progression of the disease	84%	31%	0,0001
Moderate progression of the disease	16%	55%	0,0008
Amnestic disorders	100%	68%	0,0004
Age of the alcohol abuse onset	26,03(0,82)	21,87(0,37)	0,000001
Age of the abstinent syndrome onset	28,84(0,83)	24,61(0,37)	0,000001
The abuse of "light" alcohol surrogates	3%	53%	0,000001
The abuse of the "heavy" alcohol surrogates	0%	19%	0,0216
Resuscitation required	0%	40%	0,0001
The average duration of the alcohol consumption period (days)	21,26(1,87)	7,95(0,91)	0,00001
The duration of the recent alcohol consumption period (days)	21,58(2,05)	8,66(1,12)	0,000001
The remission period (days)	87,16(10,30)	48,06(4,32)	0,000083
Tolerance(liters)	0,87(0,06)	1,14(0,06)	0,004006
Treatment parameters			
The duration of the therapeutic remission (days)	195,32(19,25)	153,82(31,12)	0,007966
Repeatedly treated (percent from the total number of the tested patients)	100%	37%	0,00001

accounts to up to 100% cases of alcohol dependency in men. As shown on the table, the two groups have the statistically important differences according to maternal predisposition to alcoholism. As we can clearly see in the table 1 female patients were characterized by a rapid progression of the disease in 84% while there were no cases with slow progression of alcoholism dependency. More than half of the cases (55%) of male alcoholism were characterized by a moderate progression of the disease. The patients in both groups were rather young at the onset of alcohol abuse and the development of the abstinent syndrome. A later onset of the disease (approximately 5 years) was observed among women, which corresponds to the literature data. [1, 9]. Women developed the second stage of the disease including abstinent syndrome much faster than men do. At the same time women were less tolerant to "heavy drinking", had longer periods of remission. Although patients in both groups had a history of alcohol surrogates consumption, women had never used the so-called "heavy" surrogates (mordant, antifreeze etc.), which may explain

the absence of the resuscitation procedures performed within this category of patients. Amnestic disorders were observed in 100% of female patients. The major part of them had victimized and paracriminal behavior.

Considering the treatment parameters, one can notice that no female patient had successful treatment in her medical record, which may be attributed to the rapid progression of the disease, longer alcohol consumption periods which are obvious, even marginal, with frequent suicide ideations. More than 1/3 of women had undergone treatment three times or more. Only 37% of men who suffer from alcoholic dependence sought for medical help due to the "social acceptance" of alcoholism.

We observed that men and women had different course of the alcohol dependence, including the auto-aggressive behavioral characteristics, which in turn required special attention of the services that provide medical aid to both female and male patients.

Conclusions

1. Women who suffer from alcohol dependence had a worse course of the disease in terms of the personal auto-aggressive behavior compared to men.

2. This was mainly attributed to the rapid progression of the disease and longer duration of the alcohol consumption period which was accompanied by frequent parasui-

cidial reactions.

3. Both female and male patients with alcohol dependency require gender-specific treatment options.

Authors declare no conflict of interest.

References

1. Vasil'ev VV. Suicidal'noe povedenie zhenshhin (obzor literatury) [Suicidal behavior of women (review)]. *Suicidologija* [Suicidology]. 2012; 1:18-28. (in Russian)
2. Zhukova JuA. Gendernye osobennosti autoagressivnogo spektra u stradajushhih alkogol'noj zavisimost'ju [Gender characteristics of aggressive behavior in people suffering from alcohol dependence]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2016; 2: 56-62. (in Russian)
3. Martynova AA. Vlijanie pola na autodestruktivnuju specifikaciju molodyh ljudej [Influence of gender on self-destructive specification young people]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2016; 2: 62-67. (in Russian)
4. Merinov AV, Shitov EA, Lukashuk AV, Somkina OJu. Autoagressivnaja harakteristika zhenshhin, sostojashhih v brake s muzhchinami, stradajushhimi alkogolizmom [Autoaggressive characteristic of women who are married to men who suffer from alcoholism]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2015; 4: 81-86. (in Russian)
5. Polozhij BS. *Suicidal'noe povedenie (kliniko-ehpidemiologicheskie i ehtnokulturalnye aspekty)* [Suicidal behavior (clinical, epidemiological and Ethnocultural Aspects)]. Moscow: RIO «FGU GNC SSP im. V.P. Serbskogo»; 2010. 232 p. (in Russian)
6. Rebrova OJu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: Media Sfera; 2006. 312 p. (in Russian)
7. Lukashuk AV, Merinov AV. Kliniko-suicidologicheskaja i jeksperimental'no-psihologicheskaja harakteristiki molodyh ljudej, vospi-tannyh v «alkogol'nyh» sem'jah [Clinical and a suicide and experimentally-psychological characteristics of young people brought up in the "alcoholic" families]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2014; 4: 82-87. (in Russian)
8. Merinov AV. Variant jepiskripta v sem'jah bol'nyh alkogol'noj zavisimost'ju [Option of episkript in families of patients with alcohol dependence]. *Narkologija* [Narcology]. 2010; 3: 77-80. (in Russian)
9. Shustov DI, Merinov AV. *Diagnostika autoagressivnogo povedenija pri alkogolizme metodom terapevticheskogo interv'ju: posobie dlja vrachej psixiatrov-narkologov i psixoterapevtov* [Diagnosis of aggressive behavior in alcoholism by therapeutic interview: Handbook for psychiatrists and narcologists psychotherapists]. Ryazan; 2000. 20 p. (in Russian)

Somkina O.Y. – postgraduate, Psychiatry Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

E-mail: Olyasomkina@gmail.com

Merinov A.V. – MD, Professor, Psychiatry Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

E-mail: merinovalex@gmail.com

Baqkova M.A. – clinical resident, Psychiatry Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

E-mail: lentazzz111@gmail.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК618.3-039.11

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
У ЮНЫХ ЖЕНЩИН**

А.А. Лорей¹, И.М. Миров^{1,2}, И.Н. Девятова¹

ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр», ул. Интернациональная 1И,
390039, г. Рязань, Российская Федерация (1)

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (2)

В статье представлены результаты изучения особенностей течения беременности и родов у юных матерей, родоразрешенных в Рязанском областном клиническом перинатальном центре в 2012-15 гг. Выявлены осложнения гестации, встречающиеся достоверно чаще в группе женщин подросткового возраста. Статистически значимая разница была обнаружена при такой патологии как анемия, плацентарные нарушения. Беременность в подростковом возрасте ведет к развитию грозного осложнения – преэклампсии. Юные беременные относятся к группе риска по невынашиванию. Представлен анализ частоты абдоминального родоразрешения в группе подростков. Полученные данные являются основанием для разработки и внедрения в практику мер по профилактике осложнений беременности и родов у юных матерей.

Ключевые слова: юные беременные, подростковая беременность, роды у несовершеннолетних.

FEATURES OF FLOW OF PREGNANCY AND LABOR IN YOUNG WOMEN

A.A. Lorey¹, I.M. Mirov^{1,2}, I.N. Devyatova¹

GBU RO «Regional clinical perinatal center», International St 1I,
390039, Ryazan, Russian Federation (1)

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysocovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (2)

The article presents the results of studying the peculiarities of pregnancy and delivery in young mothers who had given birth in the Ryazan oblast clinical perinatal center in 2012-2015. Identified complication of gestation, occurring significantly more often in females of adolescent age. Statistically significant difference was detected in such pathologies as anemia, placental disorders. A teenage pregnancy leads to the development of such terrible complications as preeclampsia. Young pregnant women are at risk for miscarriage. Presents an analysis of the frequency of abdominal delivery in a group of teenagers. The obtained data are the basis for the development and implementation of measures for the prevention of complications of pregnancy and childbirth in young mothers.

Keywords: young, pregnant, teenage pregnancy, labor in adolescents.

На протяжении последних десятилетий прослеживаются две устойчивые тенденции: снижение возраста начала сексуальной жизни и повышение возраста вступления в брак.

В условиях недостаточного сексуального воспитания, почти отсутствующей контрацептивной культуры, раннее начало половой жизни приводит к раннему материнству, часто случайному, нежеланному, и, как следствие, рискованному [1, 2, 3, 4, 5]. В России юными считаются матери, чей паспортный возраст не достигает 18 лет [6].

Беременность у несовершеннолетних является серьезным испытанием и сопровождается высоким риском развития осложнений, поскольку развивается при отсутствии биологической зрелости организма, неадекватности приспособительных механизмов и социальной дезадаптации [7, 8].

В научных изданиях обсуждаются особенности течения гестационного процесса и состояния новорожденных у подростков различных регионов мира, расовой принадлежности в зависимости от влияния социальных, бытовых, экономических и медицинских факторов [9, 10, 11, 12, 13].

В структуре осложнений гестации у юных женщин ведущее место занимают: ранний токсикоз, угроза невынашивания и преждевременных родов, преэклампсия, железодефицитная анемия, инфекции мочевыделительной системы [14, 15, 16].

Вероятность осложненных родов у женщин подросткового возраста составляет от 30 до 81%; отмечается высокая частота несвоевременного излития околоплодных вод, аномалий родовой деятельности, кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде. Высок риск травмы шейки матки, влагалища, промежности [17, 18].

Одной из характерных особенностей современного акушерства является либерализация показаний к кесареву сечению и, как следствие, увеличение процента абдоминального родоразрешения, в том числе у первобеременных женщин. Нарастание доли первобеременных в популяции родивших женщин, а также боль-

шое число осложнений беременности и родов у них диктуют необходимость изучения целесообразности абдоминального родоразрешения данного контингента пациенток. Частота кесарева сечения у юных рожениц по данным литературы колеблется от 2,2 до 55,7% [18, 19], тогда как, по нашему мнению, должна быть минимальной.

Все вышесказанное побудило нас провести собственное исследование данной проблемы на базе Рязанского областного клинического перинатального центра.

Цель – изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, не достигших 18 лет, родоразрешенных в Рязанском областном клиническом перинатальном центре в 2012-15 гг.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ историй родов у 91 юной беременной в возрасте от 14 до 18 лет, родоразрешенных в Рязанском областном клиническом перинатальном центре в 2012-2015 гг. Рожениц в возрасте 14 лет было 8, в возрасте 15 лет – 14, в возрасте 16 лет – 22 и в возрасте 17 лет – 47 пациенток. Средний возраст подростков составил $16,18 \pm 0,9$ лет.

Группу сравнения составили роженицы в возрасте более 18 лет (от 19 до 32 лет) ($n=200$), средний возраст которых составил $23,5 \pm 3,4$ лет.

У всех обследованных изучались данные общего и специального анамнеза, акушерского обследования, лабораторного обследования. Оценку состояния новорожденных производили в родовом зале в конце первой и пятой минут по шкале Апгар.

Произведена математическая и статистическая обработка данных с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовались критерии хи-квадрат, двусторонний точный метод Фишера. Значения оценивали, как достоверные при $p \leq 0,05$; $\chi^2 > 3,84$

Результаты и их обсуждение

При анализе поведенческих и социальных факторов риска у юных беремен-

ных были выявлены следующие особенности: 24 пациентки (26,4%) курили до и в течение беременности, 6 (6,6%) неоднократно употребляли алкоголь. На затрудненное материальное положение указывали

48 пациенток (52,7%). Беременность вне брака наступила у 60 (65,9%) юных матерей, в группе сравнения частота внебрачной беременности была значительно ниже – у 36 (18%) (χ^2 65,005, при $p < 0,01$) (рис. 1).

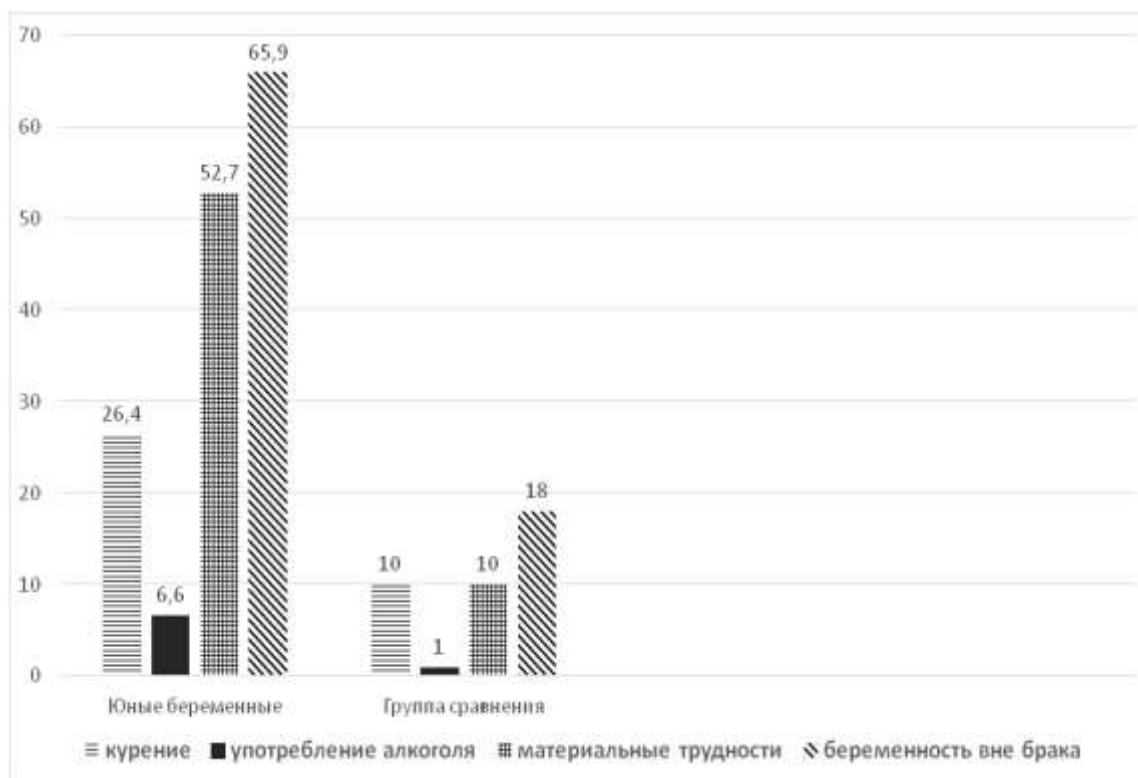


Рис. 1. Частота неблагоприятных социальных факторов в группах беременных, (%)

Характерной особенностью юных беременных женщин является позднее обращение в женскую консультацию: в период до 12-ти недель на учет встали 46 пациенток (50,5%), с 13-й по 28-ю неделю беременности 21 (23%), после 28 недель беременности – 24 (26,4%). Своевременное первое обращение в женскую консультацию до 12 недель беременности имелось у 181 женщины в группе сравнения (90,5%).

Экстрагенитальные заболевания имелись у 28 юных родильниц: хронический пиелонефрит у 7 беременных из основной группы (7,7%) у 9 женщин – хронические заболевания уха, горла, носа (9,9%), у 9 подростков миопия (9,9%). В группе сравнения у 11 беременных в анамнезе хронический пиелонефрит (5,5%), у 16 отмечены хронические воспалительные процессы в

ЛОР-органах (8%), миопия у 27 беременных (13,5%). У 13 женщин благоприятного детородного возраста диагностирована артериальная гипертензия (6,5%), в то время как в основной группе у 3 беременных (3,3%). В ходе анализа не выявлено достоверных различий встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных подросткового возраста и взрослых женщин (χ^2 1,83 $p > 0,05$) (рис. 2).

Распространенность анемии составила 62,6% (57 из 91) и 24% (48 из 200) в основной группе и группе сравнения соответственно, что достоверно подтверждает высокий риск развития анемии у юных беременных (χ^2 33,61; при $p < 0,01$).

В структуре гинекологических заболеваний преобладали инфекционно-воспалительные процессы в области гени-

талий: у 18 женщин основной группы (28%) (бактериальный вагиноз, кандидоз-

ный кольпит), у 31 женщины – группы сравнения (15%).

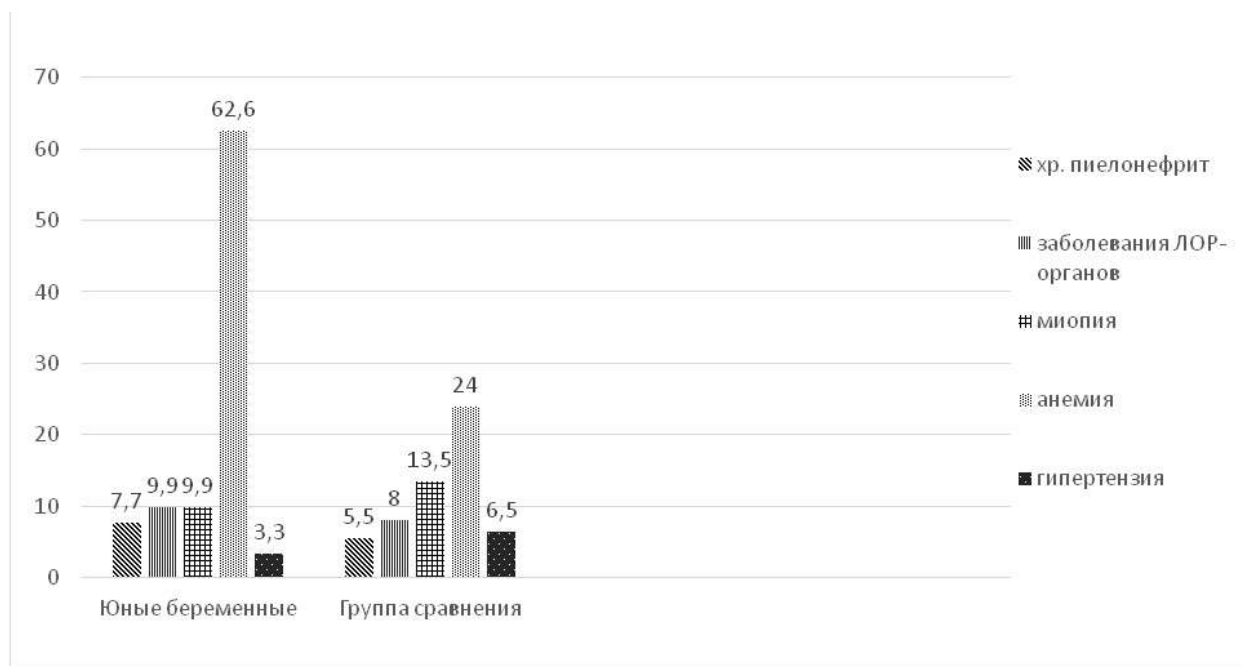


Рис. 2. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии, %

Среди осложнений беременности можно выделить следующие: преэклампсия средней и тяжелой степени, которая встречалась у 20 (21,9%) юных беременных, что значительно превышает данные группы сравнения 25 (12,5%) (χ^2 4,298; при $p < 0,05$). Нарушения в работе фетоплацентарного комплекса, недостаточный рост плода выявлены у 19 юных беременных (29%), у 15 женщин благоприятного фертильного возраста в 7,5% случаев.

При анализе течения родов выявлено достоверно большее число осложнений у юных рожениц: у 18 беременных подросткового возраста роды начались преждевременно (19,8%), в то время как процент преждевременных родов у женщин благоприятного фертильного возраста 11% (χ^2 4,067; $p < 0,05$) (рис. 3). Преждевременное излитие околоплодных вод значительно чаще встречалось в основной группе у 44 беременных – 48,4% случаев, в группе сравнения у 36 женщин (18%) (χ^2 28,904; $p < 0,01$). Частота встречаемости аномалий родовой деятельности (слабость, дискоор-

динация) в двух сравниваемых группах достоверно не отличалась: 8 (8,8%) рожениц из первой группы и 20 (10%) из группы сравнения (χ^2 0,105; при $p > 0,05$).

Частота послеродовых кровотечений в двух сравниваемых группах значительно не различалась: 2 роженицы из первой группы и 4 из группы сравнения (2,1% и 2%; χ^2 0,112; $p > 0,05$).

Кесарево сечение было проведено у 13 юных беременных. Показаниями к операции были: острая внутриутробная гипоксия плода, клинически узкий таз, слабость родовой деятельности, преэклампсия тяжелой степени, миопия высокой степени с дегенеративными изменениями на глазном дне. Все оперативные вмешательства были обоснованными. Следует отметить тот факт, что частота абдоминального родоразрешения в группе юных рожениц была достоверно ниже, чем в группе сравнения (14,3% и 34 % соответственно, χ^2 10,086 $p < 0,01$).

Состояние подавляющего большинства новорожденных оценивалось по шка-

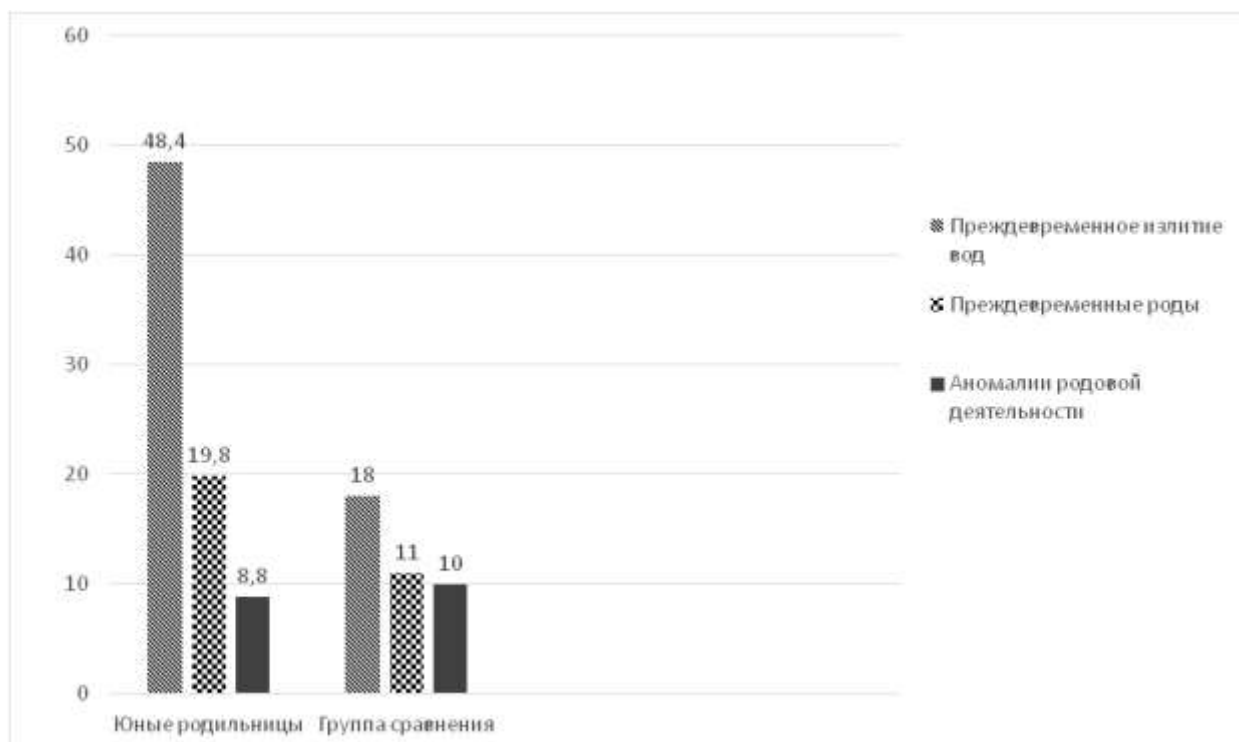


Рис. 3. Частота осложнений родов в сравниваемых группах, %

ле Апгар на 7 и более баллов (96,7%). В состоянии гипоксии у юных матерей родилось 3 ребенка (срок гестации до 33 недель) с признаками морфофункциональной незрелости.

В ходе нашего исследования были выявлены ряд поведенческих и социальных особенностей юных беременных: курение, употребление алкоголя. Более 65% молодых матерей, родоразрешенных в нашем центре, одиноки.

Особенно следует отметить позднюю явку в женскую консультацию подростков (по нашим данным около 50%), чья беременность протекала в отсутствие должного наблюдения врачей. При своевременном выявлении многие осложнения беременности поддаются коррекции. Мы считаем, что все вышесказанное диктует необходимость разработки и внедрения в нашей области дополнительных мер по профилактике ранней беременности, реализации образовательных программ среди девочек-подростков.

Мы подтвердили, что беременность в подростковом возрасте ведет к развитию такого грозного осложнения как преэклампсия, что сопоставимо с данными

многих авторов [9, 14, 16].

Следует подчеркнуть, что юные беременные относятся к группе риска по невынашиванию. Процент преждевременных родов у юных матерей, родивших в перинатальном центре (19,8%), значительно превышает данные литературы [9, 14, 16]. Очевидно, это связано с обеспечением маршрутизации беременных женщин с угрозой прерывания в перинатальный центр.

Частота родоразрешения юных беременных путем операции кесарево сечение достаточно низкая (14%), в то время как по литературным данным она достигает 55% [18, 19]. Учитывая, что кесарево сечение ограничивает возможности последующих беременностей, нужно продолжать искать пути снижения частоты абдоминального родоразрешения.

Выводы

1. В ходе исследования у юных беременных установлен высокий риск развития анемии (62,6%), плацентарных нарушений (29%), преждевременного излития околоплодных вод (48,4%).

2. Преждевременное начало родов наблюдается примерно у 19% подростков в группе.

3. Беременность в подростковом возрасте в 21,9% случаев приводит к развитию такого осложнения как преэклампсия.

4. Ведение беременности и родов у женщин подросткового возраста требует индивидуального подхода в целях сохранения дальнейшего репродуктивного потенциала молодых матерей.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Дикке Г.Б., Яроцкая Е.Л., Ерофеева Л.В. Проблемы нежелательной беременности, репродуктивного выбора и контрацепции у девочек-подростков // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 2. С. 16-21.
2. Ларюшева Т.М., Баранов А.Н., Лебедева Т.Б. Эпидемиология беременности у подростков // Экология человека. 2014. № 12. С. 26-34.
3. Островская Е.А., Гуркин Ю.А. Медико-социальный прогноз последствий беременности и материнства в подростковом возрасте // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 4. С. 15-22.
4. Полтава Н.В. Репродуктивные установки и репродуктивное здоровье девочек-подростков Кыргызской Республики // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. № 1. С. 142-148.
5. Скутнева С.В. Раннее материнство // Социологические исследования. 2009. № 7. С. 114-118.
6. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.
7. Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 2. С. 12-31.
8. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5, №5. С. 5-7.
9. Петрова Я.И., Мирон И.М. Исходы беременности и родов у юных женщин, профилактика осложнений. В кн.: Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». Москва, 2004. С. 159.
10. Butchon R., Liabsuetrakul T., McNeil E., Suchonwanich Y. Birth rates and pregnancy complications in adolescent pregnant women giving birth in the hospitals of Thailand // J Med Assoc Thai. 2014. Vol. 97, № 8. P. 41-44.
11. Cornel M.C. Obstetrical outcome of teenage pregnancies in The Netherlands // Ned. Tijdschr. Geneesk. 2004. Vol. 138, № 12. P. 625-626.
12. Lidaka L., Viberga I., Stokenberga I. Risk factors for unwanted pregnancy and subsequent abortion among women aged 16 to 25 years in Latvia // Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015. Vol. 20, № 3. P. 201-210.
13. Miranda A.E., Pinto V.M., Szwarcwald C.L., Golub E.T. Prevalence and correlates of preterm labor among young parturient women attending public hospitals in Brazil // Rev Panam Salud Publica. 2012. Vol. 32, № 5. P. 134-137.
14. Коваленко М.С., Ефремова М.Г., Окорочкова Ю.В. Особенности течения беременности и родоразрешения первородящих критических возрастных групп // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. № 1. С. 94-99.
15. Сибирская Е.В., Богданова Е.А. Течение беременности и родов у юных первородящих // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 2. С. 12-31.
16. Чечулина О.В., Уварова Е.В. Основные проблемы беременности и родов для матери и плода у юных женщин //

- Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. №2. С.72-79.
17. Коколина В.Ф., Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Синчихин М.Е. Социально-медицинские аспекты ювенильной беременности // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 5. С. 14-22.
18. Комиссарова Л.М., Токова З.З., Мекша Ю.В. Абдоминальное родоразрешение первобеременных женщин // Акушерство и гинекология. 2006. № 2. С. 18-21.
19. Орлова В.С., Калашникова И.В., Булгакова Е.В., Воронова Ю.В. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. № 4. С. 6-14.
- References**
1. Dikke GB, Jarockaja EL, Erofeeva LV. Problemy nezhelatel'noy beremennosti, reproduktivnogo vybora i kontracepcii u devochek-podrostkov [The problem of unwanted pregnancy, reproductive choices and contraception in adolescent girls]. *Yeffektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii [Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology]*. 2010; 2: 16-21. (in Russian)
2. Laryusheva TM, Baranov AN, Lebedeva TB. Yepidemiologiya beremennosti u podrostkov [Epidemiology of pregnancy in adolescents]. *Yekologiya cheloveka [Human ecology]*. 2014; 12: 26-34. (in Russian)
3. Ostrovskaja EA, Gurkin Yu A. Mediko-social'nyi prognoz posledstviy beremennosti i materinstva v podrostkovom vrazraste [Medico-social prognosis of the consequences of pregnancy and motherhood in adolescence]. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov [Reproductive health of children and adolescents]*. 2009; 4: 15-22. (in Russian)
4. Poltava NV. Reproaktivnye ustanovki i reproduktivnoe zdorov'e devochek-podrostkov Kyrgyzskoj Respubliki [The reproductive attitudes and reproductive health of adolescent girls of the Kyrgyz Republic]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 1: 142-148. (in Russian)
5. Skutneva SV. Rannee materinstvo [Early motherhood]. *Sociologicheskie issledovaniya [Sociological researches]*. 2009; 7: 114-118. (in Russian)
6. Savel'eva GM, Suhih GT, Serov VN, Radzinskii VE, red. *Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo [Obstetrics: national guide]*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1080 p. (in Russian)
7. Buralkina NA, Uvarova EV. Sovremennye predstavleniya o reproduktivnom zdorov'e devochek (obzor literatury) [Modern ideas about the reproductive health of girls (literature review)]. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov [Reproductive health of children and adolescents]*. 2010; 2: 12-31. (in Russian)
8. Uvarova EV. Mediko-social'nye aspekty reproduktivnogo zdorov'ya sovremennykh devochek Rossii [Medico-social aspects of reproductive health of modern girls of Russia]. *Voprosy sovremennoi pediatrii [Current Pediatrics]*. 2006; 5 (5): 5-7. (in Russian)
9. Petrova Ja I, Mirov IM. Ishody beremennosti i rodov u yunyh zhenshin, profilaktika oslozhenii [Outcomes of pregnancy and childbirth among young women, prevention of complications]. V kn. *Materialy VI Rossiiskogo foruma «Mat' i ditja» [In: Proceedings of the VI Russian forum "Mother and child"]*. Moscow; 2004. p. 159. (in Russian)
10. Butchon R, Liabsuetrakul T, McNeil E, Suchonwanich Y. Birth rates and pregnancy complications in adolescent pregnant women giving birth in the hospitals of Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(8): 41-44.
11. Cornel MC. Obstetrical outcome of teenage pregnancies in The Netherlands. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2004; 138 (12): 625-626.
12. Lidaka L, Viberga I, Stokenberga I. Risk factors for unwanted pregnancy and subse-

- quent abortion among women aged 16 to 25 years in Latvia. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015; 20(3): 201-210.
13. Miranda AE, Pinto VM, Szwarcwald CL, Golub ET. Prevalence and correlates of preterm labor among young parturient women attending public hospitals in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2012; 32(5): 134-137.
 14. Kovalenko MS, Efremova MG, Okorochkova YuV. Osobennosti techeniya beremennosti i rodorazresheniya pervorodyashchih kriticheskikh vozrastnykh grupp [Peculiarities of pregnancy and delivery in primipara of critical age groups]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 1: 94-99. (in Russian)
 15. Sibirskaja EV, Bogdanova EA. Techenie beremennosti i rodov u yunyh pervorodjashih [Pregnancy and labor in a young primipara]. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov [Reproductive health of children and adolescents]*. 2012; 2: 12-31. (in Russian)
 16. Chechulina OV, Uvarova EV. Osnovnye problemy beremennosti i rodov dlja materi i ploda u yunyh zhenshin [Main problems of pregnancy and childbirth for mother and fetus in younger women]. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov [Reproductive health of children and adolescents]*. 2007; 2: 72-79. (in Russian)
 17. Kokolina VF, Sinchihin SP, Mamiev OB, Sinchihin ME. Social'no-meditsinskie aspekty yuvenil'noi beremennosti [Socio-medical aspects of juvenile pregnancy]. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov [Reproductive health of children and adolescents]*. 2008; 5: 14-22. (in Russian)
 18. Komissarova LM, Tokova ZZ, MekshaYuV. Abdominal'noe rodorazreshenie pervoberemennykh zhenshin [Abdominal delivery average women]. *Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]*. 2006; 2: 18-21. (in Russian)
 19. Orlova VS, Kalashnikova IV, Bulgakova EV, VoronovaYuV. Abdominal'noe rodorazreshenie kak mediko-social'naja problema sovremennogo akusherstva [Abdominal delivery as a medical and social problem of modern obstetrics]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznei [Journal of obstetrics and female diseases]*. 2013; 4: 6-14. (in Russian)

Лорей А.А. – врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ОКПЦ». г. Рязань.
E-mail: lorey1983@mail.ru

Миров И.М. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Девятова И.Н. – врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ОКПЦ», г. Рязань.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.155+618.2

**РОЛЬ ГЕПЦИДИНА ПРИ ОСНОВНЫХ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СИНДРОМАХ У БЕРЕМЕННЫХ**

*М. Аиари¹, В.Г. Демихов¹, И.М. Милов¹, Е.Н. Зиновьева²,
О.Н. Журина¹, Е.В. Демикова¹*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (1)
ГБУ РО «Городской родильный дом №1», ул. Новоселов, 33-А,
390048, г. Рязань, Российская Федерация (2)

В настоящее время гепцидин считается основным регулятором обмена железа в организме человека и ключевым фактором развития анемии воспаления. Однако роль гепцидина при анемиях беременных, имеющих мультифакторный патогенез, недостаточно изучена. Представлены результаты обследования сывороток 78 беременных женщин на гепцидин, ферритин, эритропоэтин в различные триместры беременности, а также сывороток крови 116 беременных с железодефицитной анемией и анемией смешанного генеза. Полученные данные свидетельствуют о статистически достоверном снижении концентрации гепцидина в течение беременности и более высоком уровне гепцидина при анемии смешанного генеза по сравнению с железодефицитной анемией беременных. Определение концентрации гепцидина может оказаться полезным при выборе лечебной тактики между пероральными препаратами железа и парентеральной ферротерапией или комбинированной терапией эритропоэзстимулирующими препаратами (ЭСП) и железом.

Ключевые слова: анемия беременных, гепцидин, эритропоэтин, эритропоэз стимулирующие препараты, ферротерапия.

**THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE MAIN IRON-DEFICIENCY SYNDROMES
IN PREGNANCY**

*M. Ayari¹, V. G. Demikhov¹, I. M. Mirov¹, E. N. Zinovyeva²,
O.N. Zhourina¹, E.V. Demikhova¹*

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov,
Vysokovoltynaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation
City Maternity Hospital No.1, Novoselov str., 33-A, 390048,
Ryazan Russian Federation (2)

Currently, there is evidence that hepcidin is the main regulator of iron metabolism in human and pathogenesis key factor for anemia of inflammation. However, the role of hepcidin in multifactorial pathogenesis of anemia in pregnancy is not clear. We presented the results of the laboratory examinations of 78 pregnant women sera in hepcidin, ferritin,

erythropoietin during pregnancy, and 116 sera of pregnant women with iron deficiency anemia (IDA) and anemia of mixed origin. The obtained data indicate a statistically significant decrease in the mean hepcidin concentration in pregnant versus non pregnant women. Mean hepcidin level in pregnant women with IDA was decreased, compared with anemia of mixed origin pregnant (p<0.0001). Evaluation of hepcidin concentrations may be useful laboratory test for differential diagnostic of anemia during pregnancy and for determination of optimal therapeutic option between oral iron, parenteral iron or using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in combination with iron products.

Keywords: *anemia in pregnancy, hepcidin, ferritin, erythropoietin, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), iron therapy.*

В настоящее время патогенез анемий беременных (АБ) рассматривается как мультифакторный [1]. Во время беременности возможно развитие сложных нарушений эритропоэза и обмена железа, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику АБ и нередко является причиной резистентности к пероральной ферротерапии. Выделяют несколько железодефицитных синдромов (ЖДС): абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит железа, синдром депонирования железа и группу наследственных ЖДС [2]. Верификация того или иного ЖДС позволяет выбрать наиболее рациональный вид терапии в каждом конкретном случае и минимизировать количество резистентных к терапии АБ. При абсолютном дефиците железа препаратами стартовой терапии являются препараты железа для перорального применения. Однако в ряде случаев, например, у беременных с *H. pylori* инфекцией, непереносимостью или резистентностью к пероральным препаратам железа, связанными с другими причинами, клиницист имеет право начать терапию железодефицитной анемии (ЖДА) с внутривенной ферротерапии. При тяжелой форме анемии, часто наблюдаемой у беременных, с доказанной неадекватно низкой продукцией эритропоэтина (ЭПО) показана комбинированная терапия эритропоэзстимулирующими препаратами (ЭСП) и железом. В то же время в акушерской практике отсутствуют четкие критерии для выбора наиболее рациональной терапевтической опции при

АБ. Любой лабораторный тест, способный стать таким критерием, мог бы значительно улучшить результаты лечения анемий беременных. Имеется сообщение, что повышенный уровень гепцидина (ГЦ) у пациента с анемией с высокой вероятностью прогнозирует резистентность к пероральной ферротерапии [3]. В настоящее время ГЦ считается основным регулятором обмена железа в организме человека и ключевым фактором развития анемии воспаления [4, 5]. Однако роль ГЦ при АБ недостаточно изучена.

Цель определить референсные значения ГЦ у беременных с нормальным течением беременности в различные trimestры беременности и при различных анемиях беременных.

Материалы и методы

В 2011-2015 гг. нами были обследованы 78 беременных женщин с нормальным уровнем гемоглобина (Hb) в возрасте 16-45 (28,8±0,1) лет, состоящих на учете в женских консультациях г. Рязани и Рязанской области. Из них 9 (11,5%) в I, 25 (32,1%) во II и 44 (56,4%) в III триместрах беременности. У всех женщин определяли концентрацию ферритина сыворотки (ФС) и ГЦ. Контрольную группу составили 10 небеременных женщин с нормальным уровнем Hb.

Из 116 беременных с анемией, которые вошли в исследование, у 93 (80,2%) был установлен диагноз железодефицитной анемии (ЖДА) и у 23 (19,2%) – анемии смешанного генеза. Диагноз анемии верифицировали на основании результатов комплекса лабораторных тестов,

включавших определение показателей обмена железа: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и уровень ферритина сыворотки (ФС). Критериями лабораторной диагностики для ЖДА у беременных являлись: $Hb < 110$ г/л в 1 и 3 триместрах и значения $Hb < 105$ во 2 триместре, $ФС < 20$ мкг/л, $НТЖ < 17\%$, $ОЖСС > 65$ мкмоль/л [6-8]. Сыворотки беременных с анемией дополнительно обследовали на ЭПО и ГЦ.

Показатели гемограммы (30 параметров), включая уровень гемоглобина, количество ретикулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex 2000i (Япония). Уровень сывороточного ЭПО определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре STAT-FAX 3200 (США) с использованием наборов Biomerica (США). Уровень ГЦ определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре STAT-FAX 3200 (США) с использованием наборов Herculid-25 (Human, Peninsula Laboratories, LLS, США). Содержание СЖ

и ОЖСС определяли на биохимическом анализаторе Accent 300 (Cormey, Польша) с использованием тест-систем фирмы Cormey. НТЖ рассчитывали по формуле $СЖ/ОЖСС \times 100\%$. Уровень ФС определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Access (Beckman Coulter, США) с использованием тест-систем фирмы Beckman Coulter (США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартных средств Microsoft Excel (критерий Стьюдента t , коэффициент корреляции r , уровень вероятности p). Для сравнения непараметрических показателей использовали критерий Манн-Уитни. Данные представлены как $M \pm m$ (M – средняя величина показателя, m – ошибка средней). Статистически достоверным считали уровень значимости различий средних показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных составила $26,4 \pm 8,78$ мкг/л в I триместре беременности, $15,19 \pm 4,04$ мкг/л во II триместре и $2,27 \pm 0,47$ в III триместре (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения концентрации гепцидина у беременных и небеременных женщин

Показатель	Беременные			
	I триместр, n=9	II триместр, n=25	III триместр, n=44	Всего, n=78
Гепцидин, мкг/л	$26,4 \pm 8,78$	$15,19 \pm 4,04$	$2,27 \pm 0,47$	$9,2 \pm 1,89^*$

* – $p = 0,000001$ (по сравнению с небеременными женщинами)

В общей группе из 78 беременных средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови составила $9,2 \pm 1,89$ мкг/л и была статистически достоверно ниже, чем средний уровень ГЦ в сыворотках крови у небеременных женщин – $27,4 \pm 2,69$ мкг/л ($p = 0,000001$). В то же время, средний уровень ГЦ у беременных в I триместре составил $26,4 \pm 8,78$ мкг/л и практически не отличался от среднего показателя сывороточного

ГЦ у небеременных $27,4 \pm 2,69$ мкг/л ($p = 0,59$). Статистический анализ показал средний уровень обратной корреляционной связи с $r = -0,44$ между сроком гестационного периода и концентрацией ГЦ в сыворотке крови беременной (рис. 1).

Средние показатели концентрации ферритина, ЭПО и ГЦ в сыворотках крови беременных с различными видами анемий представлены в таблице 2.

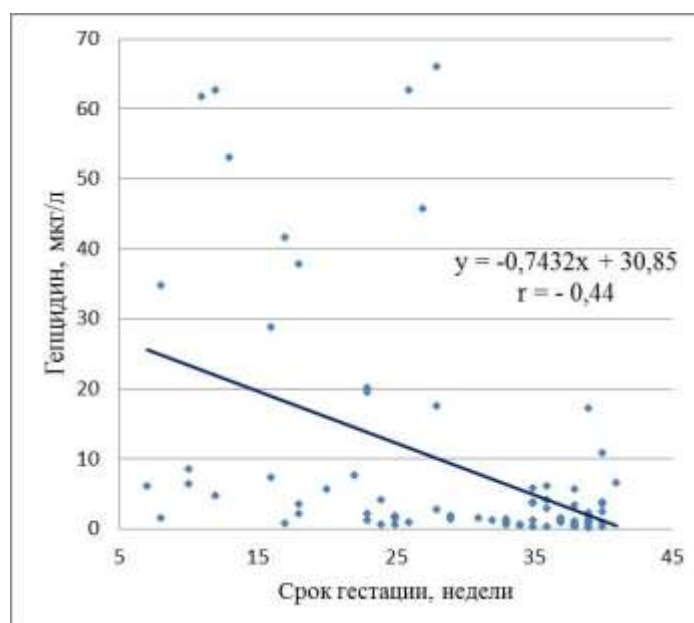


Рис. 1. Зависимость между концентрацией гепцидина в сыворотке крови и сроком гестационного периода у беременных ($p = 0,00006$)

Таблица 2

Средние показатели концентрации ЭПО и гепцидина в сыворотках крови беременных с различными видами анемий

Вид анемии беременных	Нб, г/л	ФС, мкг/л	ГЦ, мкг/л	ЭПО МЕ/л
ЖДА n=93	97,7±0,87	8,02±0,38 *	3,5±1,12 **	53,78±3,98 ***
Анемия смешанного генеза n=23	97,7±1,41	76,7±18,88	32,3±6,64	32,9±4,46

* – $p = 0,00067$ ** – $p = 0,00007$ *** – $p = 0,00068$

Средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных с ЖДА оказалась статистически достоверно ниже, чем у беременных с анемией смешанного генеза: $3,5 \pm 1,12$ мкг/л против $32,3 \pm 6,64$ мкг/л соответственно ($p = 0,00007$). Статистический анализ показал малую прямую корреляционную зависимость с $r = 0,33$ между концентрацией ГЦ и ФС в сыворотке крови беременных с анемией (рис. 2).

Средняя концентрация ЭПО в сыворотках крови беременных с ЖДА составила $53,78 \pm 3,98$ МЕ/л и оказалась статистически достоверно выше, чем у беременных с анемией смешанного генеза – $32,9 \pm 4,46$ МЕ/мл ($p = 0,00068$). Проведенный статистический анализ показал сла-

бую обратную корреляционную зависимость с $r = -0,14$ между концентрацией ГЦ и ЭПО в сыворотках крови беременных с анемиями (рис. 3).

Анемии у беременных представляют собой смешанную группу, представленную ЖДА, анемиями с нормальными показателями обмена железа, имеющими признаки анемии воспаления, но развивающиеся под влиянием патогенетических механизмов, по-видимому, связанных с самой беременностью (анемия беременных), анемией хронических болезней (АХБ) на фоне различных острых и/или хронических инфекционных заболеваний. Пероральная ферротерапия наиболее частый стартовый метод лечения

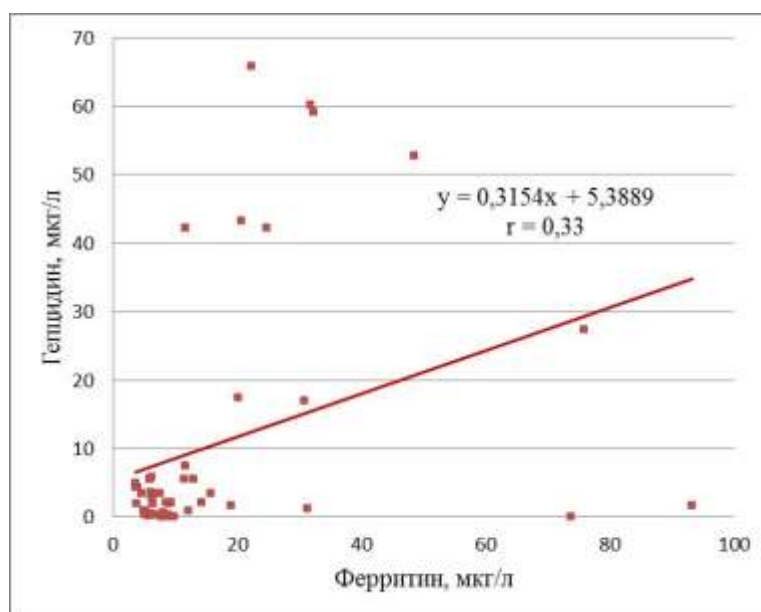


Рис. 2. Зависимость между концентрацией гепсидина и ферритина в сыворотках крови беременных с анемиями ($p = 0,001$)

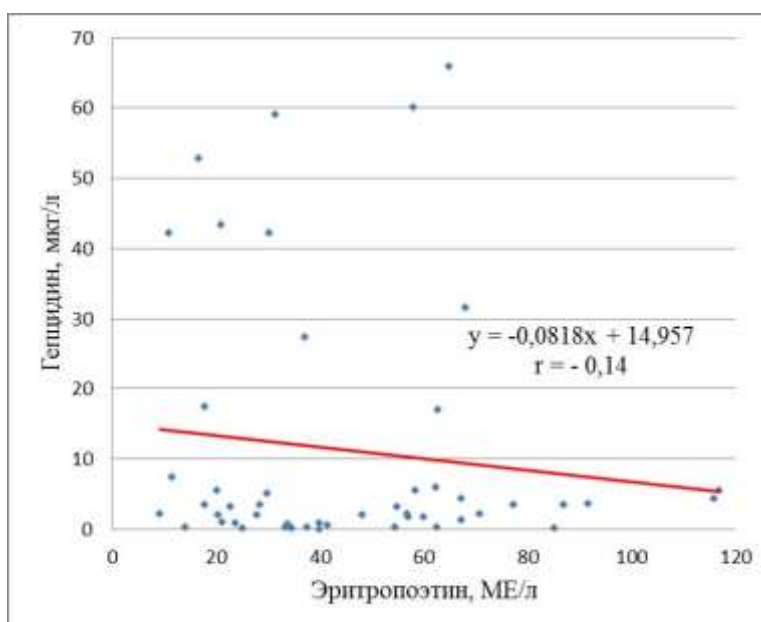


Рис. 3. Зависимость между концентрацией гепсидина и эритропоэтина в сыворотках крови беременных с анемиями ($p = 0,18$)

АБ. Однако пероральные препараты железа высокоэффективны только при абсолютном дефиците железа. В то же время при АБ часто встречаются и другие железодефицитные синдромы: функциональный дефицит железа и синдром депониро-

вания железа, ассоциированный с анемией воспаления, вследствие чего может наблюдаться резистентность к пероральной ферротерапии. У беременных часто можно наблюдать анемии смешанного генеза, при которых наблюдается комбинация из

двух или трех железодефицитных синдромов, что может потребовать замены пероральных препаратов железа на парентеральную ферротерапию или комбинированную терапию ЭСП в сочетании с препаратами железа. Поэтому дифференциальная диагностика анемий во время беременности и выбор лечебной тактики часто вызывает значительные трудности и имеет важное клиническое значение. В современном алгоритме дифференциальной диагностики анемий в акушерской практике отсутствуют четкие критерии для выбора наиболее рациональной терапевтической опции при АБ. ГЦ в настоящее время считается основным регулятором обмена железа и ключевым фактором развития анемии воспаления. Концентрация ГЦ существенно повышается в условиях воспаления, что приводит к снижению всасывания железа в кишечнике и реутилизации железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Именно по этой причине повышенная продукция ГЦ при анемиях воспаления и анемиях смешанного генеза может быть причиной неэффективности пероральных препаратов железа, что было показано в исследовании D.V. Bregman et al. (2013) [3]. Роль ГЦ в регуляции обмена железа у беременных изучена недостаточно. Согласно полученным нами данным средний уровень ГЦ у беременных оказался статистически достоверно ниже, чем у небеременных женщин ($9,2 \pm 1,89$ мкг/л против $27,4 \pm 2,69$ мкг/л соответственно ($p = 0,000001$). При этом концентрация ГЦ в I триместре беременности не отличается от таковой у небеременных женщин, а в течение беременности с I по III триместр происходит статистически достоверное снижение продукции ГЦ с $26,4 \pm 8,78$ мкг/л до $2,27 \pm 0,47$ мкг/л соответственно. Об этом же свидетельствует выявленный нами средний уровень обратной корреляционной связи между сроком гестационного периода и концентрацией ГЦ в сыворотке крови беременной с $r = -0,44$ (рис. 1). Аналогичные данные были получены в ряде

зарубежных исследований [9-13]. Отмеченная нами динамика ГЦ во время беременности в значительной степени объясняет снижение концентрации ферритина даже при физиологически протекающей беременности, а также повышение уровня кишечной абсорбции железа, начиная со второго триместра беременности, отмеченное S.R. Lynch (2000) [1, 14].

Концентрация ГЦ является одним важных маркеров анемии воспаления и критерием дифференциальной диагностики ЖДА и анемии хронических болезней в клинической практике [5]. В нашем исследовании средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных с ЖДА оказалась статистически достоверно ниже, чем у беременных с анемией смешанного генеза: $3,5 \pm 1,12$ мкг/л против $32,3 \pm 6,64$ мкг/л соответственно ($p = 0,00007$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ГЦ принимает участие и в физиологической и в патологической регуляции обмена железа во время беременности.

В настоящее время установлена тесная взаимосвязь между ЭПО и ГЦ в регуляции эритропоэза. ЭПО стимулирует эритроидные клетки костного мозга, которые увеличивают продукцию эритроферона. Воздействуя на гепатоциты эритроферон снижает продукцию ГЦ и путем повышения кишечной абсорбции повышает доступность железа к эритроидным клеткам в костном мозге [15]. Однако ожидаемая обратная корреляция между уровнями ЭПО и ГЦ не подтвердилась при обследовании нами беременных с анемией. Обратная корреляционная зависимость между концентрацией ГЦ и ЭПО в сыворотках крови беременных с анемиями оказалась весьма слабой с $r = -0,14$ (рис. 3). Однако этот факт лишний раз подтверждает мультифакторный патогенез АБ.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более высоком уровне гепцидина у беременных с анемиями смешанного генеза по сравнению с железодефицитными анемиями на фоне статистически достоверного снижения кон-

центрации гепцидина при физиологически протекающей беременности. Повышенный уровень гепцидина у беременной с анемией предположительно можно расценивать как прогностический фактор неэффективности пероральной ферротерапии. Необходимо установить концентрацию гепцидина при

анемии беременных, которая будет основанием для стартовой терапии с парентеральных препаратов железа, а при сопутствующем низком уровне эритропоэтина в сочетании с эритропоэзстимулирующими препаратами.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Демихов В.Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: автореф. дис. д-ра мед. наук. Рязань, 2003. 45 с.
 2. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Патогенез и лечение анемий беременных. Москва: Практическая медицина, 2015. 224 с.
 3. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A., He A., Goodnough L.T. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia // *Am J Hematol.* 2013. Vol. 88, №2. P. 97-101.
 4. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver// *J Biol Chem.* 2001. Vol. 276: P. 7806-7810.
 5. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein// *Blood.* 2003. Vol. 101. P. 2461-2463.
 6. Centers of Disease Control (CDC). Criteria for Anemia in Children and Childbearing-Aged Women // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1989. Vol. 38, № 22. P. 400-404.
 7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 1999. С. 373-392.
 8. Beaumont C., Beris Ph., Brugnara C. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism // *ESH.* 2009. P. 135.
 9. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A., Maitiet S., Beaumont C., Grandchamp B. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 4596-4601.
 10. Neves J.V., Olsson I.A., Porto G., Rodrigues P.N. Hemochromatosis and pregnancy: Iron stores in the Hfe-/- mouse are not reduced by multiple pregnancies // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. Vol. 298. P. G525-G529.
 11. Dao M.C., Sen S., Iyer C., Klebenov D., Meydani, S.N. Obesity during pregnancy and fetal iron status: Is hepcidin the link? // *J. Perinatol.* 2013. Vol.33. P. 177-181.
 12. Van Santen S., Kroot J.J., Zijderfeld G., Wiegerinck E.T., Spaanderman M.E.; Swinkels D.W. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: A prospective longitudinal study // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51. P. 1395-1401.
 13. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy// *Nutrients.* 2014. №6. P. 3062-3083.
 14. Lynch S.R. The Potential Impact of Iron Supplementation during Adolescence on Iron Status in Pregnancy // *J. Nutr.* 2000. Vol.130. P. 448S-451S.
 15. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // *Nat Genet.* 2014. Vol.46, № 7. P. 678 – 684.
- References**
1. Demihov VG. *Anemii beremennyh: differencial'naja diagnostika i patogeneticheskoe obosnovanie terapii [Anemia in pregnancy: differential diagnosis and pathogenetic substantiation of therapy]:*

- avtoref. dis. dokt. med. nauk. Rjazan; 2003. 45 p. (in Russian)
2. Demihov VG, Morshhakova EF, Rumjancev AG. *Patogeneza i lechenie anemij beremennyh* [Pathogenesis and treatment of anemia in pregnant women]. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2015. 224 p. (in Russian).
 3. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. *Am J Hematol.* 2013; 88(2): 97-101.
 4. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001; 276: 7806-7810.
 5. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lischtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood.* 2003; 101. 2461-2463.
 6. Centers of Disease Control (CDC). Criteria for Anemia in Children and Childbearing-Aged Women. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1989; 38(22): 400-404.
 7. Shehtman MM. *Rukovodstvo po jekstragenital'noj patologii u beremennyh* [Guide extragenital pathology in pregnant women]. Moscow; 1999. p. 373-392. (in Russian)
 8. Beaumont C, Beris Ph, Beuzard Y, Brugnara C, eds. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. *ESH.* 2009: 135.
 9. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99: 4596-4601.
 10. Neves JV, Olsson IA, Porto G, Rodrigues PN. Hemochromatosis and pregnancy: Iron stores in the Hfe-/- mouse are not reduced by multiple pregnancies. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 298: G525-G529.
 11. Dao MC, Sen S, Iyer C, Klebenov D, Meydani, SN. Obesity during pregnancy and fetal iron status: Is hepcidin the link? *J. Perinatol.* 2013; 33: 177-181.
 12. Van Santen S, Kroot JJ, Zijderfeld G, Wiegerinck ET, Spaanderman ME, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: A prospective longitudinal study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51: 1395-1401.
 13. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients.* 2014; 6: 3062-3083.
 14. Lynch SR. The Potential Impact of Iron Supplementation during Adolescence on Iron Status in Pregnancy. *J. Nutr.* 2000; 130: 448S-451S.
 15. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014; 46 (7): 678-684.

Аиари М. – врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: dr.manel.ayari@gmail.com

Демихов В.Г. – д.м.н., профессор, директор НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: demix777@ya.ru

Миров И.Г. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Зиновьева Е.Н. – врач акушер-гинеколог ГБУ РО «Городской родильный дом № 1», г. Рязань.

Журина О.Н. – к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Демихова Е.В. – врач-неонатолог, зав. отделом иммунологии и иммунопрофилактики НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.995.1+616.36-07

**ЭХИНОКОККОЗ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ**

М.К. Гулов, Е.Л. Калмыков, С.М. Зардаков, Д.К. Мухаббатов, О.Н. Садриев

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн
Сино, пр. Рудаки, 139, 734003, г. Душанбе, Республика Таджикистан

Цель работы. Оценить роль КТ у пациентов с эхинококкозом печени и сравнить их с данными морфологического исследования.

Материалы и методы. Исследование основано на результатах обследования и лечения 18 пациентов с эхинококкозом печени. Всем больным было выполнено КТ исследование на аппарате Neusoft 64 in. Параметры плотности паренхимы печени оценивали в единицах Хаунсфильда с шагом от 1,5 до 5 мм, определялась площадь печени и кисты.

Результаты исследования. Средние размеры кист (длина, ширина, толщина) составили $80,5 \pm 6,7$ (по длине), $64,4 \pm 4,7$ (по ширине), $57,2 \pm 3,6$ (по толщине) мм соответственно. Средняя площадь печени $20666,7 \pm 345,0$, площадь кисты $20666,7 \pm 345,0$. Плотность кисты по Хаунсфильду – $17,4 \pm 4,7$. Плотность ткани печени 0,5 см от кисты $24,2 \pm 5,7$, плотность ткани печени 1 см от кисты $24,9 \pm 5,9$, плотность ткани печени 1,5 см от кисты $45,6 \pm 5,5$, плотность ткани печени 2 см от кисты $50,2 \pm 6,1$, плотность ткани печени 2,5 см от кисты $59,2 \pm 7,1$, плотность ткани печени 3 см от кисты $71,6 \pm 8,2$, плотность ткани печени 4 см от кисты $72,2 \pm 8,4$, средняя плотность ткани печени в удалении от кисты от 5 см до 8 см $71,4 \pm 8,2$. При сравнении результатов компьютерно-томографического исследования (плотность ткани по Хаунсфильду) нами было выявлено, что при изменениях плотности ткани печени от $24,2 \pm 5,7$ до $50,2 \pm 6,1$ HU на различных расстояниях от гидатидной кисты отмечались выраженные морфологические изменения: фиброзные изменения ткани печени, наличие некробиотических изменений, воспалительная инфильтрация, дистрофия гепатоцитов и очаги гемосидероза 2-3 степени. При этом нормальная структура печени по данным морфологии была на участках печени, где параметры плотности ткани печени по данным КТ соответствовали параметрам нормы.

Выводы. КТ исследование имеет высокую информативность в определении объема поражения печени кистой и наличия морфологических изменений в печени.

Ключевые слова: эхинококкоз; морфология печени; компьютерная томография печени.

LIVER HYDATID DISEASE: ROLE OF COMPUTER TOMOGRAPHY AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF LIVER

M.K. Gulov, E.L. Kalmykov, S.M. Zardakov, D.K. Muhabbatov, O.N. Sadriyev

Tajik state medical university named after Avicenna, Rudaki av., 139,
734003, Dushanbe city, Republic of Tajikistan

Objective. Assess the role of CT in patients with hepatic echinococcosis, and compare them with morphological changes.

Materials and methods. The study based on the results of examination and treatment of 18 patients with liver echinococcosis. All patients were performed CT examination on Neusoft 64 in the machine. Liver parenchymal density parameters evaluated in Hounsfield units in step of 1,5 to 5 mm, and the area determined by the liver cysts.

Results of the study. Mean cyst size (length, width, thickness) were $80,5 \pm 6,7$ (length), $64,4 \pm 4,7$ (width), $57,2 \pm 3,6$ (thickness) mm, respectively. The average liver area $20666,7 \pm 345,0$, cyst area $20666,7 \pm 345,0$. The density of cysts on Hounsfield was $-17,4 \pm 4,7$. Density of 0,5 cm from the liver tissue cysts $24,2 \pm 5,7$, liver tissue density of 1 cm from the cysts $24,9 \pm 5,9$, Liver tissue density of cysts 1,5 cm $45,6 \pm 5,5$, the density of the liver 2 cm from the tissue cysts $50,2 \pm 6,1$, the liver tissue density of 2,5 cm from the cysts $59,2 \pm 7,1$, the liver tissue density of 3 cm from the cysts $71,6 \pm 8,2$, a density of 4 cm from the liver tissue cysts $72,2 \pm 8,4$, the average density of the liver tissue to remove cysts from 5 cm to 8 cm $71,4 \pm 8,2$. When comparing the results of computer tomography (density tissue Hounsfield) were found that the changes in the liver tissue density from $24,2 \pm 5,7$ to $50,2 \pm 6,1$ HU observed at different distances expressed morphological changes of hydatid cysts: fibrotic changes in the liver tissue, the presence of necrobiotic changes, inflammatory infiltration, degeneration of hepatocytes and hearths hemosiderosis 2-3 degrees. In this normal liver morphology data structure of the liver was areas where parameters of liver tissue density on CT matched normal parameters.

Conclusions. CT examination is highly informative in identifying liver disease and the presence of cyst volume of morphological changes in the liver.

Keywords: *Echinococcosis; the morphology of the liver; CT of liver.*

Эхинококкоз является эндемическим заболеванием и широко распространен в Республике Таджикистан [1]. Гидатидные кисты могут локализоваться практически в любой ткани и органах человека, однако наиболее часто поражают печень и легкие, которые являются так называемыми «первичными фильтрами» [2, 3, 4]. В настоящее время основными методами диагностики эхинококкоза печени являются ультразвуковое исследование и компьютерная томография [4, 5]. Данные методы диагностики имеют важное значение при определении локализации кисты, ее формы, наличия до-

черных кист и развития осложнений (прорыв кисты в ЖВП, разрыв, нагноение, кальцификация). Вместе с тем, роль КТ и сопоставление ее с морфологическими изменениями в печени в настоящее время являются предметом изучения.

Цель: оценить роль КТ у пациентов с эхинококкозом печени и сравнить ее результаты с данными морфологического исследования.

Материалы и методы

Исследование основано на результатах обследования и лечения 18 пациентов с эхинококкозом печени. Все пациенты об-

следованы и оперированы в условиях ГКБ №5, отделении общей хирургии, кафедры общей хирургии ТГМУ имени Абуали ибн Сино. Женщин было – 8, мужчин – 10. Средний возраст составил $42 \pm 8,6$ лет.

Всем больным с целью диагностики заболевания, а также определения плотности ткани и площади печени и гидатидной кисты печени было выполнено КТ исследование

на аппарате Neusoft 64 in (Китай). КТ проводилась с использованием стандартных режимов сканирования брюшной полости. Доза облучения 25-140 квт. Параметры плотности паренхимы печени оценивали в единицах Хаунсфилда с шагом от 1,5 до 5 мм, площадь печени и кисты проводили как этап постпроцессорной обработки серии изображений (рис. 1-2).

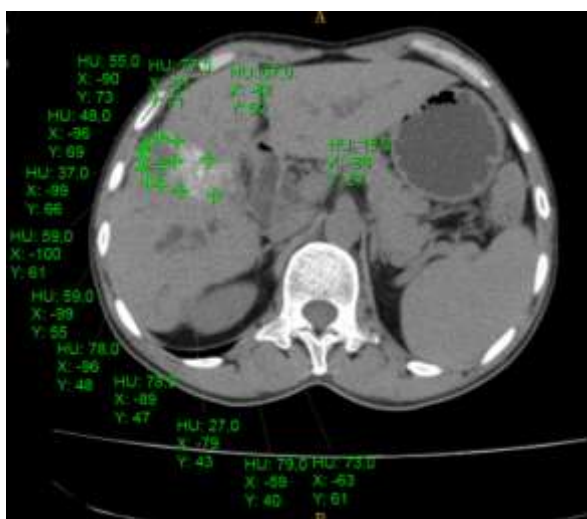


Рис. 1. Параметры плотности паренхимы печени оценивали в единицах Хаунсфилда с шагом от 1,5 до 5 мм

Морфологическое исследование биоптатов печени и хитиновой оболочки проводилось в лаборатории патоморфологии опухолей Республиканского научного центра онкологии МЗ и СЗН РТ. Биоптаты печени брались во время операции. У каждого пациента забирались по 4-6 биоптатов печени (включая фиброзную капсулу) на расстоянии от 1 см до 8 см. Биоптаты укладывались в стерильную стеклянную тару, заполненную 76% этиловым спиртом. С целью изучения состояния ткани печени, биоптаты окрашивались гематоксилином и эозином с последующим изучением специалистом.

Так же у всех пациентов изучались биохимические показатели крови. Особое внимание обращали на уровень билиру-



Рис. 2. Определение контуров печени и кисты с определением их площади

бина, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, амилазы, общего белка.

Все пациенты были оперированы в плановом порядке с использованием традиционной открытой хирургической техники ($n=14$) и лапароскопической техники ($n=4$).

Статистическая обработка материала проводилась на ПК с помощью прикладной программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для абсолютных значений вычислялось среднее статическое значение и его ошибка ($M \pm m$), для качественных величин определялись проценты.

Результаты и их обсуждение

Изучение КТ параметров показало, что средние размеры кист (длина, ширина, толщина) составили $80,5 \pm 6,7$, $64,4 \pm 4,7$, $57,2 \pm 3,6$ мм соответственно.

Таблица 1

Компьютерно топографические параметры эхинококковой кисты и ткани печени

Параметры	Средние данные(min-max)
Общая площадь печени	20666,7±345,0
Общая площадь кисты	12194,0±413,4
Плотность кисты по Хаунсфильду	-17,4±4,7
Плотность ткани печени 0,5 см от кисты	24,2±5,7
Плотность ткани печени 1 см от кисты	24,9±5,9
Плотность ткани печени 1,5 см от кисты	45,6±5,5
Плотность ткани печени 2 см от кисты	50,2±6,1
Плотность ткани печени 2,5 см от кисты	59,2±7,1
Плотность ткани печени 3 см от кисты	71,6±8,2
Плотность ткани печени 4 см от кисты	72,2±8,4
Средняя плотность ткани печени в удалении от кисты от 5 см до 8 см.	71,4±8,2

Как показали результаты исследования плотность эхинококковой кисты была отрицательна и составляла в среднем -

17,4±4,7 HU, при этом средние показатели плотности ткани печени от гидатидной кисты значительно отличались (рис. 3).

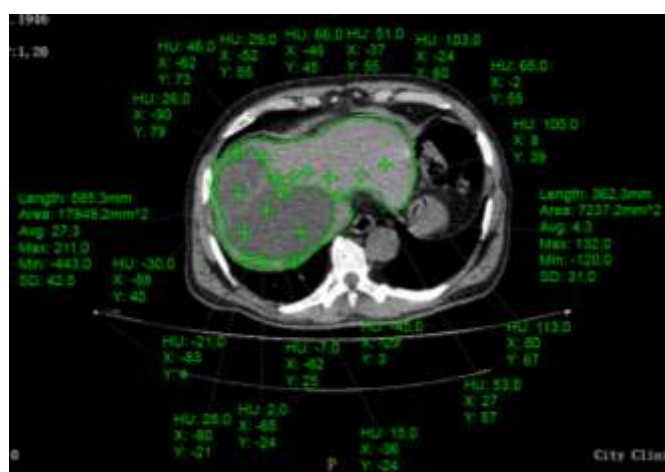


Рис. 3. Компьютерно томографические характеристики эхинококковой кисты и ткани печени у пациента Э. 1976 г.р.

Все биохимические показатели до операции были в пределах нормы. Кроме того, нормальные показатели плотности печени по шкале Хаунсфильда отмечались через 3 см от кисты.

При изучении морфологических изменений печени, были выявлены значительные изменения структуры печени в различных ее участках, на различном удалении от гидатидной кисты, наиболее выраженные изменения имелись в пределах 1-4 см (рис. 4-7).

При сравнении результатов компьютерно-томографического исследования (плотность ткани по Хаунсфильду) и гистологических данных нами было выявлено, что при изменениях плотности ткани печени от 24,2±5,7 до 50,2±6,1 HU на различных расстояниях от гидатидной кисты отмечались выраженные морфологические изменения ткани печени. Так наблюдалось: наличие фиброзной ткани печени, некробиотических изменений, воспалительная инфильтрация, дистрофия гепатоцитов и очаги гемосидероза 2-3 степени.

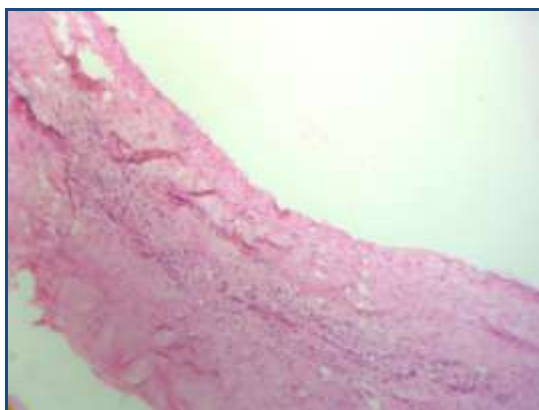


Рис. 4. Окраска гематоксилином и эозином биоптата области эхинококковой кисты. Увеличение в 10 раз. Отмечается наличие фиброзной ткани печени, наличие некробиотических изменений, воспалительная инфильтрация

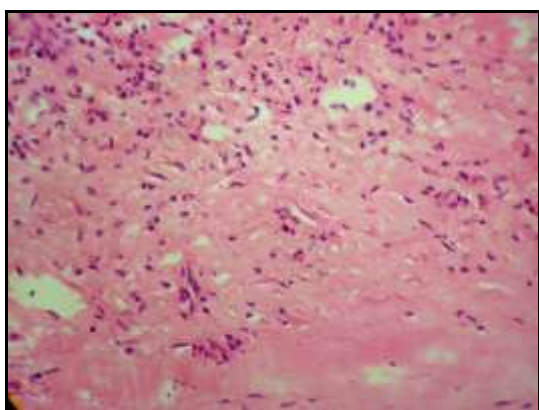


Рис. 5. Окраска гематоксилином и эозином биоптата в 1-2 см от эхинококковой кисты. Увеличение в 40 раз. Отмечается наличие фиброзных изменений ткани печени

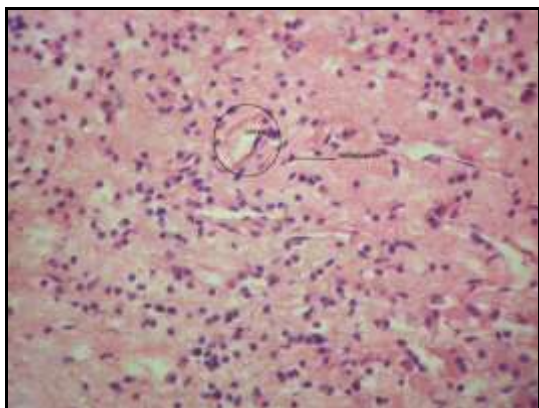


Рис. 6. Окраска гематоксилином и эозином биоптата в 3-4 см от эхинококковой кисты. Увеличение в 40 раз. Переход фиброзной ткани на здоровую ткань, отмечается воспалительная инфильтрация ткани печени

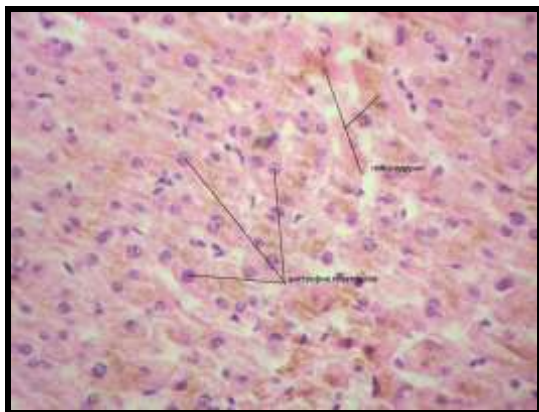


Рис. 7. Окраска гематоксилином и эозином биоптата области эхинококковой кисты. Увеличение в 40 раз. Отмечается дистрофия гепатоцитов и очаги гемосидероза 2-3 степени

При этом нормальная структура печени по данным морфологии была на участках печени, где параметры плотности ткани печени по данным КТ соответствовали параметрам нормы. Однако в 2 наблюдениях, даже на расстоянии до 8 см от края эхинококковой кисты нами были отмечены воспалительные и дистрофические изменения ткани печени.

Эхинококкоз является тяжелым паразитарным заболеванием, ведущим к тяжелым поражениям различных органов и тканей [1, 2]. Особенностью эхинококкового поражения печени человека является то, что рост кисты происходит длительное время и зачастую никак себя не проявляет. Первые клинические симптомы заболевания появляется или при кистах большого размера или же при развитии тяжелых жизнеугрожающих состояний (разрыв кисты, прорыв в ЖВП и легкие) [1, 4-7]. Как правило, при обследовании пациентов с неосложненными кистами не определяются какие-либо отклонения в биохимических показателях крови, или же они носят незначительный характер и поддаются коррекции.

Длительный рост и компрессия ткани печени и ее структур, продукты метаболизма эхинококка, токсические вещества, продуцируемые гидатидной кистой, иммунная-реактивность организма влияют на развитие структурно-морфологических изменений печени [3]. Сдавливание гидатидной кистой ткани печени приводит к развитию ишемического повреждения ткани печени, что влечет за собой нарушения метаболической функции печени. Все эти факторы могут приводить к развитию синдрома печеночной недостаточности как скрытой, так и фульминантной, в до- и в послеоперационном периодах. Частота развития скрытой печеночной недостаточности (СПН) до настоящего времени остается неизученной. Однако в последние годы, ряд хирургов, занимающихся проблемой лечения

эхинококкоза печени указывают, что СПН является одним из главных факторов развития осложнений после эхинококэктомии [6]. Вместе с тем, прогнозирование развития данного синдрома является сложным.

В настоящее время УЗИ и КТ являются основными методами диагностики гидатидных кист печени, однако их роль в возможной оценке морфологических изменений остаётся недостаточно изученной. Вместе с тем, возможность прогнозирования развития СПН и разработка на основе прогноза предоперационной подготовки и послеоперационной терапии может позволить избежать развития послеоперационных осложнений и удешевить стоимость их диагностики [7] и лечения.

Сопоставление результатов КТ и морфологического исследования печени в нашей работе позволило продемонстрировать, что изменения печени имеются и на значительном удалении от очага поражения. Кроме того, необходимо учитывать и тот факт, что при увеличении объёма кисты, масса объема печени уменьшается, а наличие морфологических изменений печени, не позволяет участвовать всей оставшейся паренхиме в нормальном функционировании органа. Вместе с тем, согласно данным О.В Черемисинова выявляемость эхинококковых кист печени при КТ составила 100%, чувствительность КТ – 92,6%, а гистологическое изучение ткани печени продемонстрировало значительные изменения вблизи фиброзной капсулы.

Заключение

Таким образом, выявленные нами изменения при сопоставлении данных КТ и морфологического исследования печени при эхинококкозе, показывают, что КТ исследование имеет высокую информативность в определении не только площади и объема поражения печени кистой, но могут явиться исследованием выбора для прогнозирования возможности развития печеночной недостаточности в периоперационном периоде.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гулов М.К., Салимов Д.С., Турсунов Р.А., Умаров Ш.Р., Боймуродов О.С., Курбонов Н.Г. Классификация осложнений эхинококкоза печени // Вестник Авиценны. 2010. № 3 (44). С. 18-24.
2. Гаиров А.Д., Камолов А.Н., Мирзоев С.А., Калмыков Е.Л., Аминов Р.С. Эмболия бифуркации аорты, вызванная разорвавшейся эхинококковой кистой сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. Т. 2, № 5. С. 89-92.
3. Назыров Ф.Г., Сабиров Б.У., Стрельева А.В., Маленков А.Г., Чебышев Н.В., Садыков В.М. Эхинококкоз органов брюшной полости и редких локализаций. М.: Медицина, 2004. 520 с.
4. Bulakçı M., Kartal M.G., Yılmaz S., Yılmaz E., Yılmaz R., Şahin D. et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update // Diagn Interv Radiol. 2016. Vol. 22, № 3. P. 247-256. doi: 10.5152/dir.2015.15456.
5. Pakala T., Molina M., Wu G.Y. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review // J Clin Transl Hepatol. 2016. Vol. 28, № 4(1). P. 39-46. doi: 10.14218/JCTH.2015.00036.
6. Даминова Н.М., Курбонов К.М. Диагностика и профилактика скрытой печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. № 3. С. 26-29.
7. Черемисинов О.В. Эхинококкоз печени: компьютерно-томографические и морфологические параллели // Нижегородский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 113-117.

References

1. Gulov MK, Salimov DS, Tursunov RA, Umarov ShR, Bojmurodov OS, Kurbonov NG. Klassifikacija oslozhnenij jehinokokkoza pecheni [Classification of

liver echinococcosis complications]. *Vestnik Avicenny [Bulletin of Avicenna]*. 2010; 3 (44): 18-24. (In Russian)

2. Gaibov AD, Kamolov AN, Mirzoev SA, Kalmykov EL, Aminov RS. Jembolija bifurkacii aorty, vyzvannaja razorvavshejsja jehinokokkovej kistoj serdca [Embolism of aorta bifurcation caused by rupture of cardiac hydatid cyst] // *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija [Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2009; 2 (5): 89-92. (In Russian)
3. Nazyrov FG, Sabirov BU, Streljaeva AV, Malenkov AG, Chebyshev NV, Sadykov VM. *Jehinokokkoz organov brjushnoj polosti i redkih lokalizacij [Echinococcosis of the abdominal cavity and rare localization]*. Moscow: Medicina; 2004. 520 p. (In Russian)
4. Bulakçı M, Kartal MG, Yılmaz S, Yılmaz E, Yılmaz R, Şahin D et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22(3):247-256.doi:10.5152/dir.2015.15456.
5. Pakala T, Molina M, Wu GY. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016; 28(4): 39-46. doi: 10.14218/JCTH.2015.00036.
6. Daminova NM, Kurbonov KM. Diagnostika i profilaktika skrytoj pechenoj nedostatochnosti u bol'nyh jehinokokkozom pecheni [Diagnosis and prophylaxis of latent hepatic failure at patients with hepatic echinococcosis]. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery. Journal of NI Pirogov]*. 2007; 3: 26-29. (In Russian)
7. Cheremisinov OV. Ehinokokkoz pecheni: komp'juterno-tomograficheskie i morfolo-gicheskie paralleli [Liver hydatid disease: computed tomography and morphological parallels]. *Nizhegorodskij medicinskij zhurnal [Nizhny Novgorod Medical Journal]*. 2005; 4:113-117. (In Russian)

Гулов М.К. – д.м.н., ректор ТГМУ им. Абуали ибни Сино, профессор кафедры общей хирургии №1, г. Душанбе, Республика Таджикистан.

Калмыков Е.Л. – к.м.н., директор центра доказательной медицины ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: egan0428@mail.ru

Зардаков С.М. – очный аспирант 3-го года обучения кафедры общей хирургии №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан.

Мухаббатов Д.К. – д.м.н., зав. кафедрой общей хирургии №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. г. Душанбе, Республика Таджикистан.

Садриев О.Н. – к.м.н., ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии.

E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Внуков П.В., Шептунов Ю.М., 2016
УДК 617-089

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИОННОГО АПОНЕВРОТИЧЕСКОГО ШВА
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СРЕДИННЫМИ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ**

П.В. Внуков¹, Ю.М. Шептунов²,

ГУЗ «Елецкая городская больница №2», ул. Костенко, 7,
399770, г. Елец, Липецкая обл., Российская Федерация (1)

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студен-
ческая, 10, 394030, г. Воронеж, Российская Федерация (2)

Одним из способов хирургического лечения больных со срединной послеоперационной вентральной грыжей является ретромускулярная пластика Stoppa-Rives. При больших дефектах брюшной стенки ушивание задних листков влагалищ прямых мышц сопряжено с прорезыванием швов. Авторами предложен гипотензионный апоневротический шов в виде расположенных друг напротив друга цепочечных швов, ориентированных в поперечном направлении. Данный шов применен у 14 пациентов. У всех больных удалось ушить задние листки влагалищ прямых мышц под контролем внутрибрюшного давления. Течение раннего послеоперационного периода проходило без осложнений. Больные осмотрены через 6-20 месяцев. Рецидивов не обнаружено. Сделан вывод о том, что использование данного шва является безопасным и эффективным способом ушивания апоневроза при ретромускулярной аллопластике.

Ключевые слова: послеоперационная грыжа, ретромускулярная аллопластика, прорезывание швов.

**USING THE APONEUROTIC HYPOTENSIVE SUTURE IN SURGICAL TREATMENT
OF PATIENTS WITH MEDIAN POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS**

P.V. Vnukov¹, Yu.M. Sheptunov²

Yelets city hospital №2, St. Kostenko, 7, 399770, Elets, Lipetsk region, Russian Federation (1)
Voronezh state medical University named after N. N. Burdenko, Studencheskaya str, 10,
394030, Voronezh, Russian Federation (2)

One of the operation about the median postoperative ventral hernia is retromuscular plastic Stoppa-Rives. For large defects closure rear sheets of the sheaths of direct muscles associated with the eruption of the seams. The authors propose a new hypotensive aponeurotic suture located opposite each other of the chains of stitches oriented in the transverse direction. This seam is used in 14 patients. All patients were able to take in rear sheets of the sheaths of direct muscles under the control of intra-abdominal pressure. During the early postoperative period without complications. Patients viewed through 6-20 months.

Recurrence was not detected. It is concluded that the use of this seam is safe and effective closure of the fascia when alloplasty.

Keywords: *postoperative hernia, retromuscular alloplasty, the eruption of sutures.*

Частота послеоперационных вентральных грыж после срединной лапаротомии по данным разных авторов составляет от 5 до 25% и не имеет тенденции к уменьшению [1, 2, 3].

На сегодняшний день предложено множество способов пластики передней брюшной стенки при послеоперационных грыжах [1, 2, 3, 4]. Герниопластика с использованием местных тканей в хирургическом лечении этого, наиболее сложного вида грыж используется все реже. Гораздо чаще применяются разнообразные методики с расположением сетчатого эндопротеза в различных слоях передней брюшной стенки [1, 2, 5].

Существуют противоречивые данные о наиболее эффективном положении импланта [2, 5, 6]. Достаточно часто применяется ретромускулярная и преперитонеальная аллопластика [6]. Кроме того, одни авторы говорят о том, что натяжения фасциально-апоневротического слоя необходимо избегать, поскольку это основная причина рецидива грыжи [1, 4, 7, 8]. Другие, что ушивание апоневроза при любом способе пластики является методом выбора [6, 9].

Существуют исследования, которые говорят об эффективности ретромускулярного расположения сетчатого эндопротеза – операции Stoppa-Rives [10, 11]. Вмешательство предполагает вскрытие задних листков влагалищ прямых мышц живота, фиксацию импланта позади прямых мышц, шов апоневроза. Есть сообщение о выполнении данного вмешательства лапароскопически [12]. Однако в целом, вопрос о наиболее эффективном способе операции на сегодняшний день остается дискуссионным.

Одним из важных этапов ретромускулярной герниопластики является сшивание задних листков футляров прямых мышц. При этом протез ограничивается

от органов брюшной полости, кроме того, снижается натяжение ушитого апоневроза белой линии живота за счет перераспределения напряжения.

Послеоперационная грыжа зачастую характеризуется наличием обширного дефекта апоневротических тканей и выраженными их атрофическими изменениями [1]. В связи с этим, ушивание апоневроза может быть ограничено как избыточным повышением внутрибрюшного давления, так и прорезыванием швов, которое наиболее вероятно при грыжах, расположенных выше пупка, где ход коллагеновых волокон имеет поперечное направление [13]. В этом случае рекомендуется использование сепарационной пластики, аппаратных методов или методики sub-lay [2, 8]. Сепарационные способы более травматичны, сложны и находят применение в основном в специализированных герниологических центрах. При этом результат их применения не всегда является функциональным [14, 15]. Использование большого сальника в качестве прослойки между сеткой и органами брюшной полости у этих больных может быть ограничено его отсутствием или склеротическими изменениями. Также рубцовый процесс не всегда позволяет выполнить предбрюшинную пластику.

Таким образом, разработка эффективного способа ушивания заднего листка футляров прямых мышц живота является актуальной задачей современной герниологии.

Цель исследования: улучшить результаты ретромускулярной аллопластики срединных послеоперационных вентральных грыж путем использования гипотензионного апоневротического шва.

Материалы и методы

Разработанный гипотензионный апоневротический шов [16] представляет собой пару цепочечных швов, наложен-

ных в поперечном направлении с каждой стороны друг напротив друга на задний

листок футляра прямых мышц живота, как показано на рисунке.

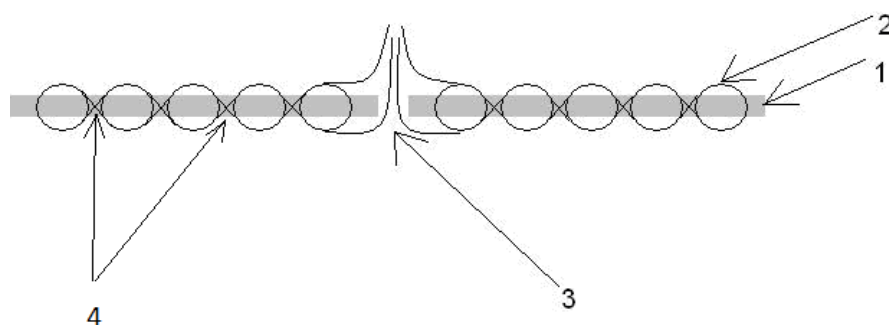


Рис. 1. Схема гипотензионного апоневротического шва:

1 – апоневроз, 2 – шов-звено, 3 – срединная рана, 4 – узлы между швами-звеньями

Наложение шва выполняли следующим образом. После рассечения и выделения задних листков футляров прямых мышц живота с сохранением крупных перфорантных сосудов оценивали возможность их сшивания непрерывным или отдельными узловыми швами. В том случае, если при попытке сшивания происходило прорезывание или при пробной тракции становилось очевидным, что ушить традиционными швами апоневроз невозможно, то определяли необходимое количество цепочечных швов из расчета: одна пара швов на каждые 4-5 см раны. Далее, отступя от края апоневроза на 5-6 см проленовой нитью начинали накладывать отдельные швы-звенья цепочечного шва в поперечном направлении продвигаясь с каждым швом к краю раны. Длина каждого шва-звена, то есть расстояние от вкола до выкола не более 10мм. После наложения очередного шва-звена завязывали морской узел, чтобы предупредить рассоривание тканей при завязывании пары цепочечных швов. Расстояние между швами-звеньями равнялось 3-5 мм. В зависимости от ширины апоневроза заднего листка футляра прямых мышц требовалось от 3 до 6 швов-звеньев на каждой стороне. Цепочечный шов на противоположной стороне располагали точно напротив наложенного. По завершении наложения всех швов связывали концы нитей попарно под контролем внутрибрюшного

давления. Апоневроз в промежутках между цепочечными швами без натяжения ушивали непрерывным швом. Наиболее оптимальным является использование в качестве шовного материала полипропиленовой нити 1/0.

Далее укладывали сетчатый полипропиленовый эндопротез, который фиксировали в нескольких точках к апоневротическим структурам (белой линии живота, футлярам прямых мышц живота). При этом для сохранения перфорантных сосудов в импланте делали разрезы в латеральном направлении, которые ушивали отдельно. После этого ушивали апоневроз белой линии живота.

Данный шов позволил при минимальном увеличении количества шовного материала в ране в значительной степени уменьшить вероятность прорезывания.

Шов был применен нами у одной группы, включающей 14 пациентов со срединными послеоперационными вентральными грыжами. Из них 10 пациентов женского и 4 – мужского пола. Возраст больных в группе от 48 до 70 лет, в среднем $57 \pm 4,2$ года. Сроки грыженосительства от 2 до 6 лет, в среднем $3,4 \pm 2,2$ года.

У 7 больных грыжа сформировалась после следующих оперативных вмешательств: холецистэктомия – 4, нефрэктомия – 1, марсупиализация кисты поджелудочной железы – 1, аппендэктомия лапаротомным доступом – 1. У остальных 7

послеоперационная грыжа была рецидивной. Количество рецидивов у 5 больных – 1, у одного – 2, у одного – 3.

Размер грыжевых ворот по классификации SWR у исследуемых пациентов по данным УЗИ (подтвержденным интраоперационно) следующий: W2 (5-10 см) у 8, W3 (10-15 см) у 6 больных.

Критериями включения в группу исследования явились:

- Невозможность ушивания заднего листка влагалищ прямых мышц живота традиционным узловым или непрерывным швом.

- Выраженный рубцовый процесс в предбрюшинном пространстве, который не позволил осуществить преперитонеальную аллопластику.

- Отсутствие необходимого по размеру большого сальника с целью отграничения от подлежащих органов импланта для интраперитонеальной пластики.

Все пациенты поступили в плановом порядке после стандартного амбулаторного обследования. Перед операцией всем пациентам выполняли УЗИ брюшной полости, грыжевого мешка, передней брюшной стенки. Цель данного метода обследования – установление показаний к выполнению симультанных операций, определение "немых дефектов апоневроза", ширины грыжевых ворот.

Операцию выполняли под эндотрахеальным комбинированным наркозом.

Интраоперационно проводили измерение внутрибрюшного давления с использованием гидроманометра и уретрального катетера. В раннем послеоперационном периоде, на 3 сутки, всем пациентам было выполнено контрольное УЗИ передней брюшной стенки.

Показатели среднего значения и среднеквадратичного отклонения вычислены с помощью программы MS Excell.

Результаты и их обсуждение

Среднее время оперативного вмешательства составило 1 час 50 минут (от 55 минут до 3 часов).

У 2 больных потребовалось наложение одного цепочечного шва, у шести – 2 пар швов и у оставшихся шести пациентов – 3 пар швов.

Размер используемого сетчатого импланта составил от 187 до 600 см², в среднем 374,1±138,6 см². Во всех случаях использовался полипропиленовый протез с плотностью 65-80 г/м².

У всех пациентов использование гипотензионного апоневротического шва позволило ушить задний листок влагалищ прямых мышц живота и таким образом отграничить сетчатый протез от органов брюшной полости. При этом величина внутрибрюшного давления не превышала 110 миллиметров водного столба.

Послеоперационная летальность в группе отсутствовала.

Течение раннего послеоперационного периода благоприятно у всех больных. Признаков компартмент-синдрома не отмечено. Мониторинг насыщения крови кислородом осуществлялся в течение первых суток после операции. При этом SpO₂ было от 95 до 100%.

В первые 8 часов после операции только 4 пациентам однократно вводили наркотические анальгетики. Нестероидные противовоспалительные средства в качестве обезболивающих использовали в течение 6-8 суток после операции.

При ультрасонографии на 3 сутки послеоперационного периода у 2 пациентов выявлена серома послеоперационной раны. Им потребовалась двукратная пункция под УЗИ- контролем с удалением 60 мл серозного отделяемого. Воспалительных осложнений в виде инфильтратов или нагноения отмечено не было.

Сроки госпитализации больных составили 10-12 койко-дней (в среднем 10,6±0,8).

Все оперированные осмотрены через 6-20 месяцев. Средние сроки наблюдения 10±2,6 месяцев. Рецидивов не обнаружено. Жалоб на боли пациенты не предъявляют: 12 пациентов оценивают результат вмешательства как отличный, что составляет 85,7%; двое – как хороший.

Ушивание задних листков футляров прямых мышц живота при ретромулярной пластике вентральных грыж срединной локализации позволяет надежно отграничить сетчатый эндопротез от органов брюшной полости. При этом риск таких осложнений как свищи, выраженное спайкообразование минимален [11]. Поскольку полипропиленовый эндопротез остается заключенным между плотными слоями передней брюшной стенки вне контакта с жировой клетчаткой, то вероятность формирования серомы также значительно ниже по сравнению с другими способами [12]. Кроме того, напряжение краев апоневротической раны в зоне белой линии живота на заключительном этапе операции уменьшается за счет перераспределения сил натяжения [8]. Сближение медиальных краев прямых мышц живота усиливает значение их функциональной активности в защитном механизме передней брюшной стенки [13].

Известно, что толщина задних листков футляров прямых мышц живота меньше, чем передних. В связи с чем ушивание этих апоневротических структур у герниологических пациентов весьма затруднительно, а применение различных грубых травматичных швов с захватом большого массива тканей часто не приводит к желаемому эффекту, но напротив, сопровождается еще большим прорезыванием тканей. Предложенный способ, ра-

нее не описанный, позволяет путем наложения небольших швов в виде звеньев цепи избежать прорезывания апоневроза и без труда ушить истонченные, атрофичные и зачастую разволокненные сухожильные растяжения [16].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что во многих случаях при оперативных вмешательствах по поводу послеоперационных вентральных грыж срединной локализации ушить задние листки футляров прямых мышц живота возможно без пересечения поперечных мышц живота [15]. При этом не было отмечено каких-либо специфических осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы

1. Использование гипотензионного апоневротического шва при выполнении ретромулярной аллопластики передней брюшной стенки у пациентов со срединными послеоперационными грыжами является безопасным и эффективным методом в том случае, если обычными швами ушить апоневротические ткани не представляется возможным.

2. Предлагаемый цепочечный шов рекомендуется к применению, если использование других методик ограничено рубцовым процессом в предбрюшинном пространстве, а увеличение внутрибрюшного давления при пробном сведении краев апоневроза не превышает допустимых показателей.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Белоконев В.И., Федорина Т.А., Ковалева З.В., Пушкин С.Ю., Нагапетян С.В., Супильников А.А. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж. Самара: Самара, 2005. 208 с.
2. Егиев В.Н., Воскресенский П.К. Грыжи. М.: Медпрактика-М, 2015. 480 с.
3. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота. М.: МИА, 2005. 381 с.
4. Егиев В.Н. Ненатяжная герниопластика. М.: Медпрактика-М, 2002. 148 с.
5. Muresan M., Muresan S., Bara T., Brinzaniuc K., Sala D., Suciuc B. et al. The intraabdominal pressure. A real indicator of the tension free principle during anterior wall repair procedure after incisional hernias // Ann. Ital. Chir. 2015. Vol. 86. P. 421-426.
6. Chelala E., Baraké H., Estievenart J., Dessily M., Charara F., Allé J.L. Long-

- term outcomes of 1326 laparoscopic incisional and ventral hernia repair with the routine suturing concept: a single institution experience // *Hernia*. 2016. Vol. 20, № 1. P. 101-110.
7. Некрасов А.Ю., Касумьян С.А., Воронцов А.К., Сергеев А.В., Безалтынних А.А. Ненатяжная герниопластика послеоперационных вентральных грыж // *Новости хирургии*. 2011. №2. С. 21-25.
 8. Dadhwal U.S. Tensiometry as a decision tool for abdominal wall reconstruction with component separation: letter to the editor // *World J. Surg.* 2009. Vol. 33, № 12. P. 2730.
 9. Любых Е.Н., Полубкова Г.В., Лебединцев Н.А. Функционально ориентированное модульное лечение срединных грыж передней брюшной стенки. В кн.: *Материалы X научно-практической конференции «Актуальные вопросы герниологии»*. М., 2013. С. 94-95.
 10. Паршиков В.В., Ходак В.А., Петров В.В., Романов Р.В. Ретромышечная пластика брюшной стенки синтетическими эндопротезами по поводу грыж // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012. Т. 5, №1. С. 213-218.
 11. Ferranti F., Triveri P., Mancini P., Di Paola M. The treatment of large midline incisional hernias using a retromuscular prosthetic mesh (Stoppa-Rivestechique) // *Chir. Ital.* 2003. Vol. 55, № 1. P. 129-36.
 12. Costa T.N., Abdalla R.Z., Santo M.A., Tavares R.M., Abdalla B.Z., Cecconello I. et al. The best of two worlds: a new innovative laparoscopic Rives-Stoppa technique for ventral/incisional hernias-"the Brazilian technique": Invited commentary to: Transabdominal midline reconstruction by minimally invasive surgery: technique and results // *Hernia*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 267-270.
 13. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н., Инютин А.С., Зацаринный В.В. Некоторые особенности белой линии живота, как предвестники послеоперационной грыжи // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016. №1. С. 109-115.
 14. Ramirez O.M. Inception and evolution of the components separation technique: personal recollections // *Clin. Plast. Surg.* 2006. Vol. 33, № 2. P. 241-246.
 15. Jones C.M., Winder J.S., Potochny J.D., Pauli E.M. Posterior Component Separation with Transversus Abdominis Release: Technique, Utility, and Outcomes in Complex Abdominal Wall Reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* 2016. Vol. 137, № 2. P. 636-646.
 16. Внуков П.В., Шептунов Ю.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Пат. 2373871 РФ, МПК А61В17/04 (2006.01). Способ гипотензионного апоневротического шва. № 2008121310; заявл. 27.05.2008; опубл. 27.11.2009, Бюл. №33.
- ### References
1. Belokonev VI, Fedorina TA, Kovaleva ZV, Pushkin SJu, Nagapetjan SV, Supil'nikov AA. *Patogenez i hirurgicheskoe lechenie posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh [Pathogenesis and surgical treatment of postoperative ventral hernias]*. Samara: Samara; 2005. 208p. (in Russian)
 2. Egiev VN, Voskresenskij PK. *Gryzhi [Hernias]*. Moscow: Medpraktika-M; 2015. 480 p. (in Russian)
 3. Zhebrovskij VV. *Hirurgija gryzh zhivota [Surgery of abdominal hernias]*. Moscow: MIA; 2005. 381 p. (in Russian)
 4. Egiev VN. *Nenatjazhnaja gernioplastika [Tension free hernioplasty]*. Moscow: Medpraktika-M; 2002. 148 p. (in Russian)
 5. Muresan M, Muresan S, Bara T, Brinzaniuc K, Sala D, Suciuc B et al. The intra-abdominal pressure. A real indicator of the tension free principle during anterior wall repair procedure after incisional hernias. *Ann. Ital. Chir.* 2015; 86: 421-426.
 6. Chelala E, Baraké H, Estievenart J, Dessily M, Charara F, Allé JL. Long-term outcomes of 1326 laparoscopic incisional and

- ventral hernia repair with the routine suturing concept: a single institution experience. *Hernia*. 2016; 20(1): 101-110.
7. Nekrasov AJu, Kasum'jan SA, Voroncov AK, Sergeev AV, Bezaltynnyh AA. Nekatjzhnaja gernioplastika posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh [Tension-free hernioplasty of postoperative ventral hernias]. *Novosti hirurgii [News surgery]*. 2011; 2: 21-5. (in Russian)
 8. Dadhwal US. Tensiometry as a decision tool for abdominal wall reconstruction with component separation: letter to the editor. *World J. Surg.* 2009; 33(12): 2730.
 9. Ljubyh EN, Polubkova GV, Lebedjancev NA. Funkcional'no orientirovannoe modul'noe lechenie sredinnyh gryzh perednej brjushnoj stenki [Modular, functionally oriented treatment median hernia of anterior abdominal wall]. V kn: *Materialy X nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye voprosy gerniologii» [In: Materials X international scientific-practical conference "Topical issues of herniology"]*. Moscow; 2013. p. 94-95. (in Russian)
 10. Parshikov VV, Hodak VA, Petrov VV, Romanov RV. Retromuskuljarnaja plastika brjushnoj stenki sinteticheskimi jendoprotezami po povodu gryzh [Retromuscular plasty of abdominal wall by synthetic endoprotheses about hernias]. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii [Bulletin of experimental and clinical surgery.]*. 2012; 5(1):213-218. (in Russian)
 11. Ferranti F, Triveri P, Mancini P, Di Paola M. The treatment of large midline incisional hernias using a retromuscular prosthetic mesh (Stoppa-Rivestechique). *Chir. Ital.* 2003; 55(1): 129-136.
 12. Costa TN, Abdalla RZ, Santo MA, Tavares RM, Abdalla BZ, Cecconello I et al. The best of two worlds: a new innovative laparoscopic Rives-Stoppa technique for ventral/incisional hernias-"the Brazilian technique": Invited commentary to: Transabdominal midline reconstruction by minimally invasive surgery: technique and results. *Hernia*. 2016; 20(2): 267-270.
 13. Fedoseev AV, Muraviev SJ, Budarev VN, Inyutin AS, Zatsarinnyi VV. Nekotorie osobennosti beloy linii zhivota, kak predvestniki posleoperatsionnoy grizhi [Some features of the white line of the abdomen as the harbingers of postoperative hernia]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2016; 1: 109-115. (in Russian)
 14. Ramirez OM. Inception and evolution of the components separation technique: personal recollections. *Clin. Plast. Surg.* 2006; 33(2): 241-246.
 15. Jones CM, Winder JS, Potochny JD, Pauli EM. Posterior Component Separation with Transversus Abdominis Release: Technique, Utility, and Outcomes in Complex Abdominal Wall Reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137(2): 636-646.
 16. Vnukov PV, Sheptunov YuM. *The aponeurotic hypotensive suture. Patent 2373871, RF; 2009.* (in Russian)

Внуков П.В. – к.м.н., зав. хирургическим отделением ГУЗ «Елецкая городская больница №2».
E-mail: pvnukov@yandex.ru

Шептунов Ю.М. – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней института дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 617.53+616-006

**ПОИСК ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЛИМФОУЗЛОВ ШЕИ**

*Е.П. Куликов¹, Т.В. Захаркина¹, Е.Л. Сашина¹, О.В. Мануковская²,
А.Н. Редькин², Н.И. Чевардов³, К.И. Черницын³*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (1)

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, 10,
394036, г. Воронеж, Российская Федерация (2)

ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения
онкологических заболеваний», ул. Остужева, 31,
394033, г. Воронеж, Российская Федерация (3)

Проведен анализ эффективности совмещенной позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи. Установлено, что у 34% полностью обследованных больных удалось выявить первичный очаг. У 32% пациентов выявлено отдаленное метастазирование. Более чем у 60% обследованных пациентов результаты ПЭТ-КТ повлияли на тактику их лечения. Таким образом, считаем, что ПЭТ-КТ должна быть включена в алгоритм обследования данной категории больных.

Ключевые слова: совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография, первично-метастатическое поражение лимфоузлов шеи.

SEARCH FOR PRIMARY TUMOR IN METASTATIC LYMPH NODES OF THE NECK

*E.P. Kulikov¹, T.V. Zaharkina¹, E.L. Sashina¹, O.V. Manukovskya², A.N. Redkin²,
N.I. Chevardov³, K.I. Chernicyn³*

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Vysocovolttnaya str., 9,
390026, Ryazan, Russian Federation (1)

Voronezh state medical academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation (2)

Inter-regional medical center of early diagnosis and treatment of cancer,
Voronezh, Russian Federation (3)

The efficiency of combined positron emission and computer tomography in the diagnosis of primary metastatic lymph nodes of the neck was analyzed. It was established that in 34% fully examined patients was identified the primary tumor. In 32% of patients was detected distant metastases to other organs and lymph nodes. In more than 60% of patients using this method provided additional information and influence on the tactics of their

treatment. Thus we believe that PET-CT should be included in diagnostic algorithm of this category of patients.

Keywords: *primary metastatic lymph nodes of the neck, combined PET-CT.*

Проблема диагностики первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи имеет большое практическое значение, поскольку от своевременного выявления первичного очага зависит прогноз и успех лечения [1]. Действительно, некоторые исследования показали, что выживаемость пациентов, у которых обнаружен первичный очаг выше, чем у больных с не выявленной опухолью. Трудности поиска первичной опухоли связаны с ее малыми размерами, а также с «неудобными» для осмотра локализациями. Несмотря на постоянное совершенствование диагностических методов, доля первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи остается неизменной и составляет 3-7% от всех опухолей головы и шеи [2]. Поэтому несомненный интерес представляет исследование эффективности различных методов диагностики в поиске первичного очага, в частности возможностей совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) [3, 4].

ПЭТ-КТ является современным высокотехнологичным методом лучевой диагностики, включающим в себя позитронно-эмиссионную томографию и низкодозную рентгеновскую спиральную компьютерную томографию, осуществляемые последовательно на одном томографическом аппарате. Данный метод позволяет за одно обследование определить морфологические и функциональные изменения одновременно. В основе ПЭТ лежит регистрация распределения в организме позитронизлучающих радионуклидов. В онкологии в качестве радиофармпрепарата используют 18-фтордезоксиглюкозу (18F-ФДГ), которая имеет биологические свойства полностью аналогичные обычной глюкозе, что позволяет количественно оценить метаболизм тканей и органов. Злокачественные новообразования интенсивно растут,

поэтому потребляют больше энергии, чем здоровые ткани. ПЭТ позволяет определить это избыточное поглощение (эффект Варбурга). Проводимая одновременно с позитронно-эмиссионной, компьютерная томография дает анатомическую привязку метаболической картины. В большинстве случаев ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ в режиме «всё тело» проводится от нижнего края орбит глаз до середины бедер. В некоторых случаях исследование проводится по расширенному протоколу для получения более четкой диагностической картины [5]. При необходимости уточнить топографию метаболических изменений в анатомически сложных локализациях, а также при необходимости подтвердить метаболические изменения рентгенологическими данными, проводится дополнительное прицельное КТ-сканирование с внутривенным болюсным контрастным усилением.

В зарубежной литературе имеется много работ посвященных изучению проблемы поиска первичного очага. Результаты исследований довольно противоречивы [6]. Так в одной из публикаций сообщается о низкой информативности ПЭТ-КТ у пациентов, прошедших полное обследование (КТ, МРТ, панэндоскопию). Из 18 больных с метастатическим поражением лимфоузлов шеи, ни в одном случае не была обнаружена первичная опухоль [7]. В работе Fullor и соавт. отмечена несомненная эффективность ПЭТ-КТ в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи. Авторами проанализировано 77 больных с верифицированными метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи. Показано, что в 27% случаев с помощью ПЭТ-КТ удалось выявить первичный очаг и у 13% он был подтвержден. У 43% ПЭТ-КТ не дала какой-либо дополнительной информации [8]. Имеются также и другие рабо-

ты, оценивающие эффективность данного метода диагностики. Но различия в дизайне исследований, критериях включения пациентов, а также небольшая выборка в большинстве работ не позволяет однозначно интерпретировать представленные результаты [9, 10]. Поэтому данная проблема требует дальнейшего изучения.

Таким образом, оценка возможностей ПЭТ-КТ в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи является актуальной научной проблемой, имеющей важное клиническое значение.

Цель изучения и оценка возможностей ПЭТ-КТ в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи. Для реализации этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить имеет ли ПЭТ-КТ дополнительные преимущества по сравнению с обычным диагностическим поиском.
2. Оценить возможности метода в выявлении первичного очага.
3. Определить эффективность ПЭТ-КТ в диагностике и стадировании.
4. Определить показания к проведению ПЭТ-КТ больным с первично-метастатическим поражением лимфоузлов шеи.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было проведено ПЭТ-КТ 68 пациентам с первично-метастатическим поражением лимфоузлов шеи в возрасте от 27 до 83 лет. Средний возраст больных составил 61 год. При этом преобладали мужчины – 79%. Во всех случаях метастатическое поражение лимфоузлов шеи было подтверждено морфологически, по данным гистологического и цитологического исследований. При этом преобладали метастазы плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки – 62%. У 23% больных обнаружена картина аденокарциномы различной степени дифференцировки, у 10% – меланома и в 5% случаев – редкие формы. Все больные до проведения ПЭТ-КТ были тщательно обследованы. Комплексное обследование включало в себя сбор анамнеза, ЛОР осмотр, лабораторные анализы, эндо-

скопическое обследование, УЗИ органов брюшной полости, рентгенологические исследования, КТ, МРТ.

ПЭТ-КТ исследование проводилось на базе Межрегионального медицинского центра ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний в Воронеже. В качестве радиофармпрепарата использовалась 18-ФДГ, а рентгеноконтрастного вещества йогексол (Омнипак-350). Исследование проводилось на ПЭТ-КТ сканере Biograph mCT 20 и ПЭТ-КТ сканере Biograph 16 по расширенному протоколу с построением реконструкций с толщиной среза 0,3 см. в режиме «все тело». Оценку ПЭТ результатов осуществляли визуальным и полуколичественным методами. Визуальную оценку ПЭТ изображений проводили с использованием различных цветовых шкал, позволяющих оценить интенсивность накопления 18-ФДГ в очаге, его локализацию и контуры. Полуколичественный анализ производился с вычислением стандартизированного уровня захвата радиофармпрепарата (SU3, SUV).

Результаты и их обсуждение

В результате ПЭТ-КТ исследования у 38 больных (56%) было выявлено наличие специфической метаболической активности в различных органах и тканях. В таблице 1 представлено распределение больных в зависимости от выявленного при ПЭТ-КТ первичного очага.

Все эти пациенты были дополнительно дообследованы в соответствии с результатами ПЭТ-КТ. У 22 человек был подтвержден и гистологически верифицирован предполагаемый при ПЭТ-КТ первичный очаг. В 13 случаях при повторном дообследовании первичный очаг не подтвердился, то есть эти случаи расценены как ложноположительные. 3 пациента в силу различных причин (отягощенное общее состояние, отказ) не были дополнительно дообследованы, поэтому из дальнейшей оценки эффективности метода были исключены.

На рисунке 1 представлены результаты ПЭТ-КТ, которые способствовали выявлению у пациента опухоли гортано-глотки.

Таблица 1

Результаты диагностики первичного очага с помощью ПЭТ-КТ

Локализация предполагаемого при ПЭТ-КТ первичного очага	Число больных	Число подтвержденных случаев
Гортаноглотка	6 (15,8%)	6
Небная миндалина	4 (10,5%)	1
Корень языка	1(2,6%)	-
Другие отделы ротоглотки	11(28,9%)	5
Гортань	3 (7,9%)	-
Легкие	8 (21,1%)	5
Носоглотка	2 (5,3%)	2
Шейка матки	2 (5,3%)	2
Пищевод	1 (2,6%)	1
ВСЕГО	38(100%)	22 (58%)



Рис. 1. ПЭТ-КТ картина опухоли гортаноглотки

Ложноположительные результаты в основном обусловлены ошибочной интерпретацией воспалительных изменений, как опухолевых, либо некоторой асимметрией физиологического накопления радиофармпрепарата. В нашем исследовании наибольшее количество ложноположительных результатов выявлено в гортани, небных миндалинах и других отделах ротоглотки. На рисунке 2 представлена ложноположительная ПЭТ-КТ картина опухоли небной миндалины.

Ложноотрицательные результаты были получены у 3 больных. Первичный очаг в 2 случаях выявлен с помощью ФЛС – в носоглотке и корне языка и у 1 пациента на основании иммуногистохимического анализа биоптата лимфатического узла установлен диагноз рака легкого. При этом соответствующего повышения метаболизма глюкозы в указанных очагах у них не наблюдалось, что скорее всего связано с отсутствием тропности радиофармпрепарата.

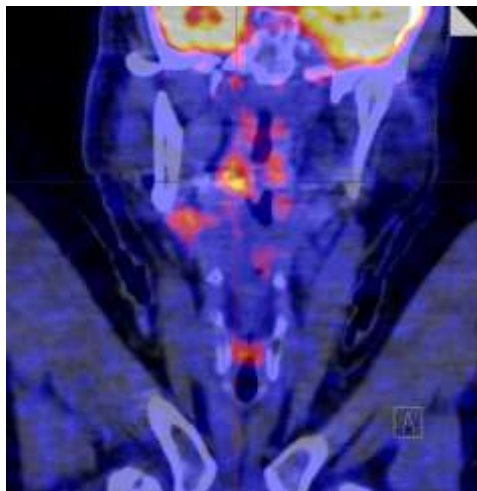


Рис. 2. ПЭТ-КТ картина диффузной гиперфиксации в правой стенке ротоглотки и небной миндалине

С помощью ПЭТ-КТ обнаружено отдаленное метастазирование у 32% больных, что изменило тактику дальнейшего лечения пациентов. Выявлено метастатическое поражение легких, костей, головного мозга, печени, лимфатических узлов средостения. В 20% исследований дополнительной информации по сравнению с предыдущим обследованием получено не было.

Таким образом, чувствительность ПЭТ-КТ исследования в выявлении первичного очага составила 63%, специфичность 55% и точность 75%. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными зарубежных исследований [8] и подтверждают информативность и полезность ПЭТ-КТ для диагностики и выбора тактики лечения при первично-метастатическом поражении лимфоузлов шеи.

Выводы

1. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография проявляет однозначную эффективность в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи. Выявить первичную опухоль удалось у 34% полностью обследованных больных.
2. Чувствительность метода в выявлении первичного очага составила 63%, специфичность 55%, точность 75%. Невысокие показатели обусловлены большим количеством ложноположительных результатов.
3. Более чем у 60% больных результаты совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии повлияли на тактику их дальнейшего лечения.
4. Таким образом, считаем, что совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография должна быть включена в алгоритм обследования данной категории больных.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Куликов Е.П., Захаркина Т.В., Чевардов Н.И., Черницын К.И., Редькин А.Н., Рыжих О.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи // Российский онкологический журнал. 2015. №4. С.6-8.
2. Куликов Е.П., Рязанцев М.Е., Зубарева Т.П., Судаков И.Б., Каминский Ю.Д., Судаков А.И. и др. Динамика

- заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Рязанской области в 2004-2014 годах // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. №4. С. 109-115.
3. Андреева И.В., Виноградов А.А. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №4. С. 56-69.
 4. Фролова О.С. Оптимизация диагностики и лечения скрытых первичных опухолей головы и шеи у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013.
 5. Важенин А.В., Афанасьев Н.Г., Ваганов Н.В., Важенина Д.А., Зотова А.С., Чиркова М.С. и др. Позитронная эмиссионная томография как современное перспективное направление развития радионуклидной диагностики в регионах России // Паллиативная медицина и реабилитация. 2010. №1. С. 17-19.
 6. Calabrese L., Jereczek-Fossa B.A., Jassem J., Rocca A., Bruschini R., Orecchia R. et al. Diagnosis and management of neck metastases from unknown primary // Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2005. Vol. 25, № 1. P. 2-12.
 7. Deron P.B., Bonte K.M., Vermeersch H.F., Van de Wiele C. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from unknown primary in the upper and middle neck: Impact of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // Cancer Biother. Radiopharm. 2011. Vol. 26, №3. P. 331-334.
 8. Fulop M., Kasler M. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumor in patients with cervical lymph node metastases // Magy Oncol. 2012. Vol. 56, №2. P. 84-92.
 9. Jeong S., Baek C.H., Son Y.I., Ki Chung M., Kyung Lee D., Young Choi J. et al. Use of integrated 18 F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma // Head and Neck. 2007. Vol. 29, №3. P. 203-210.
 10. Miller E.R., Hussey D., Bearam M., Eng T, McGuff HS, Otto R.A. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma // Arch. Otolaryngol. Head and neck Surg. 2005. Vol. 131, №7. P. 626-629.
- ### References
1. Kulikov EP, Zakharkina TV, Chevardov NI, Chernitsyn KI, Red'kin AN, Ryzhikh OV. Sovmeshhennaja pozitronno-jemissionnaja i komp'yuternaja tomografija v diagnostike pervichno-metastaticheskogo porazhenija limfouzlov shei [Combined positron emission and computer tomography in diagnostics of primary metastases in the lymph nodes of the neck]. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal [Russian Journal of oncology]*. 2015; 4: 6-8. (in Russian)
 2. Kulikov EP, Ryazantsev ME, Zubareva TP, Sudakov IB, Kaminskiy YuD, Sudakov AI et al. Dinamika zabolevaemosti i smertnosti ot zlokachestvennyh novoo-brazovanij v Rjazanskoj oblasti v 2004-2014 godah [Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Ryazan region 2004-2014]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 4: 109-115. (in Russian)
 3. Andreeva IV, Vinogradov AA. Perspektivy ispol'zovanija sovremennyh metodov vizualizacii v morfologicheskix i jeksperimental'nyh issledovanijah [Perspectives of modern imaging techniques in morphological and experimental studies]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2015; 4: 56-69. (in Russian)
 4. Frolova OS. Optimizacija diagnostiki i lechenija skrytyh pervichnyh opuholej golovy i shei u bol'nyh s metastazami v regionarnyh limfaticeskix uzлах [Optimization of diagnosis and treatment of latent primary head and neck cancer pa-

- tients with metastases in regional lymph nodes*]. *Cand. Diss. (Med. Sci.)*. Saint Petersburg; 2013. (in Russian).
5. Vazhenin AV, Afanas'eva NG, Vaganov NV, Vazhenina DA, Zotova AS, Chircova MS et al. Pozitronnaja jemissionnaja tomografija kak sovremennoe perspektivnoe napravlenie razvitija radionuklidnoj diagnostiki v regionah Rossii [Positron emission tomography as a perspective of the radionuclide diagnostics in the Russian regions]. *Palliativnaja medicina i rehabilitacija* [Palliative medicine and rehabilitation]. 2010; 1: 17-19. (in Russian)
 6. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R et al. Diagnosis and management of neck metastases from unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2005; 25 (1): 2-12.
 7. Deron PB, Bonte KM, Vermeersch HF, Van de Wiele C. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from unknown primary in the upper and middle neck: Impact of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2011; 26(3): 331-334.
 8. Fulop M, Kasler M. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumor in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Oncol.* 2012; 56(2): 84-92.
 9. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J et al. Use of integrated 18 F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck.* 2007; 29(3): 203-210.
 10. Miller ER, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head and neck Surg.* 2005;131(7): 626-629.

Куликов Е.П. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Захаркина Т.В. – аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, врач-онколог ГБУ РО ОКОД, г. Рязань.
E-mail: zakharkina-rzn@yandex.ru

Сашина Е.Л. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, врач ультразвуковой диагностики ГБУ РО ОКОД, г. Рязань.

Мануковская О.В. – к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Редькин А.Н. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Чевардов Н.И. – к.м.н., зам. генерального директора ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний», г. Воронеж.

Черницын К.И. – зав. диагностическим отделением ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний», ведущий специалист по молекулярной визуализации», г. Воронеж.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Степанов Г.В., Ульянова Л.Г., 2016
УДК 616.314.2-007.1-07-089.23

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С МЕЗИАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ПРИ ПОМОЩИ НОВОЙ ОТТИСКНОЙ ЛОЖКИ**

Г.В. Степанов, Л.Г. Ульянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Чапаевская, 89, 443099, г. Самара, Российская Федерация

Достаточно часто врач-ортодонт сталкивается с трудностями при подборе оттисковой ложки пациентам с зубочелюстно-лицевыми аномалиями. Особенно сложно выбрать слепочную ложку для пациентов с гнатическими видами мезиальной окклюзии. Попытка найти решение в предлагаемой нами конструкции привела к повышению качества диагностических процедур, эффективности проводимого лечения, получению стабильных результатов.

Ключевые слова: новая оттисковая ложка, мезиальная окклюзия, эффективность лечения, ортодонтические пациенты.

**IMPROVING THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS
WITH MESIAL OCCLUSION WITH A NEW IMPRESSION TRAY**

G.V. Stepanov, L.G. Ulyanova

Federal State Educational Institution of Higher Education
«Samara State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation,
Chapaevskaya str., 89, 443099, Samara, Russian Federation

Quite often, the orthodontist is faced with difficulties in the selection of the impression tray in patients with tooth-jaw-facial anomalies. It is especially difficult to choose impression tray for patients with mesial occlusion gnathic views. Trying to find a decision in our proposed design has led to the improvement of the quality of diagnostic procedures, the effectiveness of the treatment, obtaining consistent results.

Keywords: new impression tray, mesial occlusion, the effectiveness of treatment, orthodontic patients.

При проведении диагностических процедур врач-ортодонт сталкивается с трудностями снятия оттисков у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями [1, 2, 3]. Мезиальная окклюзия одна из сложных

аномалий, встречающихся у детей, подростков, взрослых [2, 3, 4, 5, 6]. Насколько точно получены оттиски с зубов и челюстей у пациентов с мезиальной окклюзией, а затем изготовлены диагностические модели, на-

столько правильное будет поставлен диагноз и составлен план лечения [7, 8, 9].

Для повышения эффективности лечения пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями нами была разработана и предложена к использованию универсальная оттискная ложка Г.В. Степанова для верхней челюсти [10]. Предложенная конструкция позволяет значительно повысить качество получаемых оттисков у пациентов с зубоальвеолярным укорочением, мезиальной окклюзией так как при этом часто встречаются аномалии положения отдельных зубов и деформации зубных рядов, асимметрия и сужение челюстей, протрузия фронтальных зубов. Все перечисленное осложняет снятие оттисков у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями для получения диагностических моделей.

Универсальная оттискная ложка позволяет сократить затраты времени врача на подбор слепочной ложки, индивидуализировать оттиск для каждого конкретного случая, снизить стоимость оттиска у пациентов с нестандартными размерами верхней челюсти и при ее деформации.

Универсальная слепочная ложка для верхней челюсти представляет собой оттискную ложку из нержавеющей стали с подвижными краями. В ложке предусмотрено наличие основной части, двух удлиняющих, двух расширяющих бортов. Основная часть представляет собой элемент стандартной слепочной ложки, имеющей борт только во фронтальном отделе. В этой части находятся шесть винтов-стопоров, располагающихся симметрично: два – во фронтальном борте, четыре – в основании ложки. Удлиняющий борт имеет перфорации в своем ложе, винт-стопор в основании и на боковой поверхности борта. Удлиняющий борт крепится к расширяющему борту винтами-стопорами, заходящими в прорези на расширяющем борте, и позволяет максимально увеличить длину слепочной ложки на 15 мм. Расширяющий борт имеет перфорации в своем ложе, три прорези в основании и две на боковой поверхности борта, он крепится к основной части винтами-стопорами, заходящими в прорези расширяющего борта, и позволяет максимально увеличить ширину слепочной ложки на 10 мм (рис. 1-3).

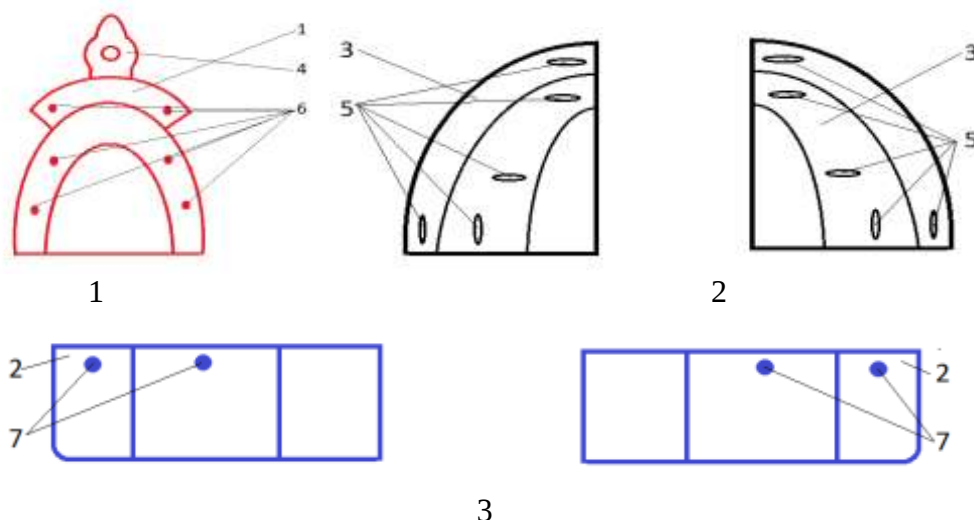


Рис. 1. Вид универсальной слепочной ложки Г.В. Степанова для верхней челюсти в разобранном состоянии:

- 1 – основная часть, 2 – расширяющий борт, 3 – удлиняющий борт, 4 – ручка,
5 – прорези в расширяющих бортах, 6 – винты-стопоры в основной части,
7 – винты-стопоры в удлиняющих бортах

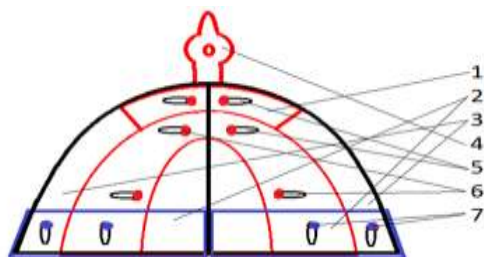


Рис. 2. Вид универсальной слепочной ложки Г.В. Степанова для верхней челюсти в собранном состоянии: 1 – основная часть, 2 – удлиняющие борта, 3 – расширяющие борта, 4 – ручка, 5 – прорези в расширяющих бортах, 6 – винты-стопоры в основной части, 7 – винты-стопоры в удлиняющих бортах

Предлагаемое устройство не требует подбора размера ложки, так как она является универсальной и позволяет снять слепки с челюстей всех размеров; позволяет сократить время, затрачиваемое на изменение ложки, для пациентов с нестандартными размерами челюстей, так как за счет наличия удлиняющих и расширяющих бортов врач быстро может индивидуализировать ложку под данный клини-

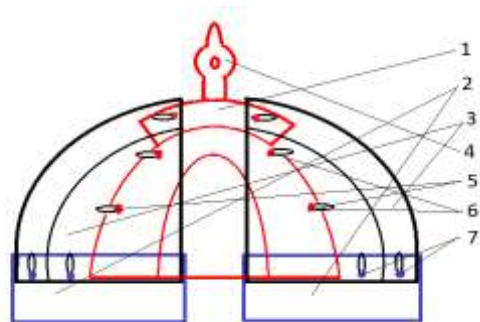


Рис. 3. Вид универсальной слепочной ложки Г.В. Степанова для верхней челюсти в активированном состоянии, где 1 – основная часть, 2 – удлиняющие борта, 3 – расширяющие борта, 4 – ручка, 5 – прорези в расширяющих бортах, 6 – винты-стопоры в основной части, 7 – винты-стопоры в удлиняющих бортах

ческий случай, не используя при этом дополнительных дорогостоящих материалов, что позволяет удешевить снятие оттисков у пациентов с нестандартными размерами челюстей и при их деформациях.

Универсальная оттисковая ложка для верхней челюсти может использоваться в амбулаторно-поликлинических учреждениях стоматологического профиля для повышения эффективности лечения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Карпов А.Н. Предупреждение и устранение зубочелюстно-лицевых аномалий: учебное пособие. 2-е изд., доп. Самара: изд-во ООО «Офорт», 2014. 237 с.
2. Постников М.А. Оптимизация ортодонтического лечения детей с мезиальной окклюзией в период смены и после смены зубов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 2016. 47 с.
3. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 592 с.
4. Гиоева Ю.А. Мезиальная окклюзия зубных рядов. Клиника, диагностика и морфофункциональное обоснование тактики лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 366 с.
5. Степанов Г.В., Ульянова Л.Г. Оценка результатов лечения пациентов с мезиальной окклюзией // Ортодонтия. 2014. № 3 [67]. С. 94.
6. Ngan P., Moon W. Evolution of Class III treatment in orthodontics // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2015. Vol. 148, №1. P.22-36.

7. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстно-лицевых аномалий и деформаций: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 640 с.
 8. Степанов Г.В., Байриков И.М., Столяренко П.Ю., Ульянова Л.Г. Комплексное лечение пациентов с мезиальной окклюзией. В кн.: Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 95-летию со дня рождения профессора М.А. Макиенко. Самара: ОФОРТ, 2013. С. 219-225.
 9. Ульянова Л.Г., Степанов Г.В. Анализ результатов лечения пациентов с аномалиями окклюзии зубных рядов в сагиттальном направлении // Ортодонтия. 2013. № 2 [62]. С. 67.
 10. Степанов Г.В., Романова А.В., Аюпова И.О., Хамадеева А.М., Ульянова Л.Г., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Патент 154302 Российской Федерации, МПК А61С 8/00 Универсальная оттисковая ложка для верхней челюсти. № 2014141685; заявл. 15.10.14.; опубл. 20.08.15, Бюл. №23. 3с.
- References**
1. Karpov AN. *Preduprezhdenie i ustranenie zubocheljustno-licevyh anomalij: uchebnoe posobie [Prevention and elimination of dental-maxilla-facial anomalies: a tutorial]*. 2 nd ed., ext. Samara: Publishing House Ltd. "Etching"; 2014. 237 p. (in Russian)
 2. Postnikov MA. *Optimizacija ortodonticheskogo lechenija detej s mezial'noj okkljuziej v period smeny i posle smeny zubov: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [Optimizing orthodontic treatment of children with mesial occlusion in the period of the change and after the change of teeth: abstract. dis. ... dr. med. Sciences]*. Samara; 2016. 47 p. (in Russian)
 3. Horoshilkina FJa. *Ortodontija. Defekty zubov, zubnyh rjadov, anomalii prikusa, morfofunkcional'nye narushenija v cheljustno-licevoj oblasti i ih kompleksnoe lechenie [Orthodontics. Dental defects of dentition, malocclusion, morphological and functional disturbances in the maxillofacial region and their complex treatment]*. 2nd ed., rev. and ext. Moscow: ООО "Medical News Agency"; 2010. 592 p. (in Russian)
 4. Gioeva JuA. *Mezial'naja okkljuzija zubnyh rjadov. Klinika, diagnostika i morfofunkcional'noe obosnovanie taktiki lechenija: dis. ... d-ra med. nauk [Mesial occlusion of the dentition. The clinic, diagnosis and treatment of morphological and functional study of tactics: dis. ... Dr. med. Sciences]*. Moscow; 2004. 366 p. (in Russian)
 5. Stepanov GV, Ul'janova LG. Ocenka rezul'tatov lechenija pacientov s mezial'noj okkljuziej [Evaluation of patients with mesial occlusion]. *Ortodontija [Orthodontics]*. 2014; 3 [67]: 94. (in Russian)
 6. Ngan P, Moon W. Evolution of Class III treatment in orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015; 148(1): 22–36.
 7. Persin LS. *Ortodontija. Diagnostika i lechenie zubocheljustno-licevyh anomalij i deformacij [Orthodontics. Diagnosis and treatment of dental-maxilla-facial abnormalities and deformities: a textbook]*. Moscow: GEOTAR – Media; 2015. 640 p. (in Russian)
 8. Stepanov GV, Bajrikov IM, Stoljarenko PJu, Ul'janova LG. Kompleksnoe lechenie pacientov s mezial'noj okkljuziej. V kn.: *Aktual'nye voprosy stomatologii. Sbornik nauchnyh trudov, posvjashhenyj 95-letiju so dnja rozhdenija profesora M.A.Makienko [Complex treatment of patients with mesial occlusion. In: Proc. : Topical issues of dentistry: a collection of scientific works dedicated to the 95th anniversary of birthday of Professor MA Makienko]*. Samara: Etching; 2013. p.219-225. (in Russian)
 9. Ul'janova LG, Stepanov GV. Analiz rezul'tatov lechenija pacientov s anomalijami okkljuzii zubnyh rjadov v sagittal'nom napravlenii [Analysis of the results of treatment of patients with occlusion of the

- dentition anomalies in sagittal direction]. *Ortodontija* [Orthodontics]. 2013; 2 [62]: 67. (in Russian)
10. Stepanov GV, Romanova AV, Ajupova IO, Hamadeeva AM, Ul'janova LG., заявитель i patentoobladatel' GBOU VPO "Samarskij gosudarstvennyj medicinskij universitet" Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. *Pat. 154302 Rossijskoj Federacii, MPK A61S 8/ 00 Universal'naja ottisk-naja lozhka dlja verhnej cheljusti* [The patent of the Russian Federation 154302, IPC A61S 8/00. Universal impression tray for the upper jaw]. Number 2014141685; appl. 15.10.14; publ. 08.20.15, Bul. №23. 3 p. (in Russian)

Степанов Г.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара.

E-mail: klinika_ortodontii@mail.ru

Ульянова Л.Г. – аспирант кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара.

E-mail: slogos@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Буханова У.Н., Потанина О.Г., 2016
УДК 615.322.015.4:616.21].07

**МОРФОЛОГО- И АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
ИЗМЕЛЬЧЕННОГО СБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

У.Н. Буханова¹, О.Г. Потанина²

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г.Рязань, Российская Федерация (1)
Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6,
117198, г. Москва, Российская Федерация (2)

Установлены макро- и микро- диагностические признаки измельченного сбора для лечения заболеваний верхних дыхательных путей «Лорполифит». Представлено описание, микрофотографии найденных признаков. Полученные результаты необходимы в дальнейшем для установления подлинности разработанного сбора.

Ключевые слова: заболевания верхних дыхательных путей, измельченный лекарственный растительный сбор, диагностические признаки, микропрепарат, подлинность.

**MORFOLOGO- AND ANATOMY-DIAGNOSTIC FEATURES
OF THE CRUSHED COMBINATION PLANT MEDICINAL PRODUCT
FOR THE TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY DISEASES**

O.G. Potanina¹, U.N. Buchanova²

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysocovoltynaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (1)
Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6,
117198, Moscow, Russian Federation (2)

The macro- and micro- diagnostic features of the combination plant medicinal product for the treatment of upper respiratory tract diseases «Lorpoliphyt» were fixed. The description, microphotos of the found features is provided. The received results are necessary further for establishment of developed combination plant medicinal product authenticity.

Keywords: diseases of the upper respiratory tract, crushed combination plant medicinal product, diagnostic features, micropreparation, authenticity.

В РФ в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания у детей в возрасте 0-14 лет первое ранговое место занимают хронические болезни миндалин и аденоидов (3612,9 на 100000 детского на-

селения) [1]. Распространенность заболеваний лимфоэпителиального глоточного кольца у детей влияет на частоту и тяжесть хронической ЛОР-патологии во взрослом возрасте (Гуляева Л.В, 2016).

Терапия заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) включает широкий арсенал антибактериальных и синтетических препаратов. По итогам XIX съезда оториноларингологов России комбинированные препараты на основе лекарственных растений, считаются одним из важных компонентов комплексного лечения острой и хронической воспалительной ЛОР-патологии [2]. Растительные сборы имеют широкий спектр фармакологической активности, обладают низкой токсичностью, не имеют отрицательных побочных эффектов при длительном применении. Нами предлагается сбор «Лорполифит» для лечения заболеваний ВДП.

Проведение морфолого-анатомических исследований измельченного лекарственного растительного сырья (ЛРС) и порошка – актуальная задача для разработки проекта фармакопейной статьи (ФС) в соответствии с современными требованиями [3]. Еще большую важность приобретает микроскопический анализ при стандартизации и контроле качества растительных сборов, так как он позволяет определить подлинность видов ЛРС, входящих в состав сбора, и выявить возможное наличие примесей [4-7]. В соответствии с современными требованиями для разработки проекта ФС на сбор необходимо установить его морфологические и микроскопические диагностические признаки, предоставить их описание, иллюстрированное микрофотографиями [8].

Цель: установить морфолого- и анатомо-диагностические признаки исследуемого сбора «Лорполифит», являющиеся основными показателями подлинности.

Материалы и методы

Сбор «Лорполифит» состоит из цветков ноготков (*Calendula officinalis* L.), травы хвоща (*Equisetum arvense* L.), листьев подорожника (*Plantago major* L.), цветков ромашки (*Chamomilla recutita* L.), травы тысячелистника (*Achillea millefolium* L.), травы зверобоя (*Hypericum perforatum* L.), корневищ и корней девясила (*Inula helenicum* L.). Отбор проб для проведения ана-

лиза сбора проводили в соответствии с ОФС ГФ XIII (ОФС.1.1.0005.15). Внешние признаки исследовали невооруженным глазом, с помощью лупы (10х) и стереомикроскопа (16х) в соответствии с ОФС ГФ XIII (ОФС.1.4.1.0020.15). Для исследования анатомо-диагностических признаков готовили микропрепараты в соответствии с ГФ XIII (ОФС.1.5.3.0003.15). Микропрепараты изучали под микроскопом МБИ-3 (при увеличении x105; x140; x200; x210; x225; x300; x450). Результаты фиксировали фотоаппаратом Canon DS6041. Фотоснимки обрабатывали в программе Adobe Photoshop.

Результаты и их обсуждение

Установлены следующие внешние признаки: смесь неоднородных частиц растительного сырья серовато-зеленого цвета с желтовато-зелеными, зеленовато-коричневыми, желтыми, красновато-коричневыми, желтовато-оранжевыми, желтовато-коричневыми вкраплениями, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм. Признаки установлены при просмотре сбора под лупой и стереомикроскопом. Анатомо-диагностическими признаками сбора являются:

- фрагменты: язычковых цветков с клетками эпидермиса с прямыми стенками, с оранжевыми округлыми хроматопластами (рис. 1), с продольно-морщинистой кутикулой, с сосочками (и без них), с устьицами (и без них); трубки венчика и завязи (рис. 1) с тупоконусовидными простыми (до 1133 мкм) и железистыми одно- и двухрядными волосками (до 416 мкм); трубчатых цветков с вытянутыми клетками эпидермиса с прямыми или слабоволнистыми стенками, округлыми хроматопластами, с продольно-морщинистой кутикулой, с сосочками (и без них); листочков обертки с удлиненными клетками эпидермиса, с прямыми и извилистыми стенками, с устьицами (и без них), с одно- и двухрядными тупо-конусовидными простыми (до 1133 мкм) и/или двухрядными железистыми (до 125 мкм) и ветвистыми волосками и без волосков; фрагменты эпидермиса цветоножки с вытянутыми клетками прямоугольной формы, с

прямыми стенками, с устьицами и без них, с тупоконусовидными простыми и головчатыми волосками без волосков; пыльца

(рис. 1) округлая и округло-трех-, четырехгранная шиповатая трех-четырепорная (29-42 мкм) (*цветки ноготков*);



Рис. 1. Сбор «Лорполифит». Цветки ноготков. Слева: фрагмент язычкового цветка: хромопласты, (Ув.х125); в центре: фрагмент трубчатого цветка: простые и головчатые волоски, (Ув.х125); справа: фрагмент пыльника с пыльцой, (Ув.х125)

- фрагменты: эпидермиса стеблей и ветвей двух типов: на ребрах (рис. 2) с сильно удлинненными клетками с утолщенными прямыми или слегка извилистыми пористыми стенками, без устьиц; в бороздках и редуцированных листьях (рис. 2) – со слегка удлинненными клетками с более извилистыми пористыми стенками, с усть-

ицами; эпидермиса с клетками, имеющими характерные выросты на стенках концов (стыков), с поверхности имеющие вид спаренных кружочков; эпидермиса с некоторыми клетками, имеющими сосочковидные выросты; эпидермиса с устьицами с характерной лучистой складчатостью кутикулы (*трава хвоща полевого*);

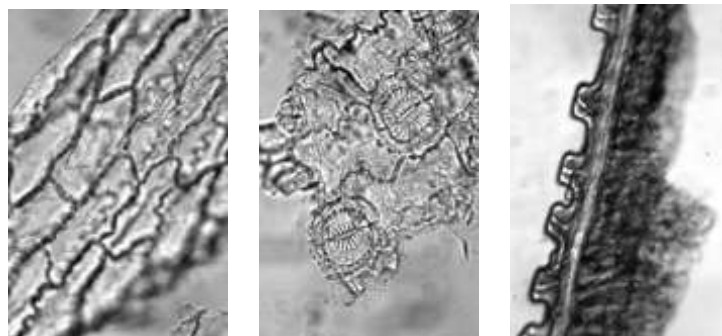


Рис. 2. Сбор «Лорполифит». Трава хвоща полевого. Слева: фрагмент эпидермиса ребер стебля; в центре: фрагмент эпидермиса над бороздками с устьицами; справа: фрагмент ребер веточек с зубчатыми выростами, (Ув. х250)

- фрагменты: эпидермиса с многоугольными клетками с прямыми, слабоизвилистыми или извилистыми стенками, устьицами аномоцитного типа, местами прикрепления волосков, с простыми (длиной до 793 мкм) и головчатыми (длиной 41-63 мкм) волосками (рис. 3); эпидермиса с характерными клетками для подо-

рожника с каким-либо одним анатомо-диагностическим признаком или комбинацией признаков; отдельные простые и головчатые волоски; фрагменты черешка с эпидермисом из вытянутых клеток с прямыми стенками с устьицами и/или головчатыми волосками (длиной до 142 мкм) (*листья подорожника*);

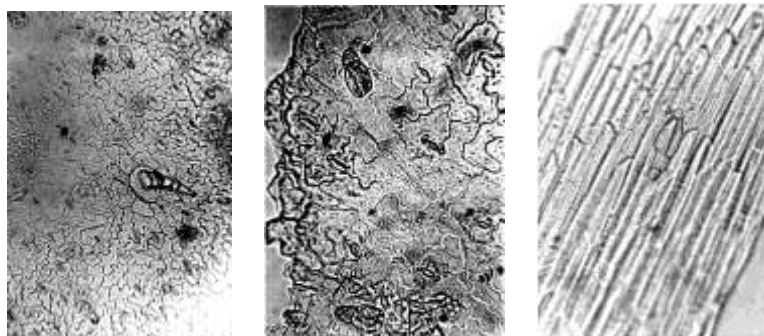


Рис. 3. Сбор «Лорполифит». Листья подорожника большого.

Слева фрагмент эпидермиса с простым и головчатыми волосками, (Ув.х125); в центре: эпидермис с головчатыми волосками, (Ув.х250); справа: фрагмент эпидермиса черешка с головчатым волоском, (Ув.х250)

- фрагменты: язычковых цветков с сопочковидными выростами (рис. 4), с железами (длиной 18-63 мкм, шириной 8-30 мкм) или без железок; язычковых цветков с удлинёнными клетками эпидермиса с сильноизвилистыми стенками, продольно-морщинистой кутикулой, иногда с сосочками и/или с железами; трубчатых цветков (рис. 4) с вытянутыми клетками эпидермиса, с железами (длиной 18-63 мкм, шириной 8-30 мкм) и без них, просвечивающими друзами и призматическими кристаллами в мезофилле; листочков обертки с удлинёнными клетками эпидермиса с утолщёнными слабоизвилистыми стенками, ровной кутикулой, с железами и без них; листочков

обертки с удлинёнными клетками с извилистыми стенками, морщинистой кутикулой, с устьицами и/или железами и без них; листочков обертки указанной структуры с просвечивающей центральной жилкой и секреторным ходом с маслянистым желтоватым содержимым; эпидермиса цветоножки с вытянутыми клетками с ровными стенками, иногда с устьицами, с головчатыми волосками (длиной до 58-125 мкм) и/или железами и без них; цветоножки с эпидермисом указанной структуры и с просвечивающими кристаллами оксалата кальция в паренхиме; пыльца округлая шиповатая трехпоровая (диаметром 18-29 мкм) (цветки ромашки);

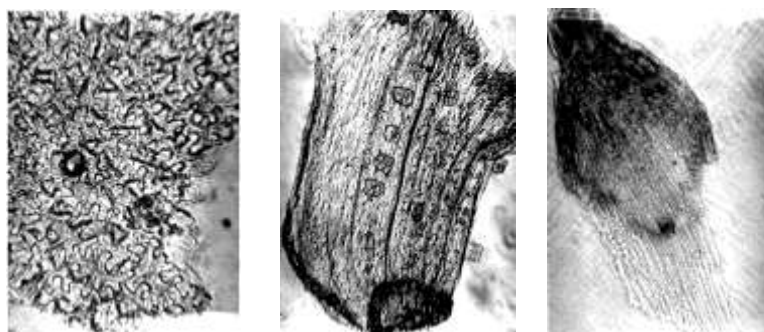


Рис. 4. Сбор «Лорполифит». Цветки ромашки. Слева: фрагмент нижнего эпидермиса язычкового цветка, (Ув.х250); в центре и справа: фрагменты трубчатого цветка с железами, (Ув.х125)

- фрагменты: эпидермиса листа с клетками с извилистыми четковидно-утолщенными стенками, с устьицами (кусочки нижнего эпидермиса) аномоцитного типа и без них, с вместилищами двух типов и без них (50-208 мкм в диаметре); эпидермиса стебля и цветоножек с вытянутыми по длине стебля (цветоножки) клетками с прямыми четковидно-утолщенными стенками, с устьицами и/или вместилищами и без них; лепестка с эпидермальными клетками со слабо-волнистыми четковидно-утолщенными стенками с вместилищами округлой

формы и в виде тяжей (и без них); фрагменты чашелистика (рис. 5) с клетками эпидермиса со слабоизвилистыми или прямыми четковидно-утолщенными стенками и с вместилищами округлой формы и в виде тяжей (и без них); пыльца округлая гладкая трехбороздная (диаметром 21-29 мкм); фрагменты листа, стебля, цветоножек, лепестков и чашелистиков с одним каким-либо признаком или комбинацией признаков (устьица, вместилища различной структуры), но почти всегда с четковидно-утолщенными стенками клеток (*трава зверобоя*);



Рис.5. Сбор «Лорполифит». Трава зверобоя. Слева: фрагмент листа с вместилищем, (Ув.х150); в центре: фрагмент чашелистика с вместилищем, (Ув.х250); справа: фрагмент лепестка с вместилищами (Ув.х200)

- фрагменты: листа с клетками эпидермиса со слабоизвилистыми, извилистыми или сильноизвилистыми стенками, местами морщинистой кутикулой, с устьицами аномоцитного типа и без них, с простыми многоклеточными бичевидными волосками (до 1133 мкм) и без них, часто обломанными, с железками (длиной 75-83 мкм, шириной – 37-46 мкм) и без них, с просвечивающими вдоль жилок секреторными ходами; стеблей (рис. 6) с вытянутыми клетками эпидермиса с ровными стенками, морщинистой кутикулой, бичевидными волосками (длиной до 1700 мкм) и/или их местами прикрепления и без них, железками и без них; листочков обертки с клетками эпидермиса со слабоизвилистыми, извилистыми или сильноизвилистыми стенками, местами морщинистой кутикулой, с простыми многоклеточными

бичевидными волосками (длиной до 793 мкм) и без них, часто обломанными, железками (длиной 75-79 мкм, шириной – 33-37 мкм) и без них; язычкового цветка (рис. 6) с вытянутыми клетками с прямыми, слабо- или сильноизвилистыми стенками, с сосочковидными выростами и без них, с бичевидными волосками (их обломками) и/или железками (длиной 12-25 мкм, шириной – 12-17 мкм) и без них, с просвечивающими в паренхиме друзами; трубчатого цветка с вытянутыми клетками с прямыми, слабо- или сильноизвилистыми стенками, с бичевидными волосками (их обломками) и/или железками и без них, с просвечивающими в паренхиме друзами (диаметром 4-10 мкм); пыльца округлая шиповатая трехпоровая (диаметром 21-25 мкм); указанные фрагменты листьев, стеблей, листочков обертки, цветков с

одним каким-либо признаком или комбинацией признаков (устыца, простые волос-

ки, железки и проч.) (*травя тысячелистника*);

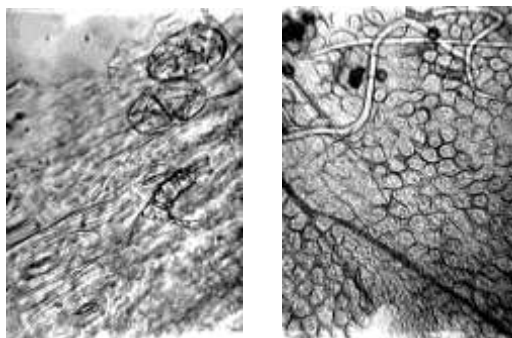


Рис. 6. Сбор «Лорполифит». Травя тысячелистника.

Слева: фрагмент эпидермиса стебля с железками и обломками бичевидных волосков, (Ув.х250); справа: фрагмент верхнего эпидермиса язычкового цветка с сосочковидными выростами, с бичевидными волосками, (Ув.х125)

- фрагменты: многорядной пробки; крупных паренхимных клеток, наполненных инулином; паренхимы с эфиромасличнымиместилищами (рис. 7); сосудов (точечных и лестничных), древесных волокон и либриформа; отдельные капли эфирного масла и глыбки инулина (препараты в растворе глицерина или воде); в давленных микропрепаратах установлены

фрагменты: многорядной пробки; крупных паренхимных клеток, наполненных инулином (рис. 7); с эфиромасличнымиместилищами; паренхимы с одним или несколькими сосудами; кусочки тканей с сосудами, древесными волокнами, либриформом; отдельные капли эфирного масла и глыбки инулина (препараты в растворе глицерина или воде) (*корневища и корни девясила*).

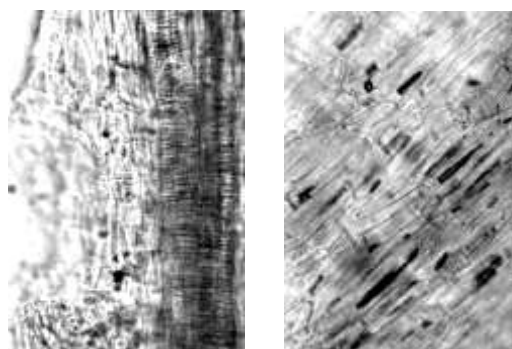


Рис. 7. Сбор «Лорполифит». Корневища и корни девясила высокого.

Слева: фрагмент паренхимы с эфиромасличнымместилищем (разорванным); справа: фрагмент паренхимы с инулином, (Ув.х250)

Из оставшейся части, взятой на анализ пробы, отсеивали фракцию крупного порошка через сито с отверстиями диаметром 2 мм. Готовили микропрепараты по методике приготовления микропрепаратов порошка (*ГФ XIII*). Наблюдали ана-

томо-диагностические признаки, характерные для порошка, которые будут изложены в дальнейших работах.

Таким образом, проведено морфологическое и микроскопическое исследование сбора «Лорполифит». Выделены

морфолого- и анатомо-диагностические признаки, необходимые для характеристики подлинности сбора. Установленные признаки зафиксированы на микрофотографиях. Полученные результаты позволят достоверно проводить анализ подлинности предлагаемого сбора; обеспечат возможность разработки нормативных документов и внедрение данного сбора в медицинскую практику.

Литература

1. Афонина Н.А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2010. № 4. С. 157-162.
2. Лекарственные растительные препараты в комплексной терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 20. С. 16-27.
3. Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Изучение морфологического и анатомического строения измельченного сырья и порошка травы чабреца *Thymus serpyllum* L. // Традиционная медицина. 2012. № 1(28). С. 47-50.
4. Потанина О.Г., Самылина И.А. Фармакопейные требования к микроскопическому анализу лекарственного растительного сырья // Фармация. 2015. № 4. С. 47-48.
5. Селезенев Н.Г., Потанина О.Г. Морфолого-анатомическое изучение урологического сбора // Фармация. 2016. № 5. С. 30-33.
6. Пронченко Г.Е., Рендюк Т.Д. Исследования для разработки проекта фармакопейной статьи на сбор для лечения пиелонефрита // Фармация. 2015. № 8. С. 6-10.
7. Лукашук С.П., Немашкалова Г.Г., Малышева Ю.Н. Определение подлинности и доброкачественности сборов фирмы NL INTERNATIONAL ENERWO-

Выводы

1. Идентифицированы и описаны морфологические диагностические признаки измельченного сбора для лечения заболеваний верхних дыхательных путей «Лорполифит».

2. Установлены и охарактеризованы анатомические диагностические признаки измельченного сбора «Лорполифит».

Конфликт интересов отсутствует.

OD EVERY // Фармация и фармакология. 2015. № 6 (13). С. 20-23.

8. ГФ XIII: в 3-х томах. Москва, 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://femb.ru/>.

References

1. Afonina NA. Zaboлеваemost' detskogo naseleniya boleznymi organov dyhaniya kak mediko-social'naya problema (obzor literatury) [Desease of the children's population of illnesses of respiratory organs as the mediko-social problem (literature review)]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2010; 4:157-162. (in Russian)
2. Lekarstvennye rastitel'nye preparaty v kompleksnoj terapii vospalitel'nyh zabolevanij LOR-organov [Medicinal herbal preparations in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2016; 20: 16-27.
3. Bubenchikova VN, Starchak YA. Izuchenie morfologicheskogo i anatomicheskogo stroeniya izmel'chennogo syr'ya i poroshka travy chabreca *Thymus serpyllum* L. [Study of morphological and anatomical structure of the crushed material and powder of thyme herb *Thymus serpyllum* L.] *Tradicionnaya medicina [Traditional medicine]*. 2012; 1(28): 47-50. (in Russian)
4. Potanina OG, Samylina IA. Farmakopejnye trebovaniya k mikroskopicheskomu analizu lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya [Pharmacopoeial requirements for the mi-

- croscopic analysis of medicinal plant raw material]. *Farmaciya [Pharmacy]*. 2015; 4: 47-48. (in Russian)
5. Selezenev NG, Potanina OG. Morfolo-go-anatomicheskoe isuchenie urologi-cheskogo sora [Morphological and ana-tomical study of urological collection]. *Farmaciya [Pharmacy]*. 2016; 5: 30-33. (in Russian)
6. Pronchenko GE, Rendyuk TD. Issledo-vaniya dlya razrabotki proekta farmako-pejnoj stat'i na sbor dlya lecheniya pie-lonefrita [Studies for the development of the project monograph to the collection for the treatment of pyelonephritis]. *Farmaciya [Pharmacy]*. 2015; 8: 6-10. (in Russian)
7. Lukashuk SP, Nemashkalova GG, Maly-sheva YN. Opredelenie podlinnosti i do-brokachestvennosti sborov firmy NL INTERNATIONAL ENERWOOD EVE-RY [The definition of authenticity and purity duties of company NL INTER-NATIONAL ENERWOOD EVERY]. *Farmaciya i farmakologiya [Pharmacy and pharmacology]*. 2015; 6(13): 20-23. (in Russian)
8. *GF XIII: v 3 tomah [GF XIII: in 3 vo-lumes]*. Elektronnyj resurs [Electronic resource]. Moscow; 2016. URL: <http://femb.ru/>

Буханова У.Н. – ассистент кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail:montis-74@mail.ru

Потанина О.Г. – д.ф.н., директор Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН, г. Москва.

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.8-031.14-02:616.379-008.64-07

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

А.Н. Белова, М.Н. Кудыкин, Г.Е. Шейко

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России,
Верхне-Волжская набережная, 18, 603155, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

В статье представлен обзор данных литературы посвященный наиболее распространённому осложнению, ассоциированному с сахарным диабетом (СД) – диабетической периферической нейропатии (ДПН). ДПН является экономическим бременем для любого государства и значительно влияет на качество жизни пациентов. ДПН характеризуется прогрессирующей дегенерацией периферических нервов с развитием болевого синдрома, двигательных нарушений и потери чувствительности. Существует множество теорий развития ДПН, но основным этиологическим фактором является хроническая гипергликемия. В статье обсуждаются механизмы патогенеза развития ДПН. Отмечается отсутствие единой классификации ДПН при высокой вариабельности клинической картины. В статье рассматриваются вопросы диагностики и критериев постановки диагноза. Особое внимание уделяется патогенетическому и симптоматическому лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая периферическая нейропатия, терапия.

**DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY: EPIDEMIOLOGY,
PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT**

A.N. Belova, M.N. Kudykin, G.E. Sheiko

Volga federal medical research center of Ministry of Health of the Russian Federation,
Verhne-Voljskayanaberejnaya, 18, 603155 N. Novgorod, Russian Federation

The article contains the review of literature data dedicated to the most common complication associated with diabetes mellitus (DM) – the diabetic peripheral neuropathy (DPN). DPN is regarded as economic burden for any state and significantly influences the quality of patient's life. DPN is characterized by progressive degeneration of peripheral nerves that leads to pain syndrome, movement disorders and loss of sensation. There is a set of theories of development of DPN, but the major etiological factor is the chronic hyperglycemia. The article describes pathophysiologic mechanisms of DPN development. It is noted that considering high variability of clinical pattern DPN has no unified classification. The article addresses issues related to diagnostics and criteria of establishing the diagnosis. Special attention of the article is dedicated to pathogenic and expected treatment methods.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, treatment.

Эпидемиология

На данный момент сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную проблему, в связи с огромной распространенностью, высоким риском развития осложнений, ранней инвалидизацией и высоким уровнем смертности [1]. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) представляет собой наиболее распространенное осложнение, связанное с СД, считается, что данная патология касается от 30% до 50% пациентов с СД [2]. ДПН, согласно определению ВОЗ, является патологией, при которой поражаются нервные волокна, с постепенной потерей чувствительности и образованием язв стоп [3, 4]. При этом ДПН развивается у пациентов с СД 1-го и 2-го типа с практически одинаковой частотой [5]. Серьезной клинической проблемой является развитие диабетической нейропатической боли, которую испытывают до 30% больных ДПН [4, 6]. ДПН является причиной развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, что в дальнейшем может привести к ампутации нижней конечности [7]. В результате поражения вегетативной нервной системы у пациентов с ДПН прогноз жизни ухудшается, а смертность возрастает на 25-50% [8].

Этиология и патогенез

Остается много спорных вопросов касательно этиологии ДПН, а патогенез представляет собой сложный многофакторный процесс, требующий дальнейшего изучения [9]. К основным причинам развития ДПН относится гипергликемия, продолжительность СД, гипоинсулинемия, дислипидемия, повышенное артериальное давление, возраст, курение и ожирение [10]. Тем не менее, согласно данным различных контролируемых исследований (DCCT, VACSMD, UKPDS, Рочестерская когорта, Steno-2), важнейшим патогенетическим фактором развития ДПН является гипергликемия. Также определена зависимость длительности СД и выраженности гипергликемии с течением ДПН [11].

ДПН включает целый каскад патогенетических механизмов с развитием метаболических и сосудистых нарушений.

Одним из основных механизмов патогенеза ДПН является активация полиолового пути утилизации глюкозы, вследствие длительной гипергликемии. При этом постепенно накапливаются сорбитол и фруктоза, снижается уровень миоинозитола и уменьшается активность Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы, снижается выработка АТФ с дальнейшим развитием «энергетического дефицита». В результате происходит распад белков и образование аммиака, который разрушает нервную ткань. Следующим важнейшим патогенетическим механизмом является блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы, сопровождающаяся накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, гликозилированием белков и нарушением функции нервов. Также вследствие длительной гипергликемии образуется повышенное количество конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в базальной мембране сосудов и приводят к нарушению структуры белка в мембранах нервной клетки. Поражение эндотелия сосудов, в результате гликирования, приводит к развитию микроангиопатии. Нарушается функция *vasa nervorum*, что обуславливает развитие гипоксии нервной ткани [9, 11-13]. Стоит отметить, что также увеличение активности протеинкиназы С и блокада обмена жирных кислот приводят к нарушениям микроциркуляции. Не менее важную роль в патогенезе ДПН отводят развитию оксидативного стресса, при котором происходит снижение антиоксидантной защиты, накопление свободных радикалов, а также активация апоптоза [9, 14]. Вышеперечисленные патологические процессы приводят к снижению концентрации оксида азота, что также способствует нарушению микроциркуляции и поражению нервов. В настоящее время большое значение отводится иммунным механизмам в развитии ДПН.

Имеются сведения о том, что образующиеся аутоантитела к инсулину перекрестно реагируют с фактором роста нервов (ФРН), что приводит к его снижению [12, 13, 15]. Также известно, что при развитии ДПН вырабатывается аутоиммунный иммуноглобулин, который приводит к апоптозу нейронов [16].

Клиническая картина

ДПН приводит к развитию различных синдромов, для которых, к сожалению, нет общепринятой классификации. Наиболее распространена классификация Р.К. Thomas (1997, 2003):

I. Быстро обратимая гипергликемическая нейропатия.

II. Генерализованная симметричная полинейропатия.

- острая сенсорная нейропатия;
- хроническая сенсорно-моторная нейропатия или дистальная симметричная полинейропатия;

- нейропатия тонких волокон;
- нейропатия толстых волокон;

III. Фокальные и мультифокальные нейропатии.

- центральная нейропатия конечностей;

- краниальная нейропатия;

- проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия);

- туловищная радикулонейропатия;

- сосуществующая хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия;

- вегетативная нейропатия [7].

Соответственно классификации Международной группы экспертов по ДПН, выделяют следующие формы:

- хроническая болевая;
- острая болевая;
- безболевая форма;
- стадия поздних осложнений [17].

Также ДПН разделяют на стадии соответственно классификации, предложенной Р.Д. Дуски соавт. (1999, 2003):

- нет объективных данных за ДПН (N0);

- бессимптомная (N1);

- нет симптомов и признаков ДПН, но есть нарушения неврологических тестов (проводимость по нерву, количественное сенсорное тестирование, тесты автономной нервной системы) (N1a);

- нет симптомов и признаков ДПН, но есть нарушения неврологических тестов и нарушения, выявленные при неврологическом осмотре (N1b);

- симптоматическая нейропатия (N2);

- есть симптомы и признаки ДПН + положительные результаты неврологических тестов (N2a);

- N2a и слабость тыльных сгибателей стопы (N2b);

- тяжелая инвалидизирующая (N3) [18, 19].

Клинические проявления ДПН многообразны и подразделяются на позитивные и негативные. К позитивным симптомам относят нейропатическую боль и дизестезии. Негативные симптомы включают различные нарушения чувствительности, снижение глубоких рефлексов [20]. Стоит указать, что клинические проявления ДПН будут отличаться в зависимости от типа пораженных нервных волокон. Поражение волокон малого диаметра проявляется развитием болевого синдрома, вегетативными нарушениями и снижением болевой и температурной чувствительности [15, 21]. Поражение волокон большого диаметра проявляется минимальной клинической симптоматикой и чаще сопровождается нарушением глубокой чувствительности [10].

Диагностика

При диагностике ДПН оцениваются жалобы пациента, анамнез, чувствительные, двигательные нарушения, вегетативные расстройства. Для подтверждения диагноза ДПН проводят инструментальные исследования, такие как электронейромиография (ЭНМГ), исследование вегетативных кожных симпатических потенциалов [15].

При оценке неврологического статуса выявляется нарушение болевой, темпе-

ратурной чувствительности в дистальных отделах конечностей (по типу «носков» и «перчаток»). Также выявляется снижение вибрационной чувствительности, нарушение дискриминационного чувства, снижение сухожильных рефлексов (ахилловых, коленных) [12]. Для оценки выраженности симптомов ДПН используются следующие опросники: общая шкала неврологических симптомов (TSS), шкала неврологических симптомов (NSS), шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS), гамбургский опросник по болевому синдрому (HPAL), Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI) [17]. Выраженность болевого синдрома оценивается с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Оценка тактильной чувствительности может проводиться с помощью ваты, мягкой щетки или моноволокном Семмеса-Вайнштейна 1 г и 10 г, болевая чувствительность исследуется колесом Вартенберга и специальной безопасной неврологической иглой. Вибрационная чувствительность оценивается камертоном 128 Гц, температурная чувствительность с помощью холодного и теплого объекта (Tip Therm). Проприоцептивная чувствительность оценивается при пассивном сгибании пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами [22].

Лабораторные исследования в рутинной клинической практике сводятся к определению гликированного гемоглобина и уровня гликемии натощак и после нагрузки. Активно изучается роль определения уровня ФРН в качестве раннего маркера ДПН [23].

Для оценки состояния нервных волокон используются инвазивные методы исследования, такие как биопсия нерва и биопсия кожи. Биопсия нерва применяется при атипичных формах нейропатии для уточнения диагноза. Биопсия кожи является малоинвазивной и широко используемой методикой, помогающая оценить состояние нервных волокон на ранних стадиях СД [24]. Также для выявления

ранних признаков ДПН используется неинвазивный метод диагностики – конфокальная микроскопия роговицы [25].

К электрофизиологическим методам диагностики ДПН относится ЭНМГ. При данном виде обследования выявляются признаки поражения аксона (снижение амплитуды М-ответа), а также признаки демиелинизации (снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменения F-волн). Необходимо отметить, что на уже ранней стадии развития ДПН скорость проведения по моторным и сенсорным нервам может снижаться, но в последующем длительное время остаётся стабильной, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают [15, 24, 26]. При проведении ЭНМГ практически у 100% больных определяются признаки нейропатии, при этом частота нейропатии, определяемой на основании симптомов составляет около 25% [27].

Основными диагностическими критериями ДПН являются наличие СД, продолжительная хроническая гипергликемия, наличие признаков дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии, исключение других причин сенсомоторной полинейропатии, диабетическая ретинопатия, близкие по тяжести к полинейропатии [8, 26]. Также необходимо отметить, что все пациенты при постановке диагноза СД 2-го типа должны пройти обследование на выявление ДПН. Пациентам с СД 1-го типа необходимо обследоваться спустя 5 лет после постановки диагноза. При этом скрининг ДПН необходимо проводить каждый год с обязательной оценкой чувствительных расстройств и глубоких рефлексов на нижних конечностях [7].

Лечение

Терапия ДПН должна включать воздействие на основные патогенетические механизмы, симптоматическое лечение, а также профилактику прогрессирования осложнений нейропатии [28]. Достижение нормального уровня глюкозы в крови является одним из важнейших аспектов лечения ДПН [29]. Медикаментозное сниже-

ние гипергликемии достигается назначением сахароснижающих препаратов [20], а также инсулинотерапией в виде длительных подкожных инфузий. Согласно данным исследования DCCT/EDIC у больных с СД 1-го типа значительно снижается риск развития ДПН при удовлетворительном контроле гликемии. Стоит отметить, что у пациентов с СД 2-го типа согласно исследованиям UKPDS и ADVANCE поддержание нормального уровня гликемии не показало достоверных данных при лечении ДПН [12, 19, 30]. Тем не менее, существуют данные, что на фоне длительного гликемического контроля снижается выраженность клинических проявлений ДПН, в частности, болевого синдрома [15].

В патогенетической терапии распространено применение антиоксидантов, в частности, препаратов α-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК). Основными эффектами АЛК являются антиоксидантный (связывание свободных радикалов и свободного тканевого железа, увеличение уровня оксида азота), энергетический (влияние на обмен глюкозы и липидов с активацией цикла Кребса), нейротропный (положительное влияние на аксональный транспорт, стимуляция роста аксонов), антигипоксический (усиление эндоневрального кровотока) [15, 19, 31]. Для оценки эффективности и безопасности, выработки оптимального режима дозирования и продолжительности приема АЛК были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (ALADINI, ALADINII, ALADINIII, SYDNEYI, SYDNEYII, NATHANI, NATHANII, ORPIL, DEKAN), в ходе которых были получены положительные результаты [4, 19, 32].

Патогенетически обоснованным является назначение витаминов группы В, так как данная группа лекарственных средств участвуют в проведении нервного импульса, аксональном транспорте, межсинаптической передаче, миелинизации нервных волокон и реакциях энергообмена [7, 20, 29].

Свою эффективность и безопасность в исследованиях FREMANTLE и FIELD

показал препарат из группы фибратов – фенофибрат. Данный препарат снижает прогрессирование ДПН путем улучшения микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II, повышения синтеза оксида азота [33]. Также в ряде исследований выявлен положительный эффект ипидакрин, Гинкго Билоба, гамма-линоленовой кислоты, ацетил L-карнитина, витамина С, витамина Е, этилметилгидроксипиридина сукцината, триметилгидразиния пропионата (мельдоний) при лечении ДПН [19, 34]. Существуют экспериментальные методы лечения ДПН. К ним относятся применение ингибиторов альдореуктазы, воздействующих на полиоловый путь метаболизма глюкозы [19, 35]. Также есть указания на попытки лечения человеческим рекомбинантным фактором роста нервов (ФРН) [36]. Изучается применение ганглиозидов и сialogликолипидов, а также иммунотерапия. В эксперименте показана эффективность агонистов к глюкокагоноподобному белку-1 [24].

При симптоматической терапии ДПН для облегчения боли применяют антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты [37]. Имеются данные, что нестероидные противовоспалительные препараты не рекомендуются для лечения боли при ДПН из-за их неэффективности [38].

Европейская федерация неврологических сообществ и Американская академия неврологии опубликовали рекомендации касательно лечения боли при ДПН. К сожалению, представленные данные противоречивы. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических сообществ, препаратами первой линии для лечения нейропатической боли при болевых невропатиях являются габапентин, дулоксетин, венлафаксин, а также трициклические антидепрессанты. Однако согласно Американской академии неврологии, препаратами первой линии является прегабалин, второй линии – габапентин, вальпроат натрия, amitриптилин, дулоксетин, венлафаксин, капсаицин, мор-

фин и трамадол. Стоит отметить, что Американская академия неврологии не рекомендует использовать для лечения болевой нейропатии клонидин, мексилетин, пентоксифиллин, витамины и АЛК в связи с отсутствием убедительных доказательств их эффективности [4, 39, 40]. Напротив, в международных руководствах имеются рекомендации по назначению АЛК для лечения нейропатической боли с уровнем доказательности А [8].

Назначение опиатов при нейропатической боли остается дискуссионным вопросом, так как при длительном применении они вызывают формирование лекарственной зависимости. По данным Европейской федерации неврологических обществ применение опиоидных наркотических анальгетиков (оксикодон, трамадол) рекомендовано с уровнем доказательности В, а по данным Американской академии неврологии с уровнем доказательности А [39]. Также для лечения боли при ДПН используются трансдермальные терапевтические формы лидокаина, капсицина [41, 42]. Изучается эффективность ботулотоксина, агонистов никотиновых рецепторов и дериватов нитратов при боли у пациентов с ДПН [43-45]. Для купирования симптомов раздражения нервных волокон применяют баклофен, хинидин, тизанидин, а также бензодиазепины [15, 19].

Тем не менее, несмотря на большое разнообразие лекарственных средств, ни один из представленных препаратов не может обеспечить выраженного снижения болевого синдрома. Стоит отметить, что мототерапия не уступает по эффективности применению комбинации препаратов [46].

Нефармакологические методы лечения ДПН включают гипербарическую оксигенацию, фото-, магнитотерапию, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляцию паретичных мышц, чрескожную электронейростимуляцию, игло-рефлексотерапию, монохроматическое инфракрасное облучение, а также ЛФК [47, 48]. Несмотря на широкое распространение этих технологий лечения, особенно в нашей стране, качественных клинических испытаний, рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности нефармакологических методов лечения крайне мало.

В заключение необходимо отметить, что поражение нервной системы является одной из ведущих причин снижения качества и продолжительности жизни больных сахарным диабетом. При этом только комплексный подход к лечению данной патологии может способствовать уменьшению выраженности патологических проявлений со стороны центральной и периферической нервной системы и снижению риска инвалидизации [49].

Несмотря на то, что на данный момент подробно изучены патогенетические механизмы развития диабетической периферической нейропатии, так и не разработан единый алгоритм ведения пациентов с данной патологией. Остаются спорными вопросы классификации, методики обследования и тактики лечения пациентов с диабетической периферической нейропатией, что продолжает оставаться предметом многочисленных исследований и профессиональной дискуссии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, №1S. С. 1-171. doi: 10.14341/DB2015S1-112.
2. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol Res.* 2014. Vol. 80, P. 21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
3. Яхно Н.Н., ред. Боль: руководство для врачей и студентов. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.

4. Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy // F1000 Res. 2016. (F1000 Faculty Rev): 738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1. eCollection 2016. Available at: <http://f1000research.com/articles/5-738/v1>. (Accessed 01 August 2016).
5. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. М: МИА, 2009. 488 с.
6. Tavakoli M., Malik R.A. Management of painful diabetic neuropathy // Expert Opin Pharmacother. 2008. Vol. 9, №17. P. 2969-2978. doi: 10.1517/14656560802498149.
7. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, №4. P. 956-962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
8. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, №10. P. 2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
9. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets // Nature Reviews Neurology. 2011. Vol. 7, №10. P. 573-583. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137.
10. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects // Diabetes Metab Res Rev. 2008. Vol. 24, №1. P. 52-57. doi: 10.1002/dmrr.817.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54, №6. P. 1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
12. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия // Consilium Medicum. 2014. №4. С. 12-19.
13. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. №4. С. 4-13.
14. Liang M., Wang J., Xie C., Yang Y., Tian J.W., Xue Y.M. et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria // J. Diabetes. 2014. Vol. 6, №5. P. 417-426. doi: 10.1111/1753-0407.12134.
15. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2011. 498 с.
16. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M., Atkinson M.A., Maclaren N.K., Tobin A.J. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin Invest. 1992. Vol. 89, №1. P. 283-292. doi:10.1172/JCI115573.
17. Boulton A.J., Gries F.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2002. P. 378-385.
18. Dyck P.J., Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D., eds. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2003. P. 170-175.
19. Нестерова М.В., Галкин В.В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. Vol. 5, № 2. P. 97-105. doi:10.14412/2074-2711-2013-2422.
20. Бирюкова Е.В., Ягубова Т.Р. Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии // Consilium Medicum. 2015. Vol. 17, №4. P. 68-72.
21. Tran C., Philippe J., Ochsner F., Kuntzer T., Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy // Swiss

- Med Wkly.* 2015. №145. P.w14131. doi:10.4414/smw.2015.14131. Available at: <http://www.smw.ch/content/smw-2015-14131/> (Accessed 23 June 2016).
22. Naanpaa M.L., Backonja M.M., Bennett M.I., Bouhassira D., Cruccu G., Hansson T. et al. Assessment of neuropathic pain in primary care // *Am J Med.* 2009. Vol. 122, №10. P. S13-S21. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.006.
23. Политова Е.А., Логачев М.Ф., Заваленко Н.Н. Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы) // *Детская больница.* 2012. Т. 49, №3. С. 54-59.
24. Ахмеджанова Л. Т. По материалам XXII международной конференции по диабетической полиневропатии «нейродиаб» (27-30 сентября 2012 г., Дрезден, Германия) // *Неврологический журнал.* 2012. Т. 17, №24. С. 48-51. doi:10.18821/1560-9545-2012-17-5-48-51.
25. Shtein R.M., Callaghan B.C. Corneal confocal microscopy as a measure of diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2013. Vol. 62, №1. P. 25-26. doi:10.2337/db12-1114.
26. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Diabetic polyneuropathy.* 2-nd ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999. P. 255-278.
27. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman N.A., Hokanson J.L., Low P.A., O'Brien P.C. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // *Neurology.* 1995. Vol. 45, №6. P. 1115-1121. doi: 10.1212/wnl.45.6.1115.
28. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44, №11. P. 1973-1988. doi: 10.1007/s001250100001.
29. Kibirige D., Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? // *J Diabetes MetabDisord.* 2013. Vol. 12, №1. P. 17. doi:10.1186/2251-6581-12-17. Available at: <http://www.jdmdonline.com/content/12/1/17>. (Accessed 23 June 2016).
30. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P. A. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33, №5. P. 1090-1096. doi:10.2337/dc09-1941.
31. Oyenih A.B., Ayeleso A.O., Mukwevho E., Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy // *Biomed Res Int.* 2015. № 2015. P. 15. doi:10.1155/2015/515042. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042>. (Accessed 23 June 2016).
32. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29, №11. P. 2365-2370. doi:10.2337/dc06-1216.
33. Rajamani K., Colman P.G., Li L.P., Best J.D., Voysey M., D'Emden M.C. et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373, №96770. P. 1780-1788. doi:10.1016/S0140-6736(09)60698-X.
34. Yoshikawa T. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications // *Antioxidants Redox Signaling.* 1999. Vol. 1, №4. P. 469-480. doi: 10.1089/ars.1999.1.4-469.
35. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy // *Cochrane Database. Syst Rev.* 2007. №4. CD004572. doi: 10.1002/14651858.cd004572.pub2. Available at: http://www.cochrane.org/CD004572/NEUROMUSC_aldose-reductase-inhibitors-for-the-treatment-of-diabetic-polyneuropathy. (Accessed 17 August 2016).

36. Apfel S.C., Schwartz S., Adornato B.T., Freeman R., Biton V., Rendell M. et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2000. Vol. 284, №17. P. 2215-2221. doi: 10.1001/jama.284.17.2215.
37. Hao C.Z., Wu F., Lu L., Wang J., Guo Y., Liu A.J. et al. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy: an updated meta-analysis of 10 high-quality randomized controlled studies // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, №10. P. e76113. doi: 10.1371/journal.pone.0076113. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076113>. (Accessed 17 August 2016).
38. Vinik A.I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy // *Am J Med*. 1999. Vol. 107, №2. P. 17-26. doi:10.1016/s0002-9343(99)00009-1.
39. Callaghan B.C., Feldman E.L. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161, №9. P. 674-675. doi:10.7326/M14-2157.
40. Griebeler M.L., Morey-Vargas O.L., Brito J.P., Tsapas A., Wang Z., Carranza Leon B.G. et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161, №9. P. 639-649. doi:10.7326/M14-0511.
41. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S., Pennella-Vaughan J., Loderwick P.A., Dworkin R.H. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy // *Arch Neurol*. 2004. Vol. 61, №6. P. 914-918. doi: 10.1001/archneur.61.6.914.
42. Biesbroeck R., Bril V., Hollander P., Kabadi U., Schwartz S., Singh S.P. et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy // *Adv Ther*. 1995. Vol. 12, №2. P. 111-120.
43. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M., Tseng I.J., Chang H.H., Hu C.J. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial // *Neurology*. 2009. Vol. 72, №17. P. 1473-1478. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf.
44. Agrawal R.P., Choudhary R., Sharma P., Sharma S., Beniwal R., Kaswan K. et al. Glyceryltrinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study // *Diabet Res Clin Pract*. 2007. Vol. 77, №2. P. 161-167. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.003.
45. Rowbotham M.C., Rachel Duan W., Thomas J., Nothaft W., Backonja M.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain // *Pain*. 2009. Vol. 146, № 3. P. 245-252. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.013.
46. Magrinelli F., Zanette G., Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment // *Rev Pract Neurol*. 2013. Vol. 13, № 5. P. 292-307. doi: 10.1136/practneurol-2013-000536.
47. Powell M.W., Carnegie D.H., Burke T.J. Reversal of diabetic peripheral neuropathy with phototherapy (MIRE) decreases falls and the fear of falling and improves activities of daily living in seniors // *Age Ageing*. 2006. Vol. 35, №1. P. 11-16. doi: 10.1093/ageing/afi215.
48. Singleton J.R., Marcus R.L., Jackson J.E. et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy // *Ann Clin Transl Neurol*. 2014. Vol. 1, №10. P. 844-849. doi: 10.1002/acn3.125.
49. Маркин С.П. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. Т. 112, №5. С. 77-80.

References

1. Dedov II, Shwstakova MV. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomosh-

- hi bol'nyh sahnym diabetom [Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients]. *Saranyi diabet [Diabetes mellitus]*. 2015; 18(1S): 1-171. (in Russian). doi: 10.14341/DB20151S1-112.
2. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res.* 2014; 80: 21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
3. Yakhno NN, ed. *Bol'. Rukovodstvo dlya vrachei i studentov [Pain. Guidelines for doctors and students]*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 304 p. (in Russian)
4. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000 Res.* 2016. (F1000 Faculty Rev): 738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1. eCollection 2016. Available at: <http://f1000research.com/articles/5-738/v1>. (Accessed 01 August 2016).
5. Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG, *Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlya vrachei [Neurological disorders in endocrine diseases. Guidelines for doctors]*. Moscow: MIA; 2009. 488 p. (in Russian).
6. Tavakoli M, Malik RA. Management of painful diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(17): 2969-2978. doi: 10.1517/14656560802498149.
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28(4): 956-962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
8. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33(10): 2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
9. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology.* 2011; 7(10): 573-583. doi: 10.1038/nrneuro.2011.137.
10. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(1): 52-57. doi: 10.1002/dmrr.817.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(6): 1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
12. Gur'eva IV, Levin OS. Diabeticheskaja polinejropatija [Diabetic polyneuropathy]. *Consilium Medicum [Consilium-Medicum]*. 2014; 4: 12-19. (in Russian)
13. Stokov IA, Stokov KI, Albekova ZhS. Vzgljad nevrologa i jendokrinologa na voprosy lechenija diabeticheskoy polinevropatii. Jeffektivnaja farmakoterapija [View of the neurologist and endocrinologist on questions of treatment of a diabetic polyneuropathy. Effective pharmacotherapy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2011; 4: 4-13. (in Russian)
14. Liang M, Wang J, Xie C, Yang Y, Tian JW, Xue Y et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria. *J. Diabetes.* 2014; 6(5): 417-426. doi: 10.1111/1753-0407.12134.
15. Levin OS. *Polinevropatii [Polyneuropathies]*. Moscow: MIA; 2011. 498 p. (in Russian)
16. Kaufman DL, Erlander MG, ClareSalzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin Investiga.* 1992; 89(1): 283-292. doi: 10.1172/JCI115573.
17. Boulton AJ, Gries FA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2002. p. 378-385.
18. Dyck PJ, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D., eds. Severity and staging

- of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 170-175.
19. Nesterova MV, Galkin VV. Patogenez, klassifikacija, klinika i lechenie diabeticheskoy polinejropatii [Pathogenesis, classification, clinic and treatment of diabetic polyneuropathy]. *Nevrologija, nejrropsihiatrija, psichosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatic medicine]. 2013; 5(2): 97-105. (in Russian) doi:10.14412/2074-2711-2013-2422.
 20. Biryukova EV, Yagubova TR. Primenenie vitaminov gruppy B v kompleksnom lechenii diabeticheskoy nejropatii [B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy]. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. 2015; 17(4): 68-72. (in Russian)
 21. Tran C, Philippe J, Ochsner F, Kuntzer T, Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy. *Swiss Med Wkly*. 2015; 145: w14131. doi: 10.4414/smw.2015.14131. Available at: <http://www.smw.ch/content/smw-2015-14131/> (Accessed 23 June 2016).
 22. Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson T et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med*. 2009; 122(10): S13-S21. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.006.
 23. Politova EA, Logachev MF, Zavadenko NN. Diabeticheskaja perifericheskaja polinejropatija (obzor literatury) [Diabetic peripheral polyneuropathy (literature review)]. *Detskaya bol'nitsa* [Children's hospital]. 2012; 49(3): 54-59. (in Russian).
 24. Akhmedzhanova LT. Po materialam XXII mezhdunarodnoj konferencii po diabeticheskoy polinevropatii «nejro-diab» (27-30 sentjabrja 2012 g., Dresden, Germanija) [The materials of the 22nd International meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group "Neuro-diab" (27-30 th September 2012, Dresden, Germany)]. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurological Journal]. 2012; 17(24): 48-51. (in Russian). doi: 10.18821/1560-9545-2012-17-5-48-51.
 25. Shtein RM, Callaghan BC. Corneal confocal microscopy as a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2013; 62(1): 25-26. doi: 10.2337/db12-1114.
 26. Dyck PJ, Dyck PJB. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK., eds. *Diabetic polyneuropathy*. 2-nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999. p. 255-278.
 27. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995; 45(6): 1115-1121. doi: 10.1212/wnl.45.6.1115.
 28. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44(11): 1973-1988. doi: 10.1007/s001250100001.
 29. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12(1): 17. doi: 10.1186/2251-6581-12-17. Available at: <http://www.jdmdonline.com/content/12/1/17>. (Accessed 23 June 2016).
 30. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary P A et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010; 33(5): 1090-1096. doi: 10.2337/dc09-1941.
 31. Oyenih AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 15. doi: 10.1155/2015/515042. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042>. (Accessed 23 June 2016).

32. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2006; 29(11): 2365-2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
33. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(96770): 1780-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60698-X.
34. Yoshikawa T. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications. *Antioxidants Redox Signaling*. 1999; 1(4): 469-480. doi: 10.1089/ars.1999.1.4-469.
35. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database*. Syst Rev. 2007; 4. CD004572. doi: 10.1002/14651858.cd004572.pub2. Available at: http://www.cochrane.org/CD004572/NEUROMUSC_aldose-reductase-inhibitors-for-the-treatment-of-diabetic-polyneuropathy. (Accessed 17 August 2016).
36. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284(17): 2215-2221. doi: 10.1001/jama.284.17.2215.
37. Hao CZ, Wu F, Lu L, Wang J, Guo Y, Liu AJ et al. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy: an updated meta-analysis of 10 high-quality randomized controlled studies. *PLoS ONE*. 2013; 8(10): e76113. doi: 10.1371/journal.pone.0076113. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076113>. (Accessed 17 August 2016).
38. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med*. 1999; 107(2): 17-26. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00009-1.
39. Callaghan BC, Feldman EL. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9): 674-675. doi: 10.7326/M14-2157.
40. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9): 639-649. doi: 10.7326/M14-0511.
41. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2004; 61(6): 914-918. doi: 10.1001/archneur.61.6.914.
42. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther*. 1995; 12(2): 111-120.
43. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2009; 72(17): 1473-1478. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf.
44. Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, Sharma S, Beniwal R, Kaswan K et al. Glyceryltrinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabet Res Clin Pract*. 2007; 77(2): 161-167. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.003.
45. Rowbotham MC, Rachel Duan W, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain.

- Pain*. 2009; 146(3): 245-252. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.013.
46. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Rev Pract Neurol*. 2013; 13(5): 292-307. doi: 10.1136/practneurol-2013-000536.
47. Powell MW, Carnegie DH, Burke TJ. Reversal of diabetic peripheral neuropathy with phototherapy (MIRE) decreases falls and the fear of falling and improves activities of daily living in seniors. *Age Ageing*. 2006; 35(1): 11-16. doi: 10.1093/ageing/afi215.
48. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1(10): 844-849. doi: 10.1002/acn3.125.
49. Markin SP. Porazheniya nervnoj sistemy u pacientov s saharnym diabetom [Disorders of nervous system at patients with diabetes mellitus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2012; 112(5): 77-80. (in Russian)

Белова А.Н. – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по неврологии Министерства Здравоохранения РФ по Нижегородской области, заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Кудыкин М.Н. – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и интервенционной радиологии ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г. Нижний Новгород.
E-mail: mady5@yandex.ru

Шейко Г.Е. – врач-невролог, младший научный сотрудник консультативно-реабилитационного отделения «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.831-053.9-084:612.766.1

**МНОГОЛЕТНЯЯ ЦИКЛИЧЕСКАЯ АЭРОБНАЯ ТРЕНИРОВКА
СОХРАНЯЕТ ЗДОРОВЬЕ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
(КРАТКИЙ ОБЗОР ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)**

А.С. Радченко¹, В.В. Давыдов², А.Н. Калиниченко³

Санкт-Петербургский гуманитарный университет профсоюзов Минобра РФ,
ул. Фучика, 15, 192238, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация (1)
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (2)
Санкт-Петербургский электротехнический университет (ЛЭТИ) им. В.И. Ульянова
(Ленина) Минобра РФ, ул. профессора Попова, 5,
197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация (3)

На основании анализа данных иностранной специальной литературы выявлено, что систематически выполняемая человеком (бывшим спортсменом) в течение большей части жизни циклическая мышечная аэробная работа оказывает благоприятное воздействие на головной мозг. Усовершенствование желудочко-артериального сопряжения улучшает перфузию головного мозга и создает ему функциональные преимущества в пожилом возрасте. При этом сдерживается угасание как серого, так и белого вещества, особенно в образованиях, связанных со зрительным контролем и пространственной ориентацией организма, двигательным контролем и состоянием памяти и, связанным с возрастом, ухудшением когнитивных функций по сравнению с лицами, ведущими малоподвижный образ жизни.

Ключевые слова: циклическая аэробная работа, артериальная жесткость, желудочко-артериальное сопряжение, здоровье головного мозга, церебральная гемодинамика, перфузия.

**LONG-TERM CYCLIC AEROBIC TRAINING PRESERVES THE BRAIN'S HEALTH
IN ELDERLY PERSONS (BRIEF REVIEW)**

A.S. Radchenko¹, B.B. Davydov², A.N. Kalinichenko³

St. Petersburg University of Humanities of the Ministry of Education and Science of Russian Federation, Fuchika str., 15, 192238, St. Petersburg, Russian Federation (1)
Ryazan State Medical University, named after academician I.P. Pavlov,
Vysocovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (2)
St. Petersburg Electrotechnical University (LETI), named after V.I. Ulyanov (Lenin)
of the Ministry of Education and Science of Russian Federation,
professor Popov str., 5, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation (3)

It was identified on the base of special periodical literature analyze that cyclic muscular work systematically performed during large part of the person's life (former athlete) provides mainly the favorable effect on the brain. Ventricular-arterial coupling improvement ameliorates brain perfusion, and creates function advantages to brain health in old age. At that, the gray and white matter fading hampered, especially in structures that associated with visual control and human body spatial orientation, motor control and memory state, and age-related attenuation of cognitive functions in comparison with sedentary persons of the same age.

Keywords: *cyclic aerobic work, arterial stiffness, ventricular-arterial coupling, brain health, cerebral hemodynamic, perfusion.*

Среди врачей спортивной медицины существует распространенное мнение, что большие физические нагрузки, которые характерны для спорта высших достижений, в конечном итоге вредно отражаются на состоянии здоровья спортсмена. При этом, оставляя вне рассуждений такие травматичные виды спорта, как бокс, различные формы единоборств, хоккей, футбол, регби, американский футбол и др., имеют в виду циклические виды спорта, связанные с развитием выносливости. К подобному мнению приводят результаты регулярных повторных обследований спортсменов многих видов спорта. В огромном количестве публикаций на эту тему выделяется основная причина различных отклонений в деятельности сердца, сформулированная еще в прошлом веке – неадекватность физических нагрузок функциональному состоянию организма спортсмена [1]. Рассмотрим эту проблему с другой стороны и попытаемся уточнить, какие выгоды для здоровья спортсмена могут дать длительные занятия циклическими физическими упражнениями аэробного характера.

Цель настоящего обзора зарубежной научной литературы – кратко осветить интенсивно изучаемую проблему адаптации системы кровообращения мозга к длительной мышечной работе, которая обеспечивается современными высокотехнологическими средствами, а также показать какие при этом происходят долговременные структурные и функциональные изменения в мозге человека.

Желудочко-артериальное сопряжение

Имеются многочисленные научные исследования, которые убедительно продемонстрировали прочные взаимоотношения между артериальной жесткостью и геометрией левого желудочка. Было установлено, что типичная адаптация сердца при перегрузке постнагрузкой, которая является следствием артериальной жесткости, увеличивает гипертрофию миокарда и еще больше увеличивает его жесткость [2, 3, 4]. Кроме того, известно, что проявление сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом связано с ростом не только желудочковой, но и артериальной жесткости [5, 6]. Выявлено также, что при длительных тренировках на выносливость с годами комплайнс миокарда сохраняется лучше у бывших спортсменов высокого класса (ВС) по сравнению с лицами, ведущими малоподвижный образ жизни [7], а регулярные циклические физические нагрузки предотвращают и/или снижают, связанную с возрастом, жесткость центральных артерий [8, 9, 10, 11].

Учитывая названные закономерности S. Shibata et al. [10, 12] показали, что тренировки на выносливость могут оказывать воздействие на дефектное пере строение сердечно-сосудистой жесткости посредством усовершенствования желудочко-артериального сопряжения. Отрицательная динамика механизма Франка-Старлинга, в основе которой лежат связанные с возрастом изменения жесткости миокарда и артериальных сосудов, может сдерживаться в результате регулярных

многолетних занятий циклическими видами спорта «на выносливость». Ухудшение названного механизма может замедляться также и на позднем этапе жизни при регулярных занятиях циклическими физическими упражнениями. Перечисленные закономерности были выявлены посредством оценки ритмического взаимодействия индексов, характеризующих (от сокращения к сокращению) преднагрузку и постнагрузку сердца. В названной работе сопоставлялись диастолическое давление в легочной артерии (ДДЛА), как входящая переменная, против систолического объема (СО), как выходящей переменной. Выборку показателей получали при непрерывной регистрации в течение нескольких минут. Передаточная функция сердца вычислялась посредством спектрального, фазового, когерентного анализа.

В названном подходе колебания ДДЛА от сокращения к сокращению сердца предопределяют изменения каждого последующего СО, который, в свою очередь, изменяется в зависимости от колебаний периферического сопротивления артериальных сосудов. Эти взаимоотношения выражаются временным (фазовым) опережением (отставанием) сигнала на выходе (СО) относительно сигнала на входе (ДДЛА) в частотном диапазоне дыхания (0,18-0,22 Гц), и определяются величиной коэффициента передачи, который отражает желудочко-артериальное сопряжение. На трех группах испытуемых, таким образом, было показано, что усиление передаточной функции между ДДЛА и СО оказалось наибольшим у молодых испытуемых, промежуточным – у пожилых лиц, бывших спортсменов, наименьшим – у пожилых физически малоактивных лиц [12].

Данный метод был разработан и надежно применялся для оценки регуляции насосной функции сердца J. Saul с коллегами [13, 14] и продолжает применяться многими исследователями в настоящее время [10, 12, 15, 16].

Кровообращение мозга

Известно, что сердечная барорефлекторная функция ослабляется с возрастом [17, 18]. Её ухудшение является неблагоприятным прогностическим индикатором для сердечно-сосудистых заболеваний и может приводить к ортостатической гипотензии, потере равновесия, обмороку, если динамическая церебральная авторегуляция (дЦА) не может компенсировать скачок колебаний артериального давления [19, 20, 21]. Термин «авторегуляция» церебрального кровотока был введен в 1959 году N.A. Lassen [22].

У здоровых молодых взрослых лиц, систолическое артериальное давление, генерированное левым желудочком, эффективно амортизируется (демпфируется) посредством функции эластичной емкости центральных артерий. Следовательно, связанные с физической нагрузкой уменьшения центральной артериальной жесткости могут снизить передачу чрезмерного пульсирующего давления. В соответствии с этими представлениями, ВС демонстрировали более высокую растяжимость каротидной артерии, которая положительно коррелировала с более высокой церебральной перфузией затылочно-теменной области головного мозга [23, 24].

Поскольку мозг чувствителен к изменениям давления крови в сосудах, из-за низкого сопротивления сосудистого русла, то опосредованный барорефлексом контроль давления крови, должен быть важен для поддержания стабильного церебрального кровотока (ЦК), возможно, работающего вместе с дЦА [25]. Регулярное аэробное физическое упражнение уменьшает жесткость баросенсорных артерий и тем самым восстанавливает чувствительность барорефлекса [26, 27].

Известно, что тяжелая мышечная работа при шестикратном увеличении кислородного запроса левого желудочка вызывает примерно 5-кратное возрастание коронарного кровотока [28]. Физические упражнения по мере увеличения нагрузки с 60% до 80% от VO_{2peak} также могут

увеличивать мозговое кровообращение на 40%, 60%, 90% (соответственно в общей сонной артерии, позвоночной артерии и наружной сонной артерии) относительно значений в покое. При этом, проходимость позвоночной и наружной сонной артерий увеличивается соответственно на 15% и 40% [24, 29, 30].

Основываясь на этих данных, V. Aengevaeren с коллегами [31] нашли, что происходит значительное улучшение проявления кардиального барорефлекса у пожилых лиц, бывших ВС, по сравнению с пожилыми лицами, ведущими малоподвижный образ жизни, при этом различий в дЦА не обнаруживается.

Подробно цитируя названных авторов [31], подчеркнем, что поддержание адекватной церебральной перфузии на протяжении повседневной физической активности требует точной регуляции артериального давления (АД) и ЦК [32]. Краткосрочная (в течение нескольких секунд и минут) регуляция АД и ЦК происходит преимущественно под контролем барорефлекса и дЦА [33]. Барорефлекторный контроль АД осуществляется модулированием ЧСС, сократимости сердца и ответом тонуса сосудов на изменения АД [34]. Динамика ЦА направляет способности церебрального сосудистого русла подстраивать свое сопротивление для поддержания адекватной перфузии головного мозга в ответ на транзитные изменения АД [18]. Таким образом, ЦА является внутренним свойством сосудистого русла головного мозга для поддержания адекватной перфузии нервной ткани независимо от изменений давления крови. Для оценки качества ЦА за последние более чем 30 лет было предложено немалое количество методов. Одним из наглядных методов оценки эффективности дЦА является упоминаемый выше анализ передаточной функции сердца. Данный метод представляет собой оценку динамических отношений между давлением крови (стимул или вход) и церебральным потоком крови (ответ или

выход). Для более подробного ознакомления с данной проблемой рекомендуем статьи [35, 36].

Участие монооксида азота

в регуляции просвета микрососудов

Объясняя механизм нейрососудистого сопряжения при регуляции просвета сосудов, как экстракраниальных, так и интракраниальных артерий вплоть до пияльных артериол, T. Tarumi и R. Zhan [24] выделяют главный фактор улучшения этого сопряжения – усовершенствование сосудистой эндотелиальной функции (СЭФ). Действительно, длительные аэробные физические упражнения улучшают СЭФ благодаря усиливающейся регуляции биодоступности окиси (монооксида) азота (NO) [26].

D. Duncker и R. Bache [28] также приводят данные ряда работ, в которых показано усиление способности реагирования зависимой от эндотелия вазодилатации в коронарных микрососудах за счет увеличения экспрессии NO-синтазы, которое происходит в результате длительной мышечной тренировки. Усовершенствование этого механизма, в котором участвуют NO и гемопротейны, хорошо описано для сосудов сердца и скелетных мышц [37, 38]. Показано, что NO регулирует тонус сосудов, как в покое, так и при функциональной их активации, относящиеся к упражнению улучшения эндотелиальной функции, а также к уменьшению риска развития атеросклероза, что также может облегчать церебральную перфузию [39]. Следует отметить, что в последние годы все больше внимания уделяется роли NO экзогенного происхождения в регуляции рабочей гиперемии у спортсменов и эффективности мышечной работы [40, 41, 42, 43].

Структурные и функциональные изменения в головном мозге

При длительных занятиях циклическими видами спорта на выносливость, сопровождающихся улучшением церебральной микроциркуляции, отмечены структурно-функциональные изменения в различных областях головного мозга.

Первый мета-анализ исследований, проведенных с 1966 г. по 2002 г., показал обратную линейную зависимость между интенсивностью физической активности и случаями инсульта и смертности, т.е. высокий уровень физической активности коррелирует с уменьшением риска ишемического и геморрагического инсультов [44]. Несколько раньше в исследованиях на большом числе бывших студентов Гарвардского Университета было показано, что имеется U-форма отношений между относительными рисками инсульта и оцененными еженедельными тратами энергии, рассчитанными по физической активности (ФА). Так, оказалось, что различные формы ФА уменьшают риск развития инсульта при расходовании энергии в 3000 ккал/нед, но далее (по мере роста общих энерготрат в неделю) этот риск снова увеличивался.

Отмечено, что ФА, соответствующая средней интенсивности физических нагрузок (бег не менее 20 км/нед или много-разовые подъемы по лестнице, превышающие 4,5 метаболических эквивалентов) не была связана с риском возникновения инсульта [45].

Современные методы исследований, позволяющие оценить структурные изменения в различных областях мозга по их графическому изображению, параллельно выявили следующие важные морфофункциональные их изменения. Так, используя магнитно-резонансную томографию, W. Freund et al. (цит.: по Takashi, Zhang, 2015) [27] измерили общий объем серого вещества (СВ) у бегунов ультра-марафонцев до и после наиболее длительного (из существующих в практике спорта) соревнования на выносливость. После преодоления дистанции 4487 км за 64 дня (без единого полного дня отдыха, выявлены значительные потери массы тела, а также уменьшение в среднем на 6% общего объема СВ. В то же время естественная возрастная (начиная с 20-30 лет) атрофия СВ головного мозга развивается в темпе 0,2% в год. В отличие от этого у бегунов-

марафонцев, по данным этих авторов, отмечается уменьшение СВ, соответствующее возрастной атрофии за 30 лет жизни. Последующее обследование, проведенное через 8 месяцев после марафонского соревнования, показало восстановление СВ до исходного уровня. Авторы подчеркивают, что подобные потери СВ мозга наблюдаются, когда длительная мышечная работа выполняется без адекватного восстановления.

Механизмы, лежащие в основе этих неблагоприятных влияний на мозг физических нагрузок предельной длительности, окончательно не выяснены. Авторы [27] предполагают, что подобные физические упражнения значительно увеличивают системные катаболические реакции, воспалительный ответ и риск сердечно-сосудистых повреждений, которые могут влиять на структуры и функции головного мозга. Мощное возрастание метаболического запроса тканей организма может привести к системным катаболическим процессам, которые, в свою очередь, могут поставить под угрозу структуры и функции мозга за счет подъема уровня стресс-гормонов (кортизол и др.), изменений электролитного баланса (гипонатриемия), развития воспаления, отека, гипоксии и оксидативного стресса. При нормальных физиологических условиях мозг добывается адекватного притока энергетических веществ поддержанием высокого метаболического запроса нейронных структур благодаря нейро-сосудистому сопряжению и относительно постоянной доставке к ним крови [24, 46]. Ассоциируя изложенные закономерности с проблемой сохранения здоровья головного мозга в пожилом возрасте, подчеркивается необходимость дальнейшего изучения взаимоотношения между интенсивностью и длительностью физических нагрузок и здоровьем мозга, потому что в настоящее время нет достоверно подтвержденного оптимального отношения доза-ответ тренировочного физического упражнения, которое может предотвратить или за-

медлить возрастные структурные повреждения мозга [24].

На основании полученных исследователями результатов следует, констатировать, что объем некоторых регионов головного мозга может увеличиваться в результате относительно короткого периода аэробных посильных физических нагрузок средней интенсивности. При использовании функциональной магнитной резонансной томографии (фМРТ) было установлено, что у пожилых лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, наблюдается больший объем гиппокампа и некоторых регионов фронтальных долей в результате прогулочной программы длительностью 6-12 месяцев, по сравнению с контрольной группой, которая выполняла стретчинг (специальные упражнения на растягивание мышц). Сюда также включаются передняя поясная кора, вторичная двигательная область, средняя фронтальная извилина [47, 48]. Кроме того, объем переднего тракта белого вещества (БВ), в особенности колено мозолистого тела, увеличено при многомесячной ходьбе, но не у лиц стретчинг-группы [24, 47].

При использовании фМРТ были получены изображения различных образований и трактов мозга, которые в значительно меньшей степени подвержены возрастным изменениям в группе ВС, по сравнению с лицами, ведущими малоподвижный образ жизни. К ним относятся: вторичная сенсомоторная кора, верхняя теменная доля, вторичная зрительная кора, нижняя затылочная извилина (включая ее как серое, так и белое вещество), а также и другие образования головного мозга [24, 49, 50].

По данным [24] установлено, что структуры мозга, которые в меньшей степени подвержены возрастным изменениям, обеспечивают у ВС значительно более высокий уровень когнитивных функций (в эпизодической памяти, управляющей вниманием и др.) по сравнению с лицами, ведущими малоподвижный образ жизни. Эти закономерности были подтверждены

параллельно проводимым психологическим тестированием.

Заключение

Систематически выполняемая человеком (бывшим спортсменом высокого класса) в течение большей части жизни циклическая мышечная аэробная работа приводит к следующим изменениям в организме.

Во-первых, она оказывает преимущественно благоприятное воздействие на головной мозг, замедляя, связанное с возрастом, ухудшение когнитивных функций.

Во-вторых, она дает преимущество головному мозгу, обеспечивая улучшение его состояния здоровья за счет усовершенствования насосной функции сердца.

В-третьих, она сдерживает, связанное с возрастом, угасание как серого, так и белого вещества головного мозга, особенно в образованиях, определяющих зрительную и пространственную ориентацию организма, контроль за его движениями и состоянием памяти.

Литература

1. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология: руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
2. Roman M.J., Ganau A., Saba P.S., Pini R., Pickering T.G., Devereux, R.B. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure // Hypertension. 2000. Vol. 36. P. 489-494.
3. Gates P.E., Tanaka H., Graves J., Seals D.R. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 2213-2220.
4. Kass, D.A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology // Hypertension. 2005. Vol. 46. P. 185-193.
5. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 490-497.
6. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascu-

- lar disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 139-146.
7. Arbab-Zadeh A., Dijk E., Prasad A. et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 1799-1805.
 8. Tanaka H., Dinunno F.A., Monahan K.D. et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 1270-1275.
 9. Seals D.R. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2003. Vol. 31. P. 68-72.
 10. Shibata S., Hastings J., Prasad A. et al. 'Dynamic' Starling mechanism: effects of ageing and physical fitness on ventricular-arterial coupling // *J. Physiol.* 2008. Vol. 586. P. 1951-1962.
 11. Tarumi T., Gonzales M.M., Fallow B. et al. Central artery stiffness, neuropsychological function, and cerebral perfusion in sedentary and endurance-trained middle-aged adults // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, № 12. P. 2400-2409.
 12. Shibata S., Zhang R., Hastings J. et al. Cascade model of ventricular-arterial coupling and arterial-cardiac baroreflex function for cardiovascular variability in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. H. 2142-2151.
 13. Saul J. P., Berger R.D., Chen M.H., Cohen R. J. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol. 256 (Heart Circ. Physiol. 25). H153-H161.
 14. Saul J.P., Berger R.D., Albrecht P. et al. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261 (Heart Circ. Physiol. 30). H1231-H1245.
 15. Радченко А.С., Борисенко Н.С., Калиниченко А.Н. и др. Взаимодействие пред- и постнагрузки сердца и RR интервалов при нормобарическом жестком гипоксическом воздействии у молодых здоровых лиц // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013. Т. 11, №3. С. 40-49.
 16. Ogoh S., Fisher J.P., Young C.N., Raven P.B., Fadel P.J. Transfer function characteristics of the neural and peripheral arterial baroreflex arcs at rest and during postexercise muscle ischemia in humans // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. Vol. 296. H. 1416-1424.
 17. Carey, B.J., Eames, P.J., Blake, M.J. et al. Dynamic cerebral autoregulation is unaffected by aging // *Stroke*. 2000. Vol. 31. P. 2895-2900.
 18. Burkhart C.S., Rossi A., Dell-Kuster S., Gamberini M., Mockli A., Siegemund M. et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation // *Br. J. Anaesth.* 2011. Vol. 107, №5. P. 742-748.
 19. Mattace-Raso F.U., van den Meiracker A.H., Bos W.J. et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1421-1426.
 20. Wieling W., Krediet C.T., van Dijk N. et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition // *Clin. Sci. (Lond)*. 2007. Vol. 112. P. 157-165.
 21. Zhang, R., Claassen, J.A., Shibata, S. et al. Arterial-cardiac baroreflex function: insights from repeated squat-stand maneuvers // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. Vol. 297. R116-R123.
 22. Lassen N.F. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man // *Physiol. Rev.* 1959. Vol. 39. P. 183-238.
 23. Tarumi T., Ayaz Khan M., Liu J. et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014. Vol. 34, № 6. P. 971-978.
 24. Tarumi T., Zhang R. The Role of Exercise-Induced Cardiovascular Adaptation in Brain Health // *Exercise & Sport Sciences Review*. 2015. Vol. 43, № 4. P. 181-189.

25. Tzeng Y.C., Lucas S.J., Atkinson G., Willie C.K., Ainslie P.N. Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans // J. Appl. Physiol. 2010. Vol. 108, № 5. P. 1162-1168.
26. Seals D.R., DeSouza C.A., Donato A.J., Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging // J. Appl. Physiol. 2008. Vol. 105, №4. P. 1323-1332.
27. Freund W., Faust S., Birklein F. et al. Substantial and reversible brain gray matter reduction but no acute brain lesions in ultramarathon runners: experience from the Trans Europe-Foot Race Project // BMC Med. 2012. Vol. 10. P. 170.
28. Duncker, D.J., Bache, R.J. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise // Physiol. Rev. 2008. Vol. 88. P. 1009-1086.
29. Hawley, J.A., Hargreaves, M., Joyner, M.J., Zierath, J.R. Integrative biology of exercise // Cell. 2014. Vol. 159, № 4. P. 738-749.
30. Sato K., Ogoh S., Hirasawa A., Oue A., Sadamoto T. The distribution of bloodflow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans // J. Physiol. 2011. Vol. 589(Pt 11). P. 2847-2856.
31. Aengevaeren V.L., Claassen J.A.H.R., Levine B.D., Zhang R. Cardiac baroreflex function and dynamic cerebral autoregulation in elderly Masters athletes // J. Applied Physiol. 2013. Vol. 114, №2. P. 195-202.
32. Panerai R.B., White R.P., Markus H.S., Evans D.H. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 2341-2346.
33. van Beek A.H., OldeRikkert M.G., Pasma J.W., Hopman M.T., Claassen J.A. Dynamic cerebral autoregulation in the old using a repeated sit-stand maneuver // Ultrasound Med. Biol. 2010. Vol. 36. P. 192-201.
34. Monahan K.D. Effect of aging on baroreflex function in humans // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 293. R3-12.
35. van Beek A., Claassen J., Rikkert M., Jansen R. Cerebral Autoregulation: An Overview of Current Concepts and Methodology with Special Focus on the Elderly // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2008. Vol. 28, №6. P. 1071-1085.
36. Claassen, J., van den Abeelen A., Simpson, D., Panerai, R. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016 January 18.
37. Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B., Kelm M., Rassaf T. Crosstalk between Nitrite, Myoglobin and Reactive Oxygen Species to Regulate Vasodilation under Hypoxia // PLoS One (Public Library of Science). 2014. Vol. 9, №8. eCollection 2014.
38. Hellsten Y., Nyberg M., Mortensen S.P. Contribution of intravascular *versus* interstitial purines and nitric oxide in the regulation of exercise hyperaemia in humans // J. Physiol. 2012. Vol. 590. P. 5015-5023.
39. Casserly, I., Topol, E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins // Lancet. 2004. Vol. 363(9415). P. 1139-1146.
40. Muggeridge D.J., Howe C.C.F., Spendiff O. et al. A Single Dose of Beetroot Juice Enhances Cycling Performance in Simulated Altitude // Med. Sci. Sports Excer. 2014. Vol. 46, №1. P. 143-150.
41. Bailey S.J., Fulford J., Vanhatalo A. et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans // J. Appl. Physiol. 2010. Vol. 109, №1. P. 135-148.
42. Bailey, J.C., Feelisch, M., Horowitz, J.D. et al. Pharmacology and therapeutic role of inorganic nitrite and nitrate in vasodilatation // Pharmacol. Therapeutics. 2014. Vol. 144, № 3. P. 303-320.
43. Larsen F.J., Schiffer T.A., Borniquel S. et al. Dietary Inorganic Nitrate Improves Mitochondrial Efficiency in Humans // Cell Metabolism. 2011. Vol. 13. P. 149-159.

44. Lee C.D., Folsom A.R., Blair, S.N. Physical activity and stroke risk // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2475-2481.
45. Lee I.M., Paffenbarger R.S. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study // *Stroke*. 1998. Vol. 29, № 10. P. 2049-2054.
46. Ayus J.C., Varon J., Arieff A.I. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132, № 9. P. 711-714.
47. Colcombe, S.J., Erickson, K.L., Scalf, P.E. et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61, №11. P. 1166-1170.
48. Erickson, K.L., Voss, M.W., Prakash, R.S. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108, № 7. P. 3017-3022.
49. Tseng B.Y., Uh J., Rossetti H.C. et al. Masters athletes exhibit larger regional brain volume and better cognitive performance than sedentary older adults // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013. Vol. 38, № 5. P. 1169-1176.
50. Voss M.W., Heo S., Prakash R.S. et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention // *Hum. Brain Mapp.* 2013. Vol. 34, №11. P. 2972-2985.
4. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension*. 2005; 46: 185-193.
5. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003; 107: 490-497.
6. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107: 139-146.
7. Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*. 2004; 110: 1799-1805.
8. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102: 1270-1275.
9. Seals DR. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2003; 31: 68-72.
10. Shibata S, Zhang R, Hastings J et al. Cascade model of ventricular-arterial coupling and arterial-cardiac baroreflex function for cardiovascular variability in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H2142-2151.
11. Tarumi T, Gonzales MM, Fallow B et al. Central artery stiffness, neuropsychological function, and cerebral perfusion in sedentary and endurance-trained middle-aged adults. *J. Hypertens.* 2013; 31 (12): 2400-2409.
12. Shibata S, Hastings J, Prasad A et al. 'Dynamic' Starling mechanism: effects of ageing and physical fitness on ventricular-arterial coupling. *J. Physiol.* 2008; 586: 1951-1962.
13. Saul J P, Berger RD, Chen MH, Cohen R J. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am. J. Physiol.* 1989; 256 (Heart Circ. Physiol. 25): H153-161.
14. Saul JP, Berger RD, Albrecht P et al. Transfer function analysis of the circula-

References

1. Dembo AG, Zemcovskij JeV. *Sportivnaja kardiologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Sports cardiology: governance for doctors]. Leningrad: Medicine; 1989. 464 p.
2. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension*. 2000; 36: 489-494.
3. Gates PE, Tanaka H, Graves J, Seals DR. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 2213-2220.

- tion: unique insights into cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol.* 1991; 261 (Heart Circ. Physiol. 30): H1231-1245.
15. Radchenko AS, Borisenko NS, Kalinichenko AN i dr. Vzaimodejstvie pred- i postnagruzki serdca i RR intervalov pri normobaricheskom zhestkom gipoksi- cheskom vozdeystvii u molodyh zdorovykh lic [The interaction of pre- and afterload and cardiac RR intervals during hard normobaric hypoxic exposure in young healthy individuals]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii* [Reports of clinical pharmacology and drug therapy]. 2013;11(3): 40-49.
16. Ogoh S, Fisher JP, Young CN, Raven PB, Fadel PJ. Transfer function characteristics of the neural and peripheral arterial baroreflex arcs at rest and during post-exercise muscle ischemia in humans. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009; 296: H.1416-1424.
17. Carey BJ, Eames PJ, Blake MJ et al. Dynamic cerebral autoregulation is unaffected by aging. *Stroke.* 2000; 31: 2895-2900.
18. Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, Gamberini M, Mockli A, Siegemund M et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107 (5): 742-748.
19. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ et al. Arterial stiffness, cardiovascular baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1421-1426.
20. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin. Sci. (Lond).* 2007; 112: 157-165.
21. Zhang R, Claassen JA, Shibata S et al. Arterial-cardiac baroreflex function: insights from repeated squat-stand maneuvers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297: R116-123.
22. Lassen NF. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* 1959; 39: 183-238.
23. Tarumi T, Ayaz Khan M, Liu J et al. Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (6): 971-978.
24. Tarumi T, Zhang R. The Role of Exercise-Induced Cardiovascular Adaptation in Brain Health. *Exercise & Sport Sciences Review.* 2015; 43 (4): 181-189.
25. Tzeng YC, Lucas SJ, Atkinson G, Willie CK, Ainslie PN. Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108 (5): 1162-1168.
26. Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105 (4): 1323-1332.
27. Freund W, Faust S, Birklein F et al. Substantial and reversible brain gray matter reduction but no acute brain lesions in ultramarathon runners: experience from the TransEurope-FootRace Project. *BMC Med.* 2012; 10: 170.
28. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 1009-1086.
29. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell.* 2014; 159 (4): 738-749.
30. Sato K, Ogoh S, Hirasawa A, Oue A, Sadamoto T. The distribution of blood-flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *J. Physiol.* 2011; 589(11): 2847-2856.
31. Aengevaeren VL, Claassen JA, Levine BD, Zhang R. Cardiac baroreflex function and dynamic cerebral autoregulation in elderly Masters athletes. *J. Applied Physiol.* 2013; 114 (2): 195-202.
32. Panerai RB, White RP, Markus HS, Evans DH. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke.* 1998; 29: 2341-2346.
33. van Beek AH, Olde Rikkert MG, Pasman JW, Hopman MT, Claassen JA. Dynamic cerebral autoregulation in the old using a

- repeated sit-stand maneuver. *Ultrasound Med. Biol.* 2010; 36: 192-201.
34. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293: R3-12.
 35. van Beek A, Claassen J, Rikkert M, Jansen R. Cerebral Autoregulation: An Overview of Current Concepts and Methodology with Special Focus on the Elderly. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008; 28 (6): 1071-1085.
 36. Claassen J, van den Abeelen A, Simpson D, Panerai R. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016 January 18.
 37. Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Crosstalk between Nitrite, Myoglobin and Reactive Oxygen Species to Regulate Vasodilation under Hypoxia. *PLoS One* (Public Library of Science). 2014;9 (8). eCollection 2014.
 38. Hellsten Y, Nyberg M, Mortensen SP. Contribution of intravascular versus interstitial purines and nitric oxide in the regulation of exercise hyperaemia in humans. *J. Physiol.* 2012; 590: 5015-5023.
 39. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004; 363(9415): 1139-1146.
 40. Muggerridge DJ, Howe CCF, Spendiff O et al. A Single Dose of Beetroot Juice Enhances Cycling Performance in Simulated Altitude. *Med. Sci. Sports Excer.* 2014; 46 (1): 143-150.
 41. Bailey SJ, Fulford J, Vanhatalo A et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 2010; 109 (1): 135-148.
 42. Bailey JC, Feelisch M, Horowitz JD et al. Pharmacology and therapeutic role of inorganic nitrite and nitrate in vasodilation. *Pharmacol. Therapeutics.* 2014; 144 (3): 303-320.
 43. Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S et al. Dietary Inorganic Nitrate Improves Mitochondrial Efficiency in Humans. *Cell Metabolism.* 2011; 13: 149-159.
 44. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2003; 34: 2475-2481.
 45. Lee IM, Paffenbarger RS. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke.* 1998; 29 (10): 2049-2054.
 46. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (9): 711-714.
 47. Colcombe SJ, Erickson KL, Scalf PE et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006; 61(11): 1166-1170.
 48. Erickson KL, Voss MW, Prakash RS et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (7): 3017-3022.
 49. Tseng BY, Uh J, Rossetti HC et al. Masters athletes exhibit larger regional brain volume and better cognitive performance than sedentary older adults. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 38, № 5. P. 1169-1176.
 50. Voss MW, Heo S, Prakash RS et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum. Brain Mapp.* 2013; 34 (11): 2972-2985.

Радченко А.С. – д.б.н., профессор кафедры физического воспитания Санкт-Петербургского гуманитарного университета профсоюзов, г. Санкт-Петербург.

E-mail: radtcha@mail.ru

Давыдов В.В. – д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: davydov.vik@yandex.ru

Калининченко А.Н. – д.т.н., профессор кафедры биотехнических систем ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», г. Санкт-Петербург.

E-mail: ank-bs@yandex.ru

ОБЗОРЫ

© Бен Салха М., Репина Н.Б., 2016

УДК- 618-007.17 + 616-07 + 616-08

**КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

М. Бен Салха, Н.Б. Репина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

В статье описаны актуальность, критерии диагностики и морфологические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – это генетически гетерогенная группа аномалий, которая может служить основой формирования различных хронических заболеваний. Диспластические изменения соединительной ткани различных органов и систем диагностируются тогда, когда у пациента выявляется набор признаков, которые не укладываются ни в одно из дифференцированных заболеваний. Научный интерес обусловлен колебаниями частоты нДСТ от 20% до 80% и разнообразными висцеральными проявлениями. При использовании жестких критериев (шесть и более внешних фенотипов) клиническая значимость выявленных аномалий возрастает.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностика.

**CLINICAL DIAGNOSTICS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE
TISSUE DYSPLASIA**

M. Ben Salha, N.B. Repina

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Vysokovolttnaya str., 9,
390026, Ryazan, Russian Federation

The article describes the prevalence, diagnosis and treatment undifferentiated connective tissue dysplasia (NDCTD). NDCTD: it is genetically heterogeneous group, which serves as the basis for the formation of various chronic diseases may cause dysplastic changes in the connective tissue of various organs and systems, but they are based on no clear genetic defect with a certain type of inheritance, are diagnosed when the patient has a set of features does not fit into any of differentiated diseases. Experience shows that such pathology is widespread. The incidence of NDCTD, according to some sources, among young adults up to 80%. If rigid criteria (six or more external fen) NDCTD detection rate is reduced to 20-25%, and the clinical significance of the identified anomalies increases.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, diagnostics.

Уникальность структуры и функций соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных генными дефектами, имеющими определенный тип наследования, либо вследствие мутагенных влияний неблагоприятных факторов внешней среды в фетальном периоде (неблагоприятная экологическая обстановка, несбалансированное питание, стрессы и др.) [1].

В акушерстве и гинекологии проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) является актуальной по причине значительной частоты встречаемости данной патологии в популяции взрослого населения в целом, и в частности, среди женщин репродуктивного возраста (7-8%) [2].

В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессирующим течением.

Дисплазией соединительной ткани (ДСТ) называют генетически детерминированное нарушение ее развития, характеризующееся дефектами ее основного вещества и волокон. Основных причин ДСТ выделяют изменения темпов синтеза и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, нарушение структуры коллагеновых и эластиновых волокон вследствие их недостаточной поперечной сшивки. Это свидетельствует о том, что при ДСТ дефекты соединительной ткани в своих проявлениях весьма разнообразны.

В основе указанных морфологических нарушений лежат наследственные либо врожденные мутации генов, непосредственно кодирующих соединитель-

нотканые структуры, ферменты и их кофакторы, а также неблагоприятные факторы внешней среды. В последние годы особое внимание привлечено к патогенетической значимости дисэлементоза, в частности гипомagneмией. Иными словами, ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, т.к. она может проявляться на генном уровне, на уровне дисбаланса ферментативного и белкового обмена, а также на уровне нарушения гомеостаза отдельных макро- и микроэлементов.

Все ДСТ делятся на дифференцированные и недифференцированные (нДСТ) [3, 4, 5, 6]. Однако часть авторов (X Всероссийский конгресс кардиологов, 2009) выделяют наследственные нарушения соединительной ткани и признают целесообразность диагностики отдельных диспластических синдромов и фенотипов [7, 8].

К первой группе относят редко встречающиеся дифференцированные дисплазии с известным генным дефектом определенного типа наследования и с четкой клинической картиной (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез и др.). Эти заболевания относятся к наследственным болезням коллагена -коллагенопатиям [9].

Вторую группу составляют недифференцированные ДСТ (нДСТ), наиболее часто встречающиеся в гинекологической практике. В отличие от дифференцированных дисплазий нДСТ – это генетически гетерогенная патология, обусловленная изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод внутриутробно. В подавляющем большинстве случаев генный дефект при нДСТ остается неустановленным [10, 11].

В отличие от синдромных форм проявления нДСТ не столь манифестны и нередко остаются без должного внимания [12]. Вместе с тем универсальность соединительнотканного дефекта при нДСТ предполагает разнообразие висцеральных изменений, причем часть из них может иметь серьезные клинические последствия [13, 14].

В акушерской практике проблема нДСТ весьма актуальна, так как распространенность данного синдрома среди женщин репродуктивного возраста может достигать 80% [15, 16]. По данным ряда авторов, нДСТ оказывает отрицательное влияние на течение беременности, родов, перинатальную заболеваемость и смертность, однако наибольший интерес представляет определение возможности прогнозирования гестационных осложнений у пациенток с нДСТ [17, 18].

В России в 2008 г. создан Экспертный совет для разработки критериев диагностики нДСТ, составлены российские рекомендации «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани» [3, 5, 7, 8]. Дифференцированные ДСТ включают в себя заболевания соединительной ткани, имеющие определенный тип наследования и четкую симптоматику. Недифференцированные ДСТ включают в себя множество вариантов аномалий СТ без четко очерченной симптоматики [19]. В литературе встречаются различные синонимы нДСТ – «мезенхимальная дисплазия», «дисфункция соединительной ткани», «слабость соединительной ткани», «синдром соединительнотканной дисплазии», «неклассифицированные формы соединительнотканной дисплазии» [4].

Показано, что основной причиной развития нДСТ является нарушение синтеза волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, которому предшествуют изменения на уровне генома человека, нарушения обмена белков и ферментов, а также макро- и микроэлементов [6, 11, 20]. Данные факторы приводят к синтезу измененного коллагена и эластина в клетках, к их повышенной деградации, нарушению строения эластиновых и коллагеновых волокон и перестройки соединительной ткани [21].

Все вышеотмеченное обуславливает интерес к изучению полиморфизмов генов, кодирующих организацию и синтез коллагена, ответственных за образование структур матрикса, а также белков, участвующих в процессах фибрилlogenеза [22, 23].

Основной характеристикой этих дисплазий является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины. нДСТ – это не нозологическая единица, и места ей в МКБ-10 пока не нашлось.

Разработана классификация внешних и внутренних признаков (фенов) нДСТ [5]. Внешние признаки подразделяются на костно-скелетные, кожные, суставные и малые аномалии развития. К внутренним признакам относятся диспластические изменения со стороны нервной системы [24], зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, брюшной полости.

Предпринимается попытка оценить значимость выявляемых признаков в баллах или разделить признаки по значимости на большие и малые, главные и второстепенные и определить критерии степени тяжести нДСТ (рис. 1).

Проблема ДСТ вызывает в последнее время большой интерес врачей-практиков в связи с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией. Частота выявления синдрома ДСТ достаточно велика от 26 до 80 % в зависимости от группы исследования.

Т.И. Кадурина (2009) в рамках нДСТ выделяет MASS- фенотип, марфаноидный и элерсopodobный фенотипы. Выделение синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, позволяет рассматривать ассоциированную хроническую патологию и ДСТ как единый этиопатогенетический процесс.

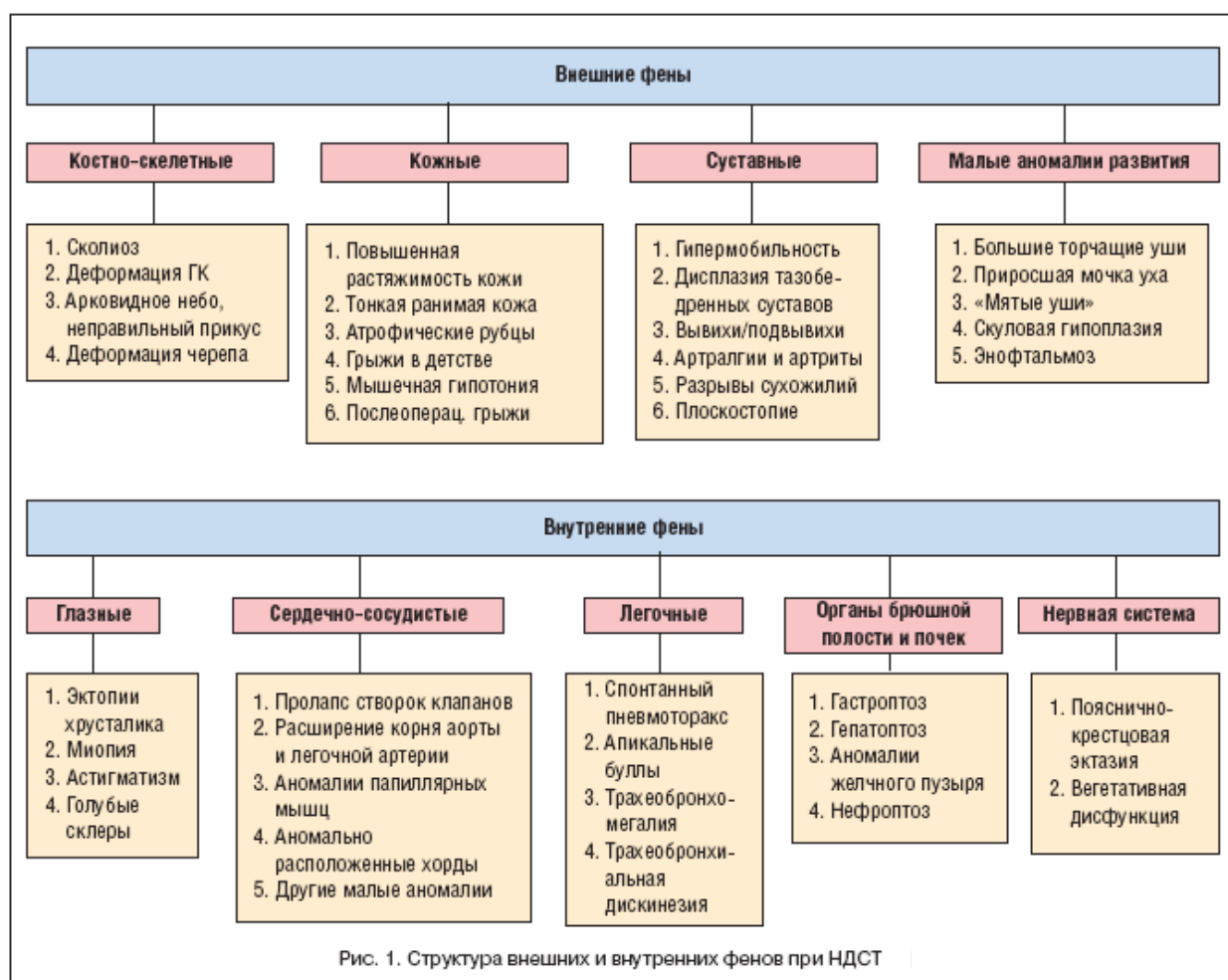


Рис. 1. Структура внешних и внутренних фенов при нДСТ [25, 26]

Шкала Т.Е. Кадуриной [27]

ПРИЗНАКИ	БАЛЛЫ	ПРИЗНАКИ	БАЛЛЫ
Астигматизм	1	Отслойка сетчатки	6
Варикозное расширение вен матки	3	Плоскостопие	3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3	Пропалс митрального клапана	1-6
Варикозное расширение сосудов малого таза	3	Сколиоз	3-6
Гиперэластичная кожа	3	Тонкие волосы	2
Дискинезия желчевыводящих путей	2	Хронический гастродуоденит	3
Кариес зубов	2	Хронический эзофагит, колит	3
Келоидные рубцы	2	Ювенильный остеохондроз	3
Ломкие волосы	2	Эктопия шейки матки	1
Ломкие ногти	2	Две и более неразвивающиеся беременности	2
Миопия разной степени тяжести	2-6	Преждевременные роды в анамнезе	1
Мягкие ногти	2	Угроза прерывания беременности в анамнезе	1
Мягкие уши	2	Токсикоз в данную беременность	1
Нарушение прикуса	2	Угроза прерывания в I триместре данной беременности	1

Под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ) понимают нозологически самостоятельный синдром мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов. В основном данный синдром диагностируется на этапе физикального обследования при комплексной оценке фенотипических маркеров. Строгих общепринятых морфологических и генетических критериев данного синдрома нет. Критическое число внешних фенотипических признаков, позволяющее диагностировать наличие нДСТ, по мнению разных авторов, при наличии у пациентки от 3 до 6 баллов делают заключение о легкой степени тяжести нДСТ; при наличии 7-11 баллов – о средней степени тяжести нДСТ; при наличии более 11 баллов – о тяжелой степени тяжести нДСТ [28].

Генетическими маркерами, ассоциированными с развитием осложнений у пациенток с высокой и умеренной степенью выраженности нДСТ, являются следующие генотипы: С/С гена IL6: 174 С>G, G/C гена VEGFA: -634 G>C, 6A/6A гена MMP3: 1171 5A>6A, A/A MMP9: 855 A>G. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов у пациенток с нДСТ позволили уточнить некоторые звенья патогенеза данной патологии. Применение современных методов статистического анализа позволило разработать высокоспецифичные модели прогнозирования риска развития гинекологических, акушерских и неонатальных осложнений. Использование полученных моделей в клинической практике позволит повысить эффективность предсказания осложнений и улучшить их исходы [29].

Принципы лечения недифференцированной дисплазии соединительной ткани:

I. Режим дня. Ночной сон должен составлять не менее 8-9 часов. С утра желательно принимать контрастный душ, при этом совсем не обязательно обливаться

холодной водой, достаточно облить ноги прохладной водой. Необходимо ежедневно делать утреннюю гимнастику. Любая физическая активность должна чередоваться с отдыхом.

II. Занятия спортом. Если нет каких-то ограничений к занятиям спортом, то любой «диспластик» всю жизнь должен заниматься спортом, но ни в коем случае ни профессиональным. Систематические физические нагрузки повышают адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

III. Лечебный массаж улучшает трофику мышц туловища. Массированию подлежит преимущественно область позвоночника и шейно-воротниковая зона (сегментарный массаж). При болях в суставах или ногах – показан массаж конечностей.

IV. Ортопедическая коррекция: ношение супинаторов, ортезы на коленные и голеностопные суставы, сон на ортопедическом матрасе и ортопедической подушке.

V. Психотерапии принадлежит важная роль в программе немедикаментозной реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лабильность нервных процессов, присущие пациентам с патологией соединительной ткани чувство тревоги и склонность к аффективным состояниям требуют обязательной психологической коррекции.

VI. Профессиональная ориентация. При решении вопроса о профессиональной ориентации пациентов с дисплазией соединительной ткани необходимо помнить, что им нельзя работать по специальностям, связанным с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами и воздействием рентгеновских лучей.

VII. Диетотерапия. Рекомендуются пища богатая белком (мясо, рыба, кальмары, фасоль, соя, орехи), аминокислотами, индивидуально подобранными биодобавками, содержащими незаменимые аминокислоты, особенно лизин, аргинин, метионин, лейцин, изолейцин и валин. Продукты питания должны содержать боль-

шое количество микроэлементов, витаминов, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов. Показаны продукты, содержащие витамин С (свежий шиповник, черная смородина, брюссельская капуста, цитрусовые и др.), витамин Е (облепиха, шпинат, петрушка, лук порей, рябина черноплодная, персики и др.), необходимые для осуществления нормального синтеза коллагена и обладающие антиоксидантной активностью. Дополнительно назначают продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, вана-

дий, кремний, бор), являющимися кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, и необходимыми для нормальной минерализации костной системы.

VIII. Медикаментозная терапия. Патогенетическая медикаментозная терапия, должна носить заместительный характер и проводиться по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозоаминогликанов, стабилизация минерального обмена, коррекция уровня свободных аминокислот крови, улучшение биоэнергетического состояния организма [28].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Осипенко И.П. Биохимические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. №1. С. 38-44.
2. Zemcovskij E.V., Malev E.G. Small anomalies of heart and Dysplastic phenotypes. St. Petersburg: Publishing House "IVESEP", 2012. 160 p.
3. Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В., Баранов В.С., Калядин С.Б., Никифорова И.Д. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. 2009. Т.87, № 1. С. 135-138.
4. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии: руководство для врачей. Донецк: ИД «Заславский», 2009. 361 с.
5. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз! // Врачебные ведомости. 2010. № 3(53). С. 76-80.
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2009. 714 с.
7. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. 2010. №5(26). С. 131-133.
8. Российские национальные рекомендации. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. М., 2009. 66 с.
9. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 74-79.
10. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis // Isr. Med. Assoc. J. 2014. Vol. 16, № 11. P. 725-726.
11. Tani C., Carli L., Vagnani S., Talarico R., Baldini C., Mosca M. et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48-49. P. 46-49.
12. Михеев А.В., Трушин С.Н., Баскевич М.А. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани при первичном спонтанном пневмотораксе // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. № 4. С. 113-116.

13. Mosca M., Tani C., Carli L., Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 26. P. 73-77.
14. Castori M., Morlino S., Ghibellini G., Celletti C., Camerota F., Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015. Vol. 169, № 1. P. 84-96.
15. Mosca M., Tani C., Vagnani S., Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases // *J. Autoimmun.* 2014. Vol. 48-49. P. 50-52.
16. Sengle G., Tsutsui K., Keene D.R., Tufa S.F., Carlson E.J., Charbonneau N.L. et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1 // *PLoS Genet.* 2012. Vol. 8, №1. P. e1002425.
17. Jensen S.A., Aspinall G., Handford P.A. C-terminal propeptide is required for fibrillin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43 // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2014. Vol. 111, №28. P. 10155-10160.
18. Deng Y., Wei S., Hu S., Chen J., Tan Z., Yang Y. Ehlers-Danlos syndrome type IV is associated with a novel G984R COL3A1 mutation // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 12, №1. P. 1119-1124.
19. Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф., Якубенко Е.Д., Эрлихман К.М. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // *Современная педиатрия.* 2009. № 5(26). С. 44-48.
20. Sung Y.K., Chung L. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheum // Dis. Clin. North. Am.* 2015. Vol. 41, №2. P. 295-313.
21. Arroyo-Avila M., Vila L.M. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease // *J. Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 21, № 1. P. 42-45.
22. Trudel M., Koussa M., Pontana F., Deruelle P., Debarge V., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Aortic dissection in pregnancy // *GynecolObstetFertil.* 2015. Vol. 43, №5. P. 383-388.
23. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // *Дисплазия соединительной ткани.* 2008. №1. С. 23-32.
24. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // *Лечащий врач.* 2008. № 2. С. 2-7.
25. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков // *РМЖ.* 2012. №24. С. 12-15.
26. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // *Дисплазия соединительной ткани.* 2008. №1. С. 5-9.
27. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений // *Акушерство и гинекология.* 2014. №7. С. 7-9.
28. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Электрон. дан. Режим доступа: Doctorspb. 2010. Available at: http://www.doctorspb.ru/articles.php?article_id=1591 (accessed 27 August 2010).
29. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Балужкина А.А., Сухих Г.Т. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани // *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2015. №2. С. 47-52.

References

1. Osipenko IP. Biohimicheskie markery nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u pacientov s idiopatičeskim prolapsom mitral'nogo klapana [Biochemical markers of undifferen-

- tiated connective tissue dysplasia in patients with idiopathic mitral valve prolapse]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2013; 1: 38-44. (in Russian)
2. Zemcovskij EV, Malev EG. Small anomalies of heart and Dysplastic phenotypes. St. Petersburg: Publishing House "IVESEP"; 2012. 160 p. (in Russian)
3. Arsent'ev VG, Arzumanova TI, Aseev MV, Baranov VS, Kaljadin SB, Nikiforova ID i dr. Poliorgannye narushenija pri displazijah soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children and adolescents]. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2009; 87 (1):135-138. (in Russian)
4. Evtushenko SK, Lisovskij EV, Evtushenko OS. *Displazija soedinitel'noj tkani v nevrologii i pediatrii. Rukovodstvo dlja vrachej* [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics. Guidelines for doctors]. Doneck: ID «Zaslavskij»; 2009. 361 p. (in Russian)
5. Zemcovskij JeV. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Bez prava na diagnoz! [Undifferentiated connective tissue dysplasia. Without the right to a diagnosis!]. *Vrachebnye vedomosti* [Doctors' statements]. 2010; 53(3): 76-80. (in Russian)
6. Kadurina TI, Gorbunova VN. *Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej* [Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors]. Sankt Peterburg: ELBI; 2009. 714 p. (in Russian)
7. Nesterenko ZV. Klassifikacionnye koncepcii displazii soedinitel'noj tkani [Classification of the concept of connective tissue dysplasia]. *Zdorov'e rebenka* [Child Health]. 2010; 5 (26): 131-133. (in Russian)
8. *Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Nasledstvennye narushenija struktury i funkcionirovanija soedinitel'noj tkani* [Russian national guidelines. Hereditary disorders structure and function of connective tissue]. Moscow; 2009. 66p. [in Russian]
9. Smol'nova TJu, Adamjan LV. Dinamika fenotipicheskikh priznakov sindroma displazii soedinitel'noj tkani v razlichnye vozrastnye periody. Aktual'nost' problemy v akusherstve i ginekologii [Dynamics of phenotypic traits connective tissue dysplasia syndrome in different age periods. The urgency of the problem in obstetrics and gynecology]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and Gynecology]. 2013; 4: 74-79. (in Russian)
10. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16 (11): 725-726.
11. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J. Autoimmun.* 2014; 48-49: 46-49.
12. Miheev AV., Trushin SN., Baskevich MA. Fenotipicheskie markery displazii soedinitel'noj tkani pri pervichnom spontannom pnevmotorakse [The phenotypic markers of connective tissue dysplasia in primary spontaneous pneumothorax]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2013; 4: 113-116. (in Russian)
13. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012; 26: 73-77.
14. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015; 169(1): 84-96.
15. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J. Autoimmun.* 2014; 48-49: 50-52.
16. Sengle G, Tsutsui K, Keene DR, Tufa SF, Carlson EJ, Charbonneau NL et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1. *PLoS Genet.* 2012; 8: e1002425.
17. Jensen SA, Aspinall G, Handford PA. C-terminal propeptide is required for fibril-

- lin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2014; 111 (28): 10155-10160.
18. Deng Y, Wei S, Hu S, Chen J, Tan Z, Yang Y. Ehlers-Danlos syndrome type IV is associated with a novel G984R COL3A1 mutation. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (1): 1119-1124.
19. Churilina AV, Moskaljuk ON, Chalaja LF, Jakubenko ED, Jerlihman KM. Rol' magnija v formirovaniidislaziisoedinitel'nojtkani (obzorliteratury) [The role of magnesium in the formation of connective tissue dysplasia [review]]. *Sovremennajapediatrija [Contemporary Pediatrics]*. 2009; 26 (5): 44-48. (in Russian)
20. Sung YK, Chung L. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2015; 41 (2): 295-313.
21. Arroyo-Avila M, Vila LM. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.* 2015; 1 (21): 42-45.
22. Trudel M, Koussa M, Pontana F, Deruelle P, Debarge V, Ducloy-Bouthors AS et al. Aortic dissection in pregnancy. *GynecolObstetFertil.* 2015; 43 (5): 388.
23. Gromova OA. Molekuljarnye mehanizmy vozdejstvija magnija na displaziju soedinitel'noj tkani [Molecular mechanisms of magnesium influence on connective tissue dysplasia]. *Displazija soedinitel'noj tkani [Dysplasia connective tissue]*. 2008; 1: 23-32. (in Russian)
24. Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP, Druk IV, Morozov SL. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment]. *Lechashhij vrach [Therapist]*. 2008; 2: 2-7. (in Russian)
25. Tvorogova TM, Vorob'eva AS. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani s pozicii dizjelementoza u detej i podrostkov [Undifferentiated connective tissue dysplasia with dizelementoza position in children and adolescents]. *RMZh [RMJ]*. 2012; 24: 12-15. (in Russian)
26. Zemcovskij JeV. Nedifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani. Sostojanie i perspektivy razvitija predstavlenij o nasledstvennyh rasstrojstvah soedinitel'noj tkani [Undifferentiated connective tissue dysplasia. Status and prospects of the development of ideas about hereditary disorders of connective tissue dysplasia]. *Displazijasoedinitel'nojtkani [Dysplasia connect. Tissue]*. 2008; 1: 5-9.(in Russian)
27. Kan NE, Amiraslanov JeJu, Tjutjunnik VL. Ball'naja shkala nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani v prognozirovanii akusherskih oslozhnenij [Scale undifferentiated connective tissue dysplasia in predicting obstetric complications]. *Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]*. 2014; 7: 7-9. (in Russian)
28. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Jelektron. dan. Rezhimdostupa]: *Doctors pb.* 2010. URL: http://www.doctorspb.ru/articles.php?article_id=1591 (accessed 27 August 2010).
29. Kan NE, Tjutjunnik VL, AmiraslanovJeJu, Balushkina AA, Suhij GT. Akusherskie oslozhnenija i nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani [Obstetric complications and undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija [Clinical and Experimental Surgery]*. 2015; 2: 2308-1198. (in Russian)

Репина Н.Б. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: nrepina62@gmail.com

Бен Салха М. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: mr.bensalha@hotmail.fr

ЮБИЛЕЙ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 016:61 (092)+616.9-036.2



**ШУРА-БУРА БОРИС ЛУКИЧ:
К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**

В.А. Кирюшин, Н.А. Козеевская, В.Н. Сметанин

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, ул. Высоковольтная, 9,
390026, г. Рязань, Российская Федерация

В статье приведены основные вехи жизненного пути, научной и педагогической деятельности известного ученого, эпидемиолога, заведующего кафедрой эпидемиологии Рязанского медицинского института имени И.П. Павлова, полковника медицинской службы в отставке Бориса Лукича Шура-Бура.

Ключевые слова: *Б.Л. Шура-Бура, биография, эпидемиология, научные труды.*

SHURA-BURA BORIS LUKICH: BY THE 110-ANNIVERSARY

V.A. Kiryushin, N.A. Kozeevskaya, V.N. Smetanin

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysokovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

The article presents the main milestones of the life, scientific and pedagogical work of the famous scientist, epidemiologist, head of the Department of Epidemiology of the Ryazan Medical Institute named after I.P. Pavlov, Colonel of Medical Service, retired Boris Lukich Shura-Bura.

Keywords: *B.L. Shura-Bura, biography, epidemiology, scientific works.*

Доктор медицинских наук, профессор, эпидемиолог Борис Лукич Шура-Бура родился 6 ноября 1906 г. в Москве в семье служащего железной дороги.

В 1919 г. семья переехала в Киев, где Б.Л. Шура-Бура окончил трудовую школу.

С 1922 по 1925 гг. обучался на 2-х Киевских медицинских курсах, после окончания которых получил профессию

«фельдшер фельдшерского пункта». В 1931 г. окончил Киевский медицинский институт, после чего работал заведующим санитарно-бактериологической лаборатории г. Кзыл-Орда.

В 1932 г. отбывал цензовую военную службу в г. Кушка в качестве врача 4-го горно-стрелкового полка.

С 1933 по 1935 гг. работал заведующим лабораторией железнодорожной

больницы в Калуге, а позднее – с 1935 по 1937 гг. – заведующим лабораторией поликлиники в Ленинграде.

В 1937 г. Борис Лукич был призван в ряды Военно-Морского флота и направлен на Тихоокеанский флот, где на протяжении нескольких лет работал врачом-бактериологом, затем эпидемиологом и начальником санитарно-эпидемиологической лаборатории во Владивостоке и на острове Русский.

Во время Великой Отечественной войны с 1942 по 1945 гг. возглавлял работу по противозэпидемиологическому обеспечению Тихоокеанского флота: был начальником санитарно-эпидемиологической лаборатории, обеспечивавшей работу по противозэпидемическому благополучию личного состава кораблей и баз, принимал участие в подготовке эпидемиологов на курсах усовершенствования медицинского состава флота. Занимался вопросами борьбы с кишечными инфекциями и природно-очаговыми заболеваниями.

С 1945 по 1947 гг. – начальник СЭС Военно-морской медицинской академии в г. Ленинграде; с 1947 по 1956 гг. работал преподавателем, старшим преподавателем, а затем начальником кафедры военно-морской гигиены и военной эпидемиологии с курсом специальной физиологии военно-морского факультета 1-го Ленинградского медицинского института.

В 1946 г. Борис Лукич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Опыт борьбы с вирусорассеиванием дизентерийными хрониками».

С 1947-1952 гг. – старший преподаватель, а с 1952-1956 гг. – начальник кафедр военно-морской гигиены и военной эпидемиологии с курсом специальной физиологии военно-морского факультета 1-го Ленинградского медицинского института. В 1956 г. после упразднения факультета был назначен заместителем начальника кафедры военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Ленинграде.

В 1947 гг. по рекомендации академика Е.Н. Павловского начал экспериментальную разработку темы о роли синантропных мух в эпидемиологии дизентерии, учитывая, что отечественные и зарубежные литературные данные по этой проблеме были очень разноречивы, а ее правильное решение представляло большой научный и практический интерес. В 1952 г. эта работа завершилась защитой докторской диссертации на тему «Синантропные мухи, как переносчики дизентерии».

В период с 1953 по 1957 гг. занимался разработкой вопросов паразитологии и медицинской энтомологии, в первую очередь, изучением биоэкологии переносчиков с применением нового тогда метода радиоактивных изотопов.

С 1957 по 1965 гг. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова читал полные курсы лекций по эпидемиологии и дезинфекции на факультете подготовки сухопутных и морских врачей и факультете усовершенствования эпидемиологов, инфекционистов, гигиенистов, микробиологов. Занимался научной работой по плану академии и руководил рядом научных исследований, выполнявшихся сотрудниками кафедры и врачами в округах и на флотах, разрабатывал вопросы противозэпидемической защиты войск, гражданской обороны, частной военной эпидемиологии.

В 1967 г. Ученым Советом вуза был избран заведующим кафедрой эпидемиологии Рязанского медицинского института им. И.П. Павлова. В этой должности работал до 1974 г. С 1975-1976 гг. – научный консультант кафедры.

Б.Л. Шура-Бура был крупным исследователем в области бактериологии, эпидемиологии и паразитологии. Им написаны разделы учебника «Практическая эпидемиология», монография «Эпидемиологическая география». Является автором более 210 научных работ по различным вопросам эпидемиологии, физиологии переносчиков болезней, полученных, в том числе, с при-

менением метода радиоактивных изотопов. Значительная часть его работ посвящена изучению возбудителей кишечных стафилококковых инфекций, туляремии, глубоких микозов и эпидемиологии различных инфекционных заболеваний.

Большое теоретическое и практическое значение имеют его исследования роли синантропных мух в распространении инфекции, в частности, дизентерии. Им был изучен характер заражённости мух возбудителями кишечных инфекций, сроки их сохранения на мухах, а также степень заражённости мух на разных по санитарному благоустройству территориях страны.

Ряд работ Бориса Лукича посвящён вопросам дезинфекции, дезинсекции и дератизации. В этой области им внесено 10 рационализаторских предложений. Работы Б.Л. Шура-Бура отличались новизной постановки вопроса, применением новых методов исследования и имели большое теоретическое и практическое значение.

Будучи военным медиком, полковник медицинской службы в отставке Б.Л. Шура-Бура уделял большое внимание разработке вопросов противэпидемической защиты войск, дезинфекции в войсках и в системе гражданской обороны. Он являлся одним из авторов учебника по военной эпидемиологии и участвовал в создании Большой медицинской энциклопедии.

Большое внимание Б.Л. Шура-Бура уделял подготовке научных кадров. Под его руководством выполнены и защищены 1 докторская и 9 кандидатских диссертаций. Научно-педагогическую работу Борис Лукич успешно сочетал с большой общественной деятельностью, являясь на протяжении многих лет бессменным председателем Рязанского отделения ВНОМЭП.

Б.Л. Шура-Бура был принципиальным, требовательным руководителем, отзывчивым товарищем, широко эрудированным человеком, щедро передававшим свои знания и опыт молодёжи.

Профессор, полковник медицинской службы Б.Л. Шура-Бура награждён орденами Красной Звезды (1951), Красного

Знамени (1956), медалями «За боевые заслуги» (1946), «Ветеран Вооружённых Сил СССР», «30 лет Вооружённых Сил СССР» (1948), «40 лет Вооружённых Сил СССР» (1957), «50 лет Вооружённых Сил СССР», «20 лет победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.» (1965), «В память 250-летия Ленинграда» (1965).

Скончался Борис Лукич 3 мая 1982 г. Похоронен на Новогражданском кладбище г. Рязани.

Литература

1. Шура-Бура Борис Лукич: Автобиография (1967). Личный листок по учету кадров (1967) // Архив РМИ. Личное дело (1967-1974).
2. Памяти Бориса Лукича Шура-Бура: [Некролог] // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1983. №1. С. 88-89.
3. Шура-Бура Б.Л. В кн.: Ученые РМИ: биобиблиографический указатель (1950-1990) / сост.: С.П. Соколова, Н.А. Козеевская, С.С. Свирина; РМИ. Рязань, 1991. (Рукопись).
4. Шура-Бура Б.Л. В кн.: 60 лет на Рязанской земле (1950-2010): материалы по истории Рязанского гос. мед. ун-та им. акад. И.П. Павлова / авт.-сост.: Н.А. Козеевская; под ред. д.м.н., проф. Д.Р. Ракиты, д.м.н., проф. В.А. Кирюшина; РязГМУ им. акад. И.П. Павлова; науч. б-ка. Рязань, 2010. С. 262-263.
5. Шура-Бура Б.Л. В кн.: Никто не забыт. Ничто не забыто / под общ. ред. д.м.н., проф. Д.Р. Ракиты, д.м.н., проф. В.А. Кирюшина. Рязань: РИО РязГМУ, 2010. С. 128-130.
6. Шура-Бура Б.Л. В кн.: КНИГА ПАМЯТИ РязГМУ им. акад. И.П. Павлова / сост.: Н.А. Козеевская; под ред. д.м.н., проф. Р.Е. Калинина, д.м.н., проф. В.А. Кирюшина. Рязань: РИО РязГМУ, 2015. С. 251-252.

References

1. Shura-Bura Boris Lukich: Avtobiografija (1967). Lichnyj listok po uchetu kadrov (1967). Arhiv RMI. Lichnoe delo (1967-1974) [An autobiography (1967). Personal

- reports on staff (1967). Archive RMI. *Personal affair* (1967-1974)]. (in Russian)
2. Pamjati Borisa Lukicha Shura-Bura: [Nekrolog] [In Memory Of Borys Lukić Shura-Bura: [Obituary Honey]. *Med. parazitologija i parazitarnye bolezni* [Parasitology and parasitic disease]. 1983; 1: 88-89. (in Russian)
 3. Shura-Bura B.L. V kn.: *Uchenye RMI: biobibliograficheskij ukazatel'* (1950-1990) [In: *Scientists RMI: bibliography and index* (1950-1990)] / comp.: S.P. Sokolova, N.A. Kozeevskaja, S.S. Svirina; RMI. Ryazan; 1991. (Manuscript). (in Russian)
 4. Shura-Bura B.L. V kn.: *60 let na Rjazanskoj zemle* (1950-2010): materialy po istorii Rjazanskogo gos. med. un-ta im. akad. I.P. Pavlova [In: *60 years on Ryzan land* (1950-2010): materials on the history of the Ryazan State medical university akad. I.P. Pavlova] / aut.-compilers: N.A. Kozeevskaja; eds.: MD, Prof. Dr Rakita, Dr.SC., Prof. V.A. Kiryushin; RjazGMU akad. I.P. Pavlov. Ryazan; 2010. p. 262-263. (in Russian)
 5. Shura-Bura B.L. V kn.: *Nikto ne zabyt. Nichto ne zabyto* [In: *Nobody is forgotten. Nothing is forgotten*] / eds.: MD, Prof. DrRakita, Dr.SC., Prof. V.A. Kiryushin. Ryazan: Rio RjazGMU; 2010. p. 128-130. (in Russian)
 6. Shura-Bura B.L. V kn.: *KNIGA PAMJATI RjazGMU im. akad. I.P. Pavlova*. [In: *MEMORY BOOK RjazGMU akad. I.P. Pavlov*] / compl.: N.A. Kozeevskaja; eds.: MD, Prof. R.E. Kalinin, MD, Prof. V.A. Kiryushin. Ryazan: Rio RjazGMU; 2015. p. 251-252. (in Russian)

Кирюшин В.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой профильных гигиенических дисциплин с курсом гигиены, эпидемиологии и организации госсанэпидслужбы ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Козеевская Н.А. – зав. справочно-библиографическим отделом научной библиотеки ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: kozeevskaya@yandex.ru

Сметанин В.Н. – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аиари М.	96	Лапкин М.М.	56
Байкова М.А.	78	Лорей А.А.	88
Белова А.Н.	139	Мануковская О.В.	119
Бен Салха М.	164	Меринов А.В.	78
Берстнева С.В.	42	Миров И.М.	88, 96
Булатецкий С.В.	6	Михайлуц А.П.	17
Буханова У.Н.	131	Мулик А.Б.	6
Внуков П.В.	112	Мулик И.Г.	6
Гулов М.К.	104	Мухаббатов Д.К.	104
Давыдов В.В.	152	Назарова Е.В.	6
Девятова И.Н.	88	Никифоров А.А.	42
Демихов В.Г.	96	Потанина О.Г.	131
Демихова Е.В.	96	Радченко А.С.	152
Дубинина И.И.	42	Разводовский Ю.Е.	67
Жаднов В.А.	56	Редькин А.Н.	119
Жильцова Е.Е.	25	Репин Н.Б.	164
Журина О.Н.	96	Садриев О.Н.	104
Зардаков С.М.	104	Сашина Е.Л.	119
Захаркина Т.В.	119	Сметанин В.Н.	173
Зиновьева Е.Н.	96	Смирнов В.Ю.	67
Зорин Р.А.	56	Сомкина О.Ю.	78
Зотов П.Б.	67	Степанов Г.В.	126
Иванова О.Ю.	17	Улесикова И.В.	6
Калиниченко А.Н.	152	Ульянова Л.Г.	126
Калмыков Е.Л.	104	Урясьев О.М.	42
Кирюшин В.А.	173	Харитонов А.К.	25
Козеевская Н.А.	173	Чевардов Н.И.	119
Коновалов О.Е.	25	Черницын К.И.	119
Кудыкин М.Н.	139	Шатыр Ю.А.	6
Куликов Е.П.	119	Шейко Г.Е.	139
Куликова Н.А.	56	Шептунов Ю.М.	112
Куркатов С.В.	17	Юневич Д.С.	32

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Научные статьи, публикуемые в журнале «Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова», отражают круг интересов в области медицины и биологии.

В журнале имеется рубрикация по следующим направлениям:

- | | |
|---|--|
| • Биология и генетика | • Неврология, психиатрия, наркология, клиническая психология |
| • Морфология и патологическая анатомия | • Педиатрия |
| • Биохимия, физиология, биофизика, патологическая физиология | • Хирургия |
| • Микробиология, иммунология, инфекционные болезни | • Клиническая и экспериментальная онкология |
| • Фармакология, клиническая фармакология | • Офтальмология |
| • Гигиена, экология, эпидемиология, организация здравоохранения, история медицины | • ЛОР-болезни |
| • Внутренние болезни | • Стоматология |
| • Эндокринология | • Восстановительная медицина, физическое воспитание, лечебная физкультура и врачебный контроль |
| • Дерматовенерология | • Акушерство и гинекология |
| | • Фармацевтические науки |

В журнале могут быть опубликованы оригинальные исследования, новые методы исследования, обзоры и дискуссии, а также случаи из практики и хроники.

Все статьи, представляемые к публикации, рецензируются в обязательном порядке.

Редакция журнала «Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова» предъявляет следующие требования к оформлению статей и других материалов, представляемых для публикации:

1. Статья должна иметь визу руководителя и **направление** учреждения (с круглой печатью), а в необходимых случаях – акт экспертизы (допускаются скан-копии)

2. К статье могут быть приложены 2 независимые рецензии докторов наук, учреждений по тематике проведенного исследования. Рецензент не должен быть автором статьи, научным руководителем или консультантом данной работы или проекта, не должен являться сотрудником той организации, где была выполнена работа.

Подпись рецензентов должна быть расшифрована, указано полное название организации, в которой работает рецензент, его должность, ученая степень и звание.

Рецензии должны быть заверены ученым секретарем организации или начальником отдела кадров и иметь печать учреждения. Рецензии направляются в редакцию журнала по почте в 2-х экземплярах.

Третью рецензию получает редакция журнала от независимого рецензента по профилю работы.

3. Статья (текст, иллюстрации, таблицы, подписи под рисунками, список литературы и реферат) направляется в 2-х экземплярах текста компьютерного набора, напечатанного **через 1 интервал (шрифт Times New Roman, 14 пунктов)**. Красная строка каждого абзаца начинается отступом в 0,75 см, поля по 2 см с каждой стороны.

Максимальный объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц (включая иллюстрации, таблицы и список литературы), обзорных и дискуссионных статей до 15 страниц.

4. В начале страницы указывается УДК, название статьи, затем инициалы и фамилия автора (авторов), ниже – полное название учреждения (учреждений,) его (их) адрес, страна. Цифрами **как указано в образце** отмечается принадлежность авторов к разным учреждениям.

Формат заглавия: название работы – прописными буквами полужирным шрифтом; имена авторов (инициалы, фамилия) – курсивом; полное название организации, адрес и страна – обычным шрифтом. Если авторы публикации работают в разных организациях, следует после фамилии авторов надстрочным указывать номер, соответствующий номер ставится в круглых скобках после названия организации (**см. образец**). Заглавие и вышеперечисленные сведения расположить посередине строки (**см. образец**).

Перед началом текста статьи печатается краткий реферат (резюме), размером 230-250 знаков, в котором отражается основное содержание работы и ключевые слова (от 3 до 7).

Требования к авторскому реферату (резюме) объемом 230-250 слов: авторское резюме должно излагать основные и существенные факты работы. Для оригинальных исследований рекомендуется структура резюме, повторяющая структуру статьи и включающая введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение (выводы). Результаты работы описывают максимально точно и информативно. Приводятся фактические данные, основные теоретические и экспериментальные результаты, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. Предпочтение отдается новым результатам и важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые имеют практическое значение. Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных, применяются в исключительных случаях, им дают расшифровку и определения при первом употреблении в резюме. Текст резюме должен быть четок, свободен от второстепенной информации, лишних вводных слов, общих формулировок.

Далее следует перевод на английский язык названия статьи, фамилий авторов, названия учреждения (учреждений), его/их адреса, страны, реферата (резюме), ключевых слов и сведений об авторах.

Образец первой страницы:

УДК:

**ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА
СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

Р.А. Гудков¹, О.Е. Коновалов²

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, ул. Высоковольная, 9,
390026, г. Рязань, Российская Федерация (1)
Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6,
117198, г. Москва, Российская Федерация (2)

Текст резюме.

Ключевые слова: дети, сочетанная патология, мультиморбидность, коморбидность, полипатии, причины коморбидности, факторы риска.

**REASONS AND RISK FACTORS OF THE COMBINED PATHOLOGY
IN CHILDREN**

R.A. Gudkov¹, O.E. Kononov²

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Visocovoltynaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (1)
Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6,
117198, Moscow, Russian Federation (2)

Abstract text.

Keywords: children, combined pathology, multimorbidity, comorbidity, polypathia, reasons of comorbidity, risk factors.

Текст статьи...

5. В тексте оригинальной статьи (кроме клинических случаев и обзоров литературы) должны быть **обязательно** выделены следующие рубрики: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», «Выводы» (или «Заключение», «Литература» (названия рубрик указываются жирным шрифтом на отдельной строке по центру, рубрика «Введение» не именуется).

При представлении в печать экспериментальных работ авторы должны руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В разделе «Материалы и методы» кроме вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. При отсутствии этих данных работы приниматься не будут.

В разделе «Материалы и методы» **обязательно** должны быть указаны методы статистической обработки экспериментальных и клинических данных.

При проведении клинических исследований следует указывать была ли работа одобрена Локальным этическим комитетом, было ли получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. При обнаружении большого количества стилистических ошибок и опечаток статья будет возвращена.

7. Кроме общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, РНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте (не более 4-5 аббревиатур). Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте (но не в резюме) при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Единицы измерения даются по системе СИ. Курсивом указываются названия микроорганизмов, генотипов и аллелей генов.

Не допускается использовать сокращения в выводах или заключении и следует расшифровывать их в резюме (реферате).

8. Оригинальная статья должна заканчиваться Выводами, обзорная или дискуссионная статья – кратким заключением.

9. Количество иллюстративного материала (рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии) должно быть минимально необходимым. Оба экземпляра иллюстраций должны быть идентичны (по качеству, увеличению и размерам). Фотографии должны быть контрастными, оформлены и подписаны, как рисунки. **Рисунки, чертежи, диаграммы должны быть** предоставлены в электронном виде в формате **jpeg**.

Статьи с иллюстрациями низкого качества возвращаются.

В тексте статьи на рисунки и таблицы дается ссылка после первого упоминания о них.

Подписи к рисункам и фотографиям выполняются под ними (например, Рис. 1 Подпись).

10. Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры в таблицах – соответствовать цифрам в тексте.

Образец:

Таблица 1

Параметры, характеризующие строение нейрона

Условное обозначение	Наименование показателя
a_1	Площадь сечения нейрона
a_2	Площадь сечения ядра
a_3	Площадь сечения ядрышка

11. Список литературы должен быть напечатан после текста статьи и озаглавлен.

Литература / References

ОФОРМЛЕНИЕ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ СПИСКОВ ДЛЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ СИСТЕМ ЦИТИРОВАНИЯ

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 20 источников, в обзорах литературы – не более 50, в других материалах – до 15. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать библиографический список **В ДВУХ ВАРИАНТАХ: Список литературы** на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей) (согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления») и **отдельным блоком References**.

Список литературы (**References**) для Scopus и других зарубежных БД приводится полностью отдельным блоком, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите. Для формирования **References** (всех без исключения ссылок) желательно использовать один из принятых зарубежных библиографических стандартов.

Scopus предлагает 10 вариантов стандартов для составления библиографических списков, из них наиболее приемлемыми для нас можно считать стандарты NLM (National Library of Medicine) и Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, которые предлагают следующую схему описания:

Схемаописания: Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия монографий, сборников, конференций, журналов и статей. **Переводятся на английский язык** названия монографий, сборников, конференций, журналов и статей с указанием после выходных данных языка текста (in Russian). *Название источника выделяется курсивом*. Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного доступа (<http://www.translit.ru>), перевод на английский язык – с помощью переводчика Google, Bing и др. с последующей редакцией.

Схемы описания литературы (References) для Scopus и других зарубежных БД

БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ КНИГИ (схема): Автор(ы) (ФИО без точки после имени и отчества, точка ставится только после отчества последнего автора) (транслитерация). Название (транслитерация, курсив) [Перевод названия на английский язык в квадратных скобках, курсив]. Место издания: после двоеточия название издательства (выходные данные с обозначениями на английском языке); после точки с запятой год издания. После точки указывается количество страниц.

Если ссылка дается **НА ГЛАВУ ИЗ КНИГИ ИЛИ СТАТЬЮ ИЗ СБОРНИКА**: Автор(ы) (ФИО без точки после имени и отчества, точка ставится только после отчества последнего автора) (транслитерация). Название главы (транслитерация) [Перевод названия главы на английский язык в квадратных скобках]. После точки ставится «В кн.» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов) (транслитерация). *Название источника* (транслитерация, курсив) [Перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, курсив]. Место издания: после двоеточия название издательства (выходные данные с обозначениями на английском языке); после точки с запятой год издания. После точки указываются страницы текста, например: Р. 1-7.

Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии, после запятой, следует ставить «ред.», в иностранных «ed.».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СТАТЬИ ИЗ РУССКОЯЗЫЧНОГО ИСТОЧНИКА (ЖУРНАЛА) (схема): Автор(ы) (ФИО без точки после имени и отчества, точка ставится только после отчества последнего автора) (транслитерация). Название статьи (транслитерация) [Перевод названия на английский язык в квадратных скобках]. *Название журнала* (транслитерация, курсив) [Перевод названия журнала на английский язык в квадратных скобках, курсив]. Год. Том (в скобках номер журнала): после двоеточия номер первой и последней страниц текста.

При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»).

**ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ССЫЛОК НА ЛИТЕРАТУРУ
ДЛЯ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ЧАСТИ СТАТЬИ (Список литературы)
(согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»)**

Книги

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина, 2003. 512 с.

Воробьев А.П., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 416 с.

Радзинский В.Е., ред. Перионеология: учебное пособие. М.: РУДН, 2008. 78 с.

Beck S., Klobes E., Scherrer C., eds. Surviving globalization? Perspective for the German economic model. Berlin: Springer, 2005. 239 p.

Mkhelson A.D., ed. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2007. 1398 p.

Mesiecky J., Lamm M.E., Strober W., eds. Mucosal immunology. 3rd ed. New York: Academic Press, 2005. 2064 p.

Главы из книги

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ, 2009. С. 110-131.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Rcsnik R., eds. Maternal-fetal medicine: Principles and practices. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004. P. 89-109.

Материалы научных конференций

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб., 2009.

Hamden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 13-15 Sept. 2001. Leeds; UK; New York: Springer, 2001.

European meeting on hypertension. Milan, 15-19 June 2007. Milan, 2007.

Сапов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2000. С. 516-519.

Диссертации, авторефераты

Мельникова И.В. Клинико-биохимические и морфологические изменения печени у больных с атерогенной дислипидемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 26 с.

Borkowski M.M. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans: diss. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University, 2002. 120 p.

James V. Care and work in nursing the dying: a participant study in a continuing care unit. Ph.D. thesis, University of Aberdeen, 1986.

Журнальные статьи

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С // Вопросы вирусологии. 2012. №1. С. 45-48.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) // Пульмонология. 2010. Прил. 1. С. 3-8.

Aiuti A., Cailane E., Galimbeni S., Benninghoff U., Cassani B., Calleearo L. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, № 5. P. 447-458.

Glauser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice // Neurology. 2002. Vol. 58, № 12 (Suppl. 7). P. S6-12.

Описание статьи из электронного журнала

Белозеров Ю.М., Довгань М.И., Османов И.М., Шабельникова Е.И., Магачедова Ш.М. Трофотропное влияние карнитена у подростков с пролапсом митрального клапана и повышенной утомляемостью. 2011. Available at: http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1388:2011-10-04-02-23-15&catid=25:the-project (Accessed 31 October 2013).

Электронные источники

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role // Am. J. Nurs. 2002. Vol. 102, №6. Available at: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>.

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.unesd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-nv.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>.

Примеры описания статей, имеющих DOI

Yang S.Y., Ryu I., Kim H.Y., Kim J.K., Jang S.K., Russell T.P. Nanoporous membranes with ultrahigh selectivity and flux for the filtration of viruses // Advanced Materials. 2006. Vol. 18, №6. P. 709-712. doi: 10.1002/adma.200501500

**ПРИМЕРЫ ОПИСАНИЯ РУССКОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ
С ТРАНСЛИТЕРАЦИЕЙ И ПЕРЕВОДОМ ЛИТЕРАТУРЫ
ДЛЯ АНГЛОЯЗЫЧНОГО БЛОКА СТАТЬИ
(References)**

Описание статьи из журналов и сборников

Zagurenko AG, Korotovskikh VA, Kolesnikov AA, Timonov AV, Kardymon DV. Tekhnikoekonomicheskaya optimizatsiya dizaina gidrorazryva plasta [Techno-economic optimization of the design of hydraulic fracturing]. *Neftyanoe khozyaistvo* [Oil Industry]. 2008; 11: 54-7. (in Russian)

Kochukova EV, Pavlova OV, Raftopulo IuB. Informatsionnoe obespechenie nauki [Information Support of Science]. In: *Novye tekhnologii: sb. nauch. tr.* [New Technologies: collected papers]. Moscow: Nauchnyi Mir; 2009. P. 190-9. (in Russian)

Описание книги (монографии, сборника)

Kanevskaya RD. Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodородов [Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development]. Izhevsk; 2002. 140 p. (in Russian)

Gonsales R, Vuds R. Tsifrovaia obrabotka izobrazhenii [Digital Image Processing]. Moscow: Tekhnosfera; 2005. 1072 p. (in Russian).

Nenashev MF. Poslednee pravitel'stvo SSSR [Last government of the USSR]. Moscow: Krom Publ.; 1993. 221 p. (in Russian).

Otkatastrofy k vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR [From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union]. Moscow: HSE Publ.; 1999. 381 p. (in Russian)

Iznairov BM. Obespechenie ratsional'nykh geometricheskikh parametrov mnogozvennykh soedinenii i rezervirovanie ikh elementov [Rational Geometric Parameters of Multicomponent Joints and Backup of Their Components]. Saratov: SGTU; 2008. (in Russian).

Kirillova OV. Redaktsionnaia podgotovka nauchnykh zhurnalov po mezhdunarodnym standartam [Editorial preparation of scientific journals on international standards]. Moscow; 2013. 90 p. (in Russian). Available at: <http://shkola.neicon.ru/metmaterialy>

Latyshov VN. Tribologiyarezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov [Tribology of Cutting. Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting]. Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ.; 2009. (in Russian)

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov [Rules for the Citing of Sources]. (in Russian). Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Описание материалов конференций

Usmanov TS, Gusmanov AA, Mullagalin IZ, Muhametshina RJu, Chervyakova AN, Sveshnikov AV. Osobennosti proektirovaniya razrabotki mestorozhdeniy s primeneniem gidrorazryva plasta [Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing]. In: *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «Novye resursoberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* [Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»]. Moscow; 2007. P. 267-72. (in Russian)

Ссылка на диссертацию

Gaynutdinova RF. Klinicheskoe znachenie kompleksnoy ekhografii v diagnostike, differentsial'noy diagnostike i monitoringe endokrinnoy oftal'mopatii [The clinical significance of an integrated ultrasound in the diagnosis, differential diagnosis and monitoring of endocrine ophthalmopathy]. Cand. Diss. (Med. Sci.). Kazan'; 2006. (in Russian)

Неопубликованный документ

Latypov AR, Khasanov MM, Baikov VA. Geologiya i dobycha (NGT GiD). Svidetel'stvo ob ofitsial'noi registratsii programmy dlya EVM [Geology and Production (NGT GiD). The Certificate on official registration of the computer program]. № 2004611198, 2004.

Описание Интернет-ресурса

APA Style. 2011. Available at: <http://www.apastyle.org/apa-stylehelp.aspx> (accessed 5 February 2011).

Описание ГОСТа

State Standard 8.586.5-2005. *Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices*. Moscow: Standartinform Publ.; 2007. (in Russian)

Описание патента

Palkin MV. *The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head*. Patent 2280590, RF; 2006. (in Russian)

ОБРАЗЕЦ ПРИСТАТЕЙНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Литература

1. Абросимов В.Н. Визуальный аналог одышки, возможности практического применения // *Терапевтический архив*. 1989. №3. С. 126-127.
2. Абросимов В.Н. Методы клинического шкалирования и стратификации в кардиологии: учебное пособие. Рязань, 2012. 183 с.
3. Абросимов В.Н. Одышка. В кн.: Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 154-164.
4. Бяловский Ю.Ю. Психологические и социальные факторы переносимости одышки. В кн.: Одышка и ассоциированные синдромы: сборник научных трудов. Рязань, 2005. С. 34-44.
5. Мареев В.Ю. и др., сост. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013. Т. 14, №7 (81). С. 379-472.
6. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci sport exerc.* 1982. Vol. 14. P. 436-447.
7. Heberden, W. Some account of the breast. In: *Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London*. London, 1772. P. 2-59.

References

1. Abrosimov VN. Vizual'nyj analog odyshki, vozmozhnosti prakticheskogo primeneniya [Visual analogue of breathlessness, the possibility of practical application]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archives]*. 1989; 3: 126-127.
2. Abrosimov VN. *Metody klinicheskogo shkalirovaniya i stratifikacii v kardiologii: uchebnoe posobie [Methods Clinical scaling and stratification in cardiology: a tutorial]*. Rjazan'; 2012. 183 p.
3. Abrosimov VN. Odyshka [Shortness of breath]. In: *Pul'monologija. Nacional'noe rukovodstvo [Pulmonology. National leadership]*. Moscow: GEOTAR Media; 2009. P. 154-164.
4. Bjalovskij JuJu. Psihologicheskie i social'nye faktory perenosimosti odyshki [Psychological and social factors portability breath lessness]. In: *Odyshka i associirovannye sindromy: sbornik nauchnyh trudov [Shortness of breath and the associated syndromes: a collection of scientific papers]*. Rjazan'; 2005. P. 34-44.
5. Mareev VJu et al., eds. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvertij j peresmotr) [National guide lines PRAs, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision)]. *Serdechnaja nedostatochnost' [Heart failure]*. 2013; 14 (7): 379-472.
6. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci sport exerc.* 1982; 14: 436-447.
7. Heberden W. Some account of the breast. In: *Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London*. London; 1772. P. 2-59.

12. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы, приводятся в порядке цитирования.

13. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В оригинальных статьях цитируется не более 20 источников, в переводных статьях и обзорах – не более 50.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

14. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.05-2008.

15. После выводов следует привести информацию о поддержке работы в виде грантов, субсидий, оборудования, лекарственных средств и декларировать отсутствие конфликтов интересов.

16. Статья должна быть подписана всеми авторами.

В конце статьи следует указать сведения об авторах (соавторах) статьи, включающие ученую степень, ученое звание, должность, место работы автора (соавторов), адрес электронной почты автора, ответственного за переписку.

Сведения об авторах (образец)

Гудков Р.А. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсами детской хирургии и педиатрии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Коновалов О.Е. – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов.

17. Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения, если в переписке с редакцией, не оговорены другие сроки. При возвращении статьи в более поздние сроки меняются дата ее поступления в редакцию и сроки публикации.

18. Нельзя направлять в редакцию работы, ранее напечатанные или отправленные в другие журналы.

19. К тексту необходимо приложить электронную копию статьи и всех прилагающихся материалов (иллюстрации, рисунки, фото- допускается отдельными файлами с подписями под рисунками и фотографиями) в формате текстового редактора Word 7.0-10.0 (или в формате RTF) на носителях CD-R, CD-RW или в электронном виде на адрес редакции vestnik@rzgmu.ru.

20. Редакция оставляет за собой право корректировать и сокращать тексты материалов, представляемых к публикации. Статьи, не принятые к печати, не возвращаются.

21. Редакция не берет на себя обязанность объяснять авторам нетехнические причины отклонения статей. С журналом сотрудничают высококвалифицированные рецензенты из ведущих научных центров России и их заключение является определяющим для судьбы статьи.

22. Ксерокопии и оттиски статей редакция не рассылает.

Адрес редакции: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.

Редакция журнала «Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова» для **отправления печатных вариантов статьи и сопроводительных документов.**

Статьи и скан-копии сопроводительных документов следует направлять по электронной почте на адрес: vestnik@rzgmu.ru с пометкой статьи для Российского медико-биологического вестника.

Дополнительную информацию можно узнать по телефону +7-903-641-82-85
к.м.н. Мнихович Максим Валерьевич (mnichmaxim@yandex.ru)

**Российский медико-биологический вестник
имени академика И.П. Павлова**

№4, 2016

Подписано в печать 20.12.2016.
Дата выхода в свет 30.12.2016.

Формат 60x84 $\frac{1}{8}$. Усл. печ. л. 21,39. Уч.-изд. л. 12,79.
Бумага ксероксная. Печать ризографическая.
Тираж 300 экз.

ФГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34

Отпечатано в ООО "ЭКОТЕКСТ"
390046, г. Рязань, Скорбященский проезд, д. 18

Цена свободная