

ISSN 2542-1174



JOURNAL

of SIBERIAN

MEDICAL

SCIENCES

2
2019

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 2 (2019)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**Маринкин И.О.**, проф. (Россия)**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР****Поспелова Т.И.**, проф. (Россия)**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА****Кузнецова В.Г.**, проф. (Россия)**Савченко С.В.**, проф. (Россия)**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ****Максимова Е.А.** (Россия)**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ****Афтанас Л.И.**, акад. РАН (Россия)**Бородин Ю.И.**, акад. РАН (Россия)**Вагенленер Ф.**, проф. (Германия)**Власов В.В.**, акад. РАН (Россия)**Воевода М.И.**, акад. РАН (Россия)**Громб С.**, проф. (Франция)**Дорофеев С.Б.**, канд. мед. наук (Россия)**Дыгай А.М.**, акад. РАН (Россия)**Жданов В.В.**, проф. (Россия)**Мюир Х.А.**, проф. (США)**Нильсон П.М.**, проф. (Швеция)**Ружичка Т.**, проф. (Германия)**Семенов В.М.**, проф. (Беларусь)**Федерико М.**, проф. (Италия)**Черных Е.Р.**, акад. РАН (Россия)**Шайдаров М.З.**, проф., чл.-кор. НАН РК
(Казахстан)**Шкурупий В.А.**, акад. РАН (Россия)**CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL****Marinkin I.O.**, Prof. (Russia)**EDITOR-IN-CHIEF****Pospelova T.I.**, Prof. (Russia)**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF****Kuznetsova V.G.**, Prof. (Russia)**Savchenko S.V.**, Prof. (Russia)**EXECUTIVE SECRETARY****Maksimova E.A.** (Russia)**EDITORIAL COUNCIL****Aftanas L.I.**, Academician of RAS (Russia)**Borodin Yu.I.**, Academician of RAS (Russia)**Wagenlehner F.**, Prof. (Germany)**Vlasov V.V.**, Academician of RAS (Russia)**Voevoda M.I.**, Academician of RAS (Russia)**Gromb S.**, Prof. (France)**Dorofeev S.B.**, Cand. Sci. (Med.) (Russia)**Dygay A.M.**, Academician of RAS (Russia)**Zhdanov V.V.**, Prof. (Russia)**Muir H.A.**, Prof. (USA)**Nilsson P.M.**, Prof. (Sweden)**Ruzicka T.**, Prof. (Germany)**Semenov V.M.**, Prof. (Belarus)**Federico M.**, Prof. (Italy)**Chernykh E.R.**, Academician of RAS (Russia)**Shaydarov M.Z.**, Prof., Corresponding Member of NAS RK
(Kazakhstan)**Shkurupiy V.A.**, Academician of RAS (Russia)**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Биттер И.**, проф. (Венгрия)**Бьерклунд Йохансен Т.Е.**, проф. (Норвегия)**Галицкий Ф.А.**, проф. (Казахстан)**Генералов И.И.**, проф. (Беларусь)**Зонова Е.В.**, проф. (Россия)**Карабинцева Н.О.**, проф. (Россия)**Климонтов В.В.**, проф. (Россия)**Ковынев И.Б.**, проф. (Россия)**Кондюрина Е.Г.**, проф. (Россия)**Кохно В.Н.**, проф. (Россия)**Краснов В.А.**, проф. (Россия)**EDITORIAL BOARD****Bitter I.**, Prof. (Hungary)**Bjerkklund Johansen T.E.**, Prof. (Norway)**Galitsky F.A.**, Prof. (Kazakhstan)**Generalov I.I.**, Prof. (Belarus)**Zonova E.V.**, Prof. (Russia)**Karabinceva N.O.**, Prof. (Russia)**Klimontov V.V.**, Prof. (Russia)**Kovynev I.B.**, Prof. (Russia)**Kondyurina E.G.**, Prof. (Russia)**Kohno V.N.**, Prof. (Russia)**Krasnov V.A.**, Prof. (Russia)

Кривцова Л.А., проф. (Россия)
Кульчавеня Е.В., проф. (Россия)
Логвинов С.В., проф. (Россия)
Мадонов П.Г., проф. (Россия)
Надеев А.П., проф. (Россия)
Новоселов В.П., проф. (Россия)
Овчинников А.А., проф. (Россия)
Осипенко М.Ф., проф. (Россия)
Петрек М., проф. (Чехия)
Потеряева Е.Л., проф. (Россия)
Соколова Т.М., проф. (Россия)
Хрянин А.А., проф. (Россия)
Чернов М.Ф., проф. (Япония)
Черных В.В., проф. (Россия)
Чикинев Ю.В., проф. (Россия)
Шпагина Л.А., проф. (Россия)
Яхонтов Д.А., проф. (Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

Krivtsova L.A., Prof. (Russia)
Kulchavenya E.V., Prof. (Russia)
Logvinov S.V., Prof. (Russia)
Madonov P.G., Prof. (Russia)
Nadeev A.P., Prof. (Russia)
Novoselov V.P., Prof. (Russia)
Ovchinnikov A.A., Prof. (Russia)
Osipenko M.F., Prof. (Russia)
Petrek M., Prof. (Czechia)
Poteryaeva E.L., Prof. (Russia)
Sokolova T.M., Prof. (Russia)
Hryanin A.A., Prof. (Russia)
Chernov M.F., Prof. (Japan)
Chernykh V.V., Prof. (Russia)
Chikinev Yu.V., Prof. (Russia)
Shpagina L.A., Prof. (Russia)
Yahontov D.A., Prof. (Russia)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University
Address: 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE ADDRESS

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ образа жизни, питания и социально-гигиенических факторов в развитии нарушений беременности
Маринкин И.О., Соколова Т.М., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Усова А.В.

Особенности судебной практики при рассмотрении дел, связанных с дефектами оказания стоматологической помощи при дентальной имплантации
Андреева С.Н., Фетисов В.А.

Оценка некоторых клиничко-патогенетических взаимосвязей у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и экстракардиальной патологией
Яхонтов Д.А., Хидирова Л.Д., Зенин С.А.

Оптимизация укороченных курсов санаторного лечения у больных дорсопатиями
Мирютова Н.Ф., Коваленко Т.С., Жилияков И.В., Клименко А.С.

Диэтиламиноэтилхитозан: синтез и антибактериальная активность
Критченков А.С., Курлюк О.В., Шаколо Т.В., Егоров А.Р., Федотова Ю.О. ОТОЗВАНА 10.07.2019

Структура дерматологической патологии у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением
Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю.

Современные особенности эпидемиологии зооантропофильных дерматомикозов, микозов стоп и кистей, онихомикозов в г. Новосибирске
Позднякова О.Н., Чебыкин Д.В., Бычков С.Г.

Негативное влияния каннабиноидов на течение параноидной шизофрении
Климова И.Ю., Овчинников А.А.

Пористый никелид титана в пломбировании секвестральных полостей у больных хроническим остеомиелитом
Трушин П.В., Штофин А.С., Головнев А.В., Штофин С.Г.

Клиническая оценка тяжести течения хронического цистита у женщин разных возрастных групп
Нотов К.Г., Новикова Е.Г., Феofilов И.В., Еркович А.А., Севрюков Ф.А., Нотов И.К., Митрофанов И.М., Селятицкая В.Г.

ОБЗОР

Современные аспекты острого гастроэнтерита вирусной этиологии
Капустин Д.В., Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Помогаева А.П., Куимова И.В., Панасенко Л.М., Извекова И.Я., Евстропов А.Н., Кузнецова В.Г., Лукашова Л.В.

ЮБИЛЕЙ

Научная школа члена-корреспондента АМН СССР Ар.А. Дёмина и прогресс терапии в Новосибирском государственном медицинском университете (к 100-летию со дня рождения)
Дёмин Ал.А., Пospelova Т.И., Шпагина Л.А., Тов Н.Л., Дробышева В.П., Сентякова Т.Н., Чапаева Н.Н., Усенко Г.А., Макарова Л.И., Махмудян Д.А., Третьяков С.В., Верещагина Г.Н., Волошина Н.Б.

ORIGINAL RESEARCHES

Analysis of lifestyle, nutrition and socio-hygienic factors in the development of pregnancy disorders
Marinkin I.O., Sokolova T.M., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Usova A.V.

Peculiarities of judicial practice in dealing with cases involving defects in the provision of dental care for dental implants
Andreeva S.N., Fetisov V.A.

Assessment of some clinical pathogenetic interactions in patients with atrial fibrillation in combination with the arterial hypertension and extracardiac pathology
Yakhontov D.A., Khidirova L.D., Zenin S.A.

Optimization of short-course treatment of patients with dorsopathies in health resorts
Miryutova N.F., Kovalenko T.S., Zhilyakov I.V., Klimenko A.S.

Diethylaminoethylchitosan: synthesis and antibacterial activity
Kritchenkov A.S., Kurlyuk O.V., Shakolo T.V., Egorov A.R., Fedotova Yu.O. RETRACTED 10.07.2019

Structure of dermatological pathology in children and adolescents with overweight and obesity
Nemchaninova O.B., Dolgikh M.Yu.

Modern epidemiological features of zooanthropophilic dermatomycoses, mycoses of the feet and the hands, onychomycoses in Novosibirsk
Pozdnyakova O.N., Chebykin D.V., Bychkov S.G.

Negative effect of cannabinoids on the course of paranoid schizophrenia
Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A.

Porous titanium nickelide in sequestral filling cavities of patients with chronic osteomyelitis
Trushin P.V., Shtofin A.S., Golovnev A.V., Shtofin S.G.

Clinical assessment of the severity of chronic cystitis in women of different age groups
Notov K.G., Novikova E.G., Feofilov I.V., Erkovich A.A., Sevryukov F.A., Notov I.K., Mitrofanov I.M., Selyatitskaya V.G.

REVIEW

Modern aspects of acute gastroenteritis of viral etiology
Kapustin D.V., Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Pomogayeva A.P., Kuimova I.V., Panasencko L.M., Izvekova I.Ya., Evstropov A.N., Kuznetsova V.G., Lukashova L.V.

ANNIVERSARY

The Scientific School of Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences Aristarkh A. Demin and the internal medicine progress at the Novosibirsk State Medical University (on the 100th anniversary of the birth)
Demin Al.A., Pospelova T.I., Shpagina L.A., Tov N.L., Drobysheva V.P., Sentyakova T.N., Chapaeva N.N., Usenko G.A., Makarova L.I., Makhmudyan D.A., Tretyakov S.V., Vereshchagina G.N., Voloshina N.B.

Анализ образа жизни, питания и социально-гигиенических факторов в развитии нарушений беременности

Маринкин И.О., Соколова Т.М., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Усова А.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Analysis of lifestyle, nutrition and socio-hygienic factors in the development of pregnancy disorders

Marinkin I.O., Sokolova T.M., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Usova A.V.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В статье анализируются результаты анкетирования 55 беременных женщин в возрасте 20–40 лет со сроком гестации 22–24 нед (15 женщин — с диагнозом эндокринного и маточного бесплодия; 20 — с осложнениями беременности; 20 — с нормально протекающей беременностью). Выявлено, что возникновение эндокринных форм бесплодия прежде всего связано с неблагоприятной экологической обстановкой, особенно в сочетании с ожирением, гиподинамией, курением и недостаточным употреблением овощей и фруктов. Развитие нарушений беременности во многом сопряжено с внешними факторами (чрезмерное употребление продуктов, содержащих антиоксиданты; малое количество овощей и фруктов в рационе; отказ от специального питания беременных, недостаточная витаминно-минеральная поддержка в предгравидарном периоде; неблагоприятная экологическая обстановка; курение; гиподинамия и ожирение).

Таким образом, начиная с ранних сроков беременности, врачу необходимо проводить оценку пищевого поведения и давать рекомендации по его коррекции.

Ключевые слова: нутритивный статус беременных, опросник питания, дефицит нутриентов, образ жизни семьи.

ABSTRACT

The article analyzes the results of a survey of 55 pregnant women aged 20–40 years with a gestation period of 22–24 weeks (15 women — with a diagnosis of endocrine and uterine infertility; 20 — with complications of pregnancy; 20 — with a normal pregnancy). It was found that the occurrence of endocrine forms of infertility is primarily associated with adverse environmental conditions, especially in combination with obesity, hypodynamia, smoking and insufficient consumption of fruits and vegetables. The development of pregnancy disorders is largely associated with external factors (excessive use of products containing antioxidants; a small amount of vegetables and fruits in the diet; refusal of special nutrition for pregnant women, insufficient vitamin and mineral support during the pregravid period; adverse environmental conditions; smoking; hypodynamia and obesity).

Thus, starting from the early stages of pregnancy, the doctor should assess the nutritional behavior and make recommendations for its correction.

Keywords: nutritional status of pregnant women, nutrition questionnaire, nutritional deficiencies, family lifestyle.

ВВЕДЕНИЕ

До середины XX в. в России отмечалась высокая плодovitость у женщин как до, так и после 30

INTRODUCTION

Until the middle of the XX century in Russia there was a high fertility in women both before and

Поступила 01.03.2019
Принята 15.03.2019

*Автор, ответственный за переписку
Соколова Татьяна Михайловна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: tatyana3965@mail.ru

Received 01.03.2019
Accepted 15.03.2019

*Corresponding author
Sokolova Tatyana Mikhailovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: tatyana3965@mail.ru

лет, — так называемый сельский тип плодovitости. Более половины всех детей рождались у женщин в возрасте старше 30 лет — это были в основном вторые, третьи и последующие дети. Стоит отметить, что женщина конца XX и начала XXI в. радикально отличается от своих предшественниц. Однако режим «нон-стоп» вкупе с экологическими проблемами не способствует крепкому здоровью. Репродуктивный паттерн «беременность — роды — длительное грудное вскармливание — овуляция — беременность» выступал в качестве видовой нормы на протяжении сотен тысяч лет. В настоящее время наиболее высокий уровень плодovitости отмечается у женщин в возрасте 20–24 года. В последующих возрастных группах этот показатель снижается. Такой вид плодovitости называется «городской тип». При нем отмечается увеличение доли первенцев среди родившихся детей, что говорит об ориентации семей на малодетность. В настоящее время уровень рождаемости в большей степени поддерживается за счет первенцев.

Как преодолеть все последствия женской эмансипации, негативного влияния окружающей среды и прийти к беременности с наименьшими рисками? Итог очевиден: количество неосложнённых беременностей неуклонно снижается, то же касается и нормальных родов (в России оно сократилось, например, с 46 % в 1992 г. до 37 % в 2009 г.). Причины, вызывающие нарушения репродуктивного здоровья женщин, многообразны, однако не вызывает сомнений тот факт, что они прямо или косвенно связаны с внешними факторами окружающей среды. Например, за рубежом в последние десятилетия проводятся исследования, в ходе которых установлено значение факторов окружающей среды в развитии многих заболеваний новорожденных, включая сердечно-сосудистые и аллергические. В крупных городах состояние окружающей среды наиболее тяжелое. Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха в Новосибирской области являются: автомобильный транспорт (59.8 % валового выброса по области), предприятия теплоэнергетики и отопительные котельные ЖКХ (29 %), промышленные предприятия (11.2 %). Отрицательное влияние на организм оказывают вредные привычки, токсические и наркотические вещества, повседневное использование косметических средств и средств бытовой химии, лекарств и пр.

Интересные результаты получены на основе взаимодействий человеческого организма с факторами окружающей среды (прежде всего химическими), в качестве генетической основы пред-

after 30 years — the so-called rural type of fertility. More than half of all children were born to women over the age of 30 — these were mostly second, third and subsequent children. It is worth noting that the woman of the late twentieth and early twenty-first century is radically different from its predecessors. However, the “non-stop” mode coupled with environmental problems does not contribute to good health. The reproductive pattern “pregnancy — childbirth — prolonged breastfeeding — ovulation — pregnancy” has been a species norm for hundreds of thousands of years. Currently, the highest level of fertility is observed in women aged 20–24 years. In subsequent age groups this indicator decreases. This type of fertility is called “urban type”. While it notes the increase in the proportion of first-born among the born children that tells about the orientation of families to small families. Currently, the birth rate is more supported by first-born children.

How to overcome all the consequences of female emancipation, the negative impact of the environment and come to pregnancy with the least risk? The result is obvious: the number of uncomplicated pregnancies is steadily decreasing, the same applies to normal childbirth (in Russia it decreased, for example, from 46 % in 1992 to 37 % in 2009). The causes of women’s reproductive health problems are diverse, but there is no doubt that they are directly or indirectly related to external environmental factors. For example, studies have been conducted abroad in recent decades have established the importance of environmental factors in the development of many diseases of newborns including cardiovascular and allergic diseases. In large cities, the state of the environment is the most severe. The main sources of air pollution in the Novosibirsk Region are: motor transport (59.8 % of gross emissions in the region), thermal power plants and heating boiler utilities (29 %), industrial enterprises (11.2 %). Harmful habits, toxic and narcotic substances, daily use of cosmetics and household chemicals, medicines, etc. have a negative impact on the body.

Interesting results are obtained on the basis of human body interactions with environmental factors (primarily chemical) as a genetic basis of susceptibility to various diseases. First of all, we are talking about enzymes that carry out the transformation of various chemical compounds entering the body. It turned out that genetically determined differences in the activity of these enzymes in hu-

расположенности к различным заболеваниям. Прежде всего, речь идёт о ферментах, осуществляющих превращения поступающих в организм разнообразных химических соединений. Оказалось, что генетически обусловленные различия активности этих ферментов у людей могут достигать сотен раз и в определённых условиях среды могут становиться важным фактором подверженности различным заболеваниям.

В настоящее время существенно расширились представления о влиянии отдельных активных нутриентов (нуклеотидов, полиненасыщенных жирных кислот, флавоноидов, витамина D и др.) на многие метаболические процессы в организме, формирование рецепторного аппарата, экспрессию генов. Определились новые направления в фундаментальной науке о питании: протеомика, нутрогеномика, биоинформатика, нейродietetология, что позволяет более глубоко понять влияние алиментарного фактора на белковый профиль организма, генетический аппарат, формирование путей обмена веществ и метаболического программирования ряда заболеваний у детей. С этих позиций детское питание начинается задолго до рождения и во многом связано с питанием будущей матери. Известно, что дефицит или избыточное потребление отдельных питательных веществ беременными и кормящими женщинами может отрицательно сказываться на развитии ребенка, влиять на уровень здоровья детей в последующей жизни и играть роль в развитии ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, аллергических заболеваний. Например, к 7 годам дети, чьи матери на протяжении беременности особенно часто ели лесные орехи, на треть реже страдали от астмы в результате аллергии. Такой результат показало исследование группы ученых из датского института Statens Serum Institute под руководством Е. Масловой [1].

Значение полноценного питания беременной для нормального развития плода доказано многочисленными клиническими исследованиями. Несмотря на то, что большая часть беременных женщин питается регулярно, принимает горячую пищу, большинство не придерживаются принципов рационального питания [2]. Нерациональное питание с ранних сроков беременности приводит к таким осложнениям гестации, как анемия, при которой риск преждевременных родов составляет 65.6 % [3]. При беременности важны не только качественный и количественный состав продуктов питания, но и регулярность приемов пищи. Но не стоит забывать, что

mans can reach hundreds of times and in certain environmental conditions can become an important factor in the susceptibility to various diseases.

Currently, the idea of the influence of individual active nutrients (nucleotides, polyunsaturated fatty acids, flavonoids, vitamin D, etc.) on many metabolic processes in the body, the formation of the receptor apparatus, gene expression has significantly expanded. New directions in fundamental nutritional science were identified: proteomics, nutrigenomics, bioinformatics, neurodietology, which allows a deeper understanding of the effect of the alimentary factor on the protein profile of the body, the genetic apparatus, the formation pathways of metabolism and metabolic programming of diseases in children. From these positions, baby food begins long before birth and largely associated with the nutrition of the future mother. It is known that deficiency or excessive consumption of certain nutrients by pregnant and lactating women can adversely affect the development of the child, affect the level of health of children in later life and play a role in the development of obesity, diabetes, hypertension, allergic diseases. For example, by the age of 7 children whose mothers ate hazelnuts especially often during pregnancy were a third less likely to suffer from asthma as a result of allergy. This result was shown by the study of a group of scientists from the Danish Statens Serum Institute under the leadership of E. Maslova [1].

The importance of full value nutrition of a pregnant woman for the normal development of the fetus has been proved by numerous clinical studies. Despite the fact that most pregnant women eat regularly, take hot food, most do not adhere to the principles of rational nutrition [2]. Irrational nutrition from early pregnancy leads to such complications of gestation as anemia, in which the risk of premature birth is 65.6 % [3]. During pregnancy not only the qualitative and quantitative composition of food, but also the regularity of meals are important. But do not forget that recently in the food industry are often used antioxidants to increase the shelf life, residual amounts of pesticides that may be contained in crop or livestock products obtained using feed or water, foods containing toxic substances that migrated from the contaminated environment: air, soil, water. Of these substances the most important are heavy metals and other chemical elements; persistent organochlorine compounds, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines and other

последнее время в пищевой промышленности нередко используются антиокислители для увеличения срока годности, остаточные количества пестицидов, которые могут содержаться в продуктах растениеводства или животноводства, полученных с использованием кормов или воды, пищевые продукты, содержащие токсические вещества, мигрировавшие из загрязненной окружающей среды: атмосферного воздуха, почвы, водоемов. Из этих веществ наибольшее значение имеют тяжелые металлы и другие химические элементы; персистентные хлорорганические соединения, полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины и другие канцерогены, радионуклиды и т. д. В эту последнюю группу входит наибольшее количество чужеродных химических веществ, токсические вещества, образующиеся в пищевых продуктах (их называют примесями эндогенного происхождения) вследствие тепловой обработки, копчения, жарения, облучения ионизирующей радиацией, ферментной и других методов технологической кулинарной обработки (например, образование бенз(а)пирена и нитрозаминов при копчении и др.); токсиканты, мигрировавшие в продукты из пищевого оборудования: посуды, инвентаря, тары, упаковок, упаковочных пленок при использовании неапробированных или неразрешенных пластмасс, полимерных, резиновых или других материалов; продукты растениеводства, полученные с использованием неапробированных, неразрешенных или нерационально применяемых удобрений или оросительных вод (минеральные удобрения и другие агрохимикаты, твердые и жидкие отходы промышленности и животноводства, коммунальные и другие сточные воды, осадки из очистных сооружений и др.).

Но оказалось, что индивидуальная переносимость химических соединений, толерантность организма человека к химическим веществам техногенного происхождения обусловлены генетическими особенностями каждого индивидуума [4, 5]. Известно, что большинство чужеродных веществ (ксенобиотиков) при поступлении в организм человека не оказывают прямого биологического эффекта, так как вначале подвергаются различным превращениям — метаболизму [6]. Метаболизм химических соединений обусловлен генетически детерминированной биохимической индивидуальностью каждого человека [7]. Доказано, что у человека существует генетический контроль над метаболизмом поступающих в организм химических соединений, поэтому в зависимости от особенностей генома раз-

carcinogens, radionuclides, etc. This last group includes the largest number of foreign chemicals, toxic substances formed in food products (they are called impurities of endogenous origin) due to heat treatment, smoking, frying, irradiation with ionizing radiation, enzyme and other methods of technological culinary processing (for example, the formation of Benzo[a]pyrene and nitrosamines during smoking, etc.); chemicals migrating into food from food processing equipment: dishes, utensils, containers, packaging, packaging films when using unproven or unresolved plastics, polymeric, rubber or other materials; crop products obtained using unapproved, unresolved or inefficiently applied fertilizers or irrigation water (mineral fertilizers and other agrochemicals, solid and liquid waste from industry and livestock, municipal and other wastewaters, sediments from sewage treatment plants, etc.).

But it turned out that the individual tolerability of chemical compounds, the tolerance of the human body to chemicals of anthropogenic origin are due to the genetic characteristics of each individual [4, 5]. It is known that the majority of foreign substances (xenobiotics) when entering the human body do not have a direct biological effect, since they are first subjected to various transformations — metabolism [6]. Metabolism of chemical compounds is caused by genetically determined biochemical individuality of each person [7]. It is proved that a person has a genetic control over the metabolism of chemical compounds entering the body, therefore, depending on the characteristics of the genome, different individuals can maintain stability or, conversely, detect increased sensitivity to chemical agents of technogenic genesis [4]. From the point of view of genetics, these differences are explained by individual characteristics, which are based on human genetic polymorphism [8–10]. Currently, there are more than 300 genes responsible for the neutralization of xenobiotics [11]. These genes are called “environmental genes” or “predisposing genes”.

The activity and speed of synthesis of enzymes of the first and second phase of biotransformation are influenced by many factors: genetics, gender, age, constitution, nutrition, smoking, alcohol, diseases, medication [11, 12]. These factors determine individual effects (e.g., enzyme P450) when interacting with xenobiotics in specific individuals.

Nutrition is one of the most important factors affecting biotransformation [11]. Activity of en-

личные индивиды могут сохранять устойчивость либо, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к химическим агентам техногенного генеза [4]. С точки зрения генетики эти различия объясняются индивидуальными особенностями, в основе которых лежит генетический полиморфизм человека [8–10]. В настоящее время известно более 300 генов, ответственных за обезвреживание ксенобиотиков [11]. Такие гены получили название «гены окружающей среды» («environmental genes») или «гены предрасположенности» («predisposing genes»).

На активность и скорость синтеза ферментов первой и второй фаз биотрансформации оказывают влияние многие факторы: генетика, пол, возраст, конституция, питание, курение, алкоголь, болезни, прием лекарственных средств [11, 12]. Эти факторы определяют индивидуальные эффекты (например, фермент Р450) при взаимодействии с ксенобиотиками у конкретных лиц.

Питание является одним из важнейших факторов, влияющих на биотрансформацию [11]. Активность ферментов метаболизма чужеродных соединений отчетливо зависит от питания. Известно, что оптимальное функционирование защитно-адаптационных систем зависит от обеспеченности организма полноценными белками, микроэлементами (железом, селеном, медью, цинком и марганцем), витаминами-антиоксидантами (Е, А, В, С), кальцием, пищевыми добавками [13–15]. Алиментарный дефицит большинства перечисленных выше нутриентов регистрируется у большинства групп населения и требует первоочередной коррекции среди пищевых дисбалансов. Но есть и некоторые нутриенты, которые могут усугубить ситуацию, основной группой таких нутриентов являются жиры, потребление которых следует сократить в условиях чужеродной нагрузки [15]. В одинаковых окружающих условиях болеют далеко не все, а лишь восприимчивые к повреждающему действию среды люди. К настоящему времени во многих странах уже проведены когортные исследования, связывающие характер питания беременной, внутриутробное развитие плода, питание младенца на первом году жизни с формированием широко распространенных заболеваний человека и долговременными последствиями для здоровья в последующей жизни. В Западной Сибири уже получены доказательства этого для некоторых генов. Но это лишь начало пути, лишь некоторые гены из более 200, что относят к этой системе. Однако переносить в полном объеме результаты исследований, выполненных в других странах, на популяцию россий-

zymes of metabolism of foreign compounds clearly depends on nutrition. It is known that the optimal functioning of the protective and adaptive systems depends on the provision of the body with full-fledged proteins, trace elements (iron, selenium, copper, zinc and manganese), antioxidant vitamins (E, A, B, C), calcium, food additives [13–15]. Nutritional deficiency of most of the above nutrients is recorded in most groups of the population and requires priority correction among food imbalances. But there are also some nutrients that can aggravate the situation, the main group of such nutrients are fats, the consumption of which should be reduced under conditions of foreign load [15]. In the same environment suffer not all, but only susceptible to the damaging effects of the environment people. To date, cohort studies have been carried out in many countries linking the diet of the pregnant woman, prenatal development, infant nutrition in the first year of life with the formation of widespread human diseases and long-term health consequences in later life. In Western Siberia evidence for some genes has already been obtained. But this is only the beginning, only some of the more than 200 genes that belong to this system. However, it is impossible to transfer the full results of studies carried out in other countries to the population of Russian children, so Russian prospective studies using standardized epidemiological questionnaires to determine the nature of nutrition and lifestyle of pregnant women and young children, as well as the possibility of nutritional and other correction.

It is obvious that the combination of family lifestyle and optimal nutrition is of great importance for the birth of a healthy child. The provision of the woman's body with all the necessary nutrients, vitamins and trace elements is an indisputable factor that contributes to the onset of the desired pregnancy, its physiological course and normal fetal development. It is known that a full, rational and balanced diet of the mother during pregnancy should ensure the normal course of the processes of growth and fetal development, during pregnancy and childbirth. According to WHO experts worldwide, the main cause of complicated pregnancy (miscarriage, premature birth, preeclampsia) and fetal development disorders (body weight deficiency, malformations, chromosomal diseases, autism) is malnutrition, which affects 2 billion people on the planet (with a total population of about 7 billion).

ских детей нельзя, поэтому необходимы российские проспективные исследования с использованием стандартизованных эпидемиологических анкет-вопросников для определения характера питания и образа жизни беременных женщин и детей раннего возраста, а также возможности нутритивной и иной коррекции.

Очевидно, что немаловажное значение для рождения здорового ребенка имеет именно совокупность образа жизни семьи и оптимальное питание. Обеспеченность организма женщины всеми необходимыми нутриентами, витаминами и микроэлементами — бесспорный фактор, способствующий наступлению желанной беременности, ее физиологическому течению и нормальному развитию плода. Известно, что полноценное, рациональное и сбалансированное питание матери во время беременности должно обеспечить нормальное течение процессов роста и внутриутробного развития плода, течение беременности и родов. По оценкам экспертов ВОЗ во всём мире главной причиной осложнённой беременности (невынашивание, преждевременные роды, преэклампсия) и нарушений развития плода (дефицит массы тела, врождённые пороки, хромосомные болезни, аутизм) является именно недоедание, от которого на планете страдают 2 млрд человек (при общей численности населения около 7 млрд).

Нерациональное питание, как в количественном, так и в качественном отношении, приводит к увеличению осложнений беременности (преэклампсия, невынашивание, анемия) и родов (аномалии родовой деятельности, родовой травмы), задержке внутриутробного развития плода и патологии новорожденного. Особенности трудовой деятельности (режим и условия работы, физические и эмоциональные нагрузки) также оказывают пагубное влияние на репродуктивное здоровье. Таким образом, наиболее информативной характеристикой внешней среды являются показатели репродуктивной функции женщины как наиболее чувствительной к воздействию неблагоприятных факторов различного происхождения.

В последние годы в России коэффициент рождаемости составляет 1.3 вместо необходимого для воспроизводства населения 2.15. Важной медицинской составляющей решения этой проблемы является преодоление бесплодия. По статистике на сегодняшний день доля бесплодных браков в РФ составляет 8–17.5 % и не имеет тенденции к снижению.

Исходя из представленных выше данных и учитывая высокий процент бездетности, сохра-

Irrational nutrition, both quantitatively and qualitatively, leads to an increase in complications of pregnancy (preeclampsia, miscarriage, anemia) and childbirth (abnormalities of birth activity, birth trauma), delay in fetal development and pathology of the newborn. The characteristics of work (working conditions, physical and emotional stress) also have a detrimental effect on reproductive health. Thus, the most informative characteristic of the external environment is the indicators of the reproductive function of women as the most sensitive to the effects of adverse factors of different origin.

In recent years the birth rate in Russia is 1.3 instead of the necessary 2.15 for the reproduction of the population. An important medical component of the solution to this problem is to overcome infertility. According to statistics, today the share of infertile marriages in Russia is 8–17.5 % and has no downward trend.

Based on the data presented above and taking into account the high percentage of childlessness, the preservation and restoration of reproductive health is the most important medical and public task, the successful solution of which determines the possibility of reproduction of the species and the preservation of the gene pool. Diseases of the reproductive sphere require significant costs for the treatment and use of high reproductive technologies. It is also worth noting that today one of the priorities of medicine is the prevention of the development and progression of diseases.

The role of obstetricians and gynecologists in the antenatal clinic is invaluable and extremely important in the birth of children. But the task of the health authorities is to detect prenatal pathology: detection of gross malformations. As for the diseases, the outcome of which may appear after birth, they are of little concern to obstetricians. Here come the neonatologists and pediatricians, that is, doctors work separately, not taking into account all factors.

In this regard, studies aimed at a comprehensive assessment of the functioning of the reproductive system of women depending on the influence of external environmental factors and the development of measures to reduce the damaging effects of these factors are of great importance.

AIM OF THE RESEARCH

Study and evaluation of the influence of external factors, nutrition of women and their families before pregnancy and during gestation.

нение и восстановление репродуктивного здоровья является важнейшей медицинской и государственной задачей, благополучное решение которой определяет возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда. Заболевания репродуктивной сферы требуют существенных затрат на лечение и применения высоких репродуктивных технологий. Также стоит отметить, что на сегодняшний день одним из приоритетных направлений медицины является профилактика развития и прогрессирования заболеваний.

Роль акушеров-гинекологов в женской консультации неоценима и крайне важна в рождении детей. Но в задачи органов здравоохранения входит обнаружение пренатальной патологии: выявление грубых пороков развития. Что касается заболеваний, исход которых может проявиться после рождения, то они уже мало волнуют акушеров. Здесь вступают неонатологи и педиатры, т. е. врачи работают разрозненно, не учитывая все факторы.

В связи с этим большую значимость приобретают исследования, направленные на комплексную оценку функционирования репродуктивной системы женщин в зависимости от влияния внешних факторов окружающей среды и разработку мероприятий по снижению повреждающего воздействия этих факторов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение и оценка влияния внешних факторов, питания женщины и ее семьи до беременности и в период гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (НГМУ) (заведующий кафедрой — профессор, д-р мед. наук И.О. Маринкин) совместно с кафедрой педиатрии НГМУ (заведующий кафедрой — профессор, д-р мед. наук Е.Г. Кондюрина) создана и внедрена в женских консультациях г. Новосибирска научно-исследовательская программа «Перспективное сравнительное когортное исследование влияния роли питания и образа жизни семьи на здоровье детей», в ходе которой было проведено анкетирование (эпидемиологические анкеты-вопросники для определения характера питания и образа жизни беременных женщин) 55 беременных женщин в возрасте 20–40 лет, срок беременности — 23–24 нед гестации, разделенных на 3 группы (1-я группа — 15 женщин с установленным диагнозом эндокринного и маточного бесплодия,

MATERIALS AND METHODS

On the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Novosibirsk State Medical University (NSMU) (Head of the Department — Professor, Dr. Sci. (Med.) I.O. Marinkin) together with the Department of Pediatrics of NSMU (Head of the Department — Professor, Dr. Sci. (Med.) E.G. Kondyurina) a research and development program “Prospective comparative cohort study of the impact of the role of nutrition and family lifestyle on children’s health” was created and introduced in the antenatal clinics in Novosibirsk, during which a survey (epidemiological questionnaires to determine the nature of nutrition and lifestyle of pregnant women) of 55 pregnant women aged 20–40 years, pregnancy — 23–24 weeks of gestation, divided into 3 groups (group 1 — 15 women diagnosed with endocrine and uterine infertility, group 2 — 20 women with pregnancy complications, group 3 was a control group and included 20 women with normal pregnancy) was conducted. The questionnaire included the analysis of nutritional behavior and quality of nutrition, genograms, pregnancy attitude test, socioeconomic and professional status, environmental conditions, harmful habits, physical activity level before pregnancy and at the 25th week of gestation. The survey was accompanied by a retrospective analysis of medical records of these women to assess obstetric and gynecological history and extragenital pathology. Also the data from the report of the West Siberian Hydrometeorology and Environmental Monitoring Administration for 2015 was included.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the data showed that the average age of the subjects was higher (28.4 years) in group 1 (women with infertility), while the lowest (25.6 years) — in the control group 3 (women with normal pregnancy).

In addition, women of group 1 are distinguished by a real declaration of anxiety for the child and the overvalued maternity combined with anxiety about their failure, which is expressed in a positive non-verbal and undifferentiated or negative verbal images of their child and themselves as a mother.

The study of anthropometric data and body mass index (BMI) revealed that in the 1st and 2nd groups there were women with obesity (in the group 1 obesity of the 1st and 3rd degrees prevailed, in the group 2 — obesity of the 1st and 2nd degrees), in contrast to the 3rd control group, in which obesity in women was not observed at all.

2-я группа — 20 женщин с осложнениями беременности, 3-я группа была контрольной и включала 20 женщин с нормально протекающей беременностью). Анкета включала анализ пищевого поведения и качества питания, генограммы, тест отношения к беременности, социально-экономического и профессионального статуса, экологического состояния окружающей среды, вредных привычек, уровня физической активности до наступления беременности и на 25-й неделе гестации. Анкетирование сопровождалось ретроспективным анализом медицинских карт данных женщин с целью оценки акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии. Также включались данные отчета ФГБУ «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» за 2015 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что средний возраст исследуемых был выше (28.4 года) в 1-й группе (у женщин с бесплодием), тогда как самый наименьший (25.6 года) — в контрольной 3-й группе (у женщин с нормально протекающей беременностью).

Кроме того, женщины 1-й группы отличаются реальной декларацией тревоги за ребенка и сверхценности материнства в сочетании с тревогой по поводу своей несостоятельности, что выражается в позитивном невербальном и недифференцированном или негативном вербальном образах своего ребенка и себя как матери.

При изучении антропометрических данных и индекса массы тела (ИМТ) выявлено, что в 1-й и 2-й группах были женщины с ожирением (в 1-й группе превалировало ожирение 1-й и 3-й степеней, во 2-й группе — ожирение 1-й и 2-й степеней), в отличие от 3-й контрольной группы, в которой ожирение у женщин не наблюдалось вообще.

Для женщин из 1-й группы характерны следующие психологические особенности: эмоциональная неустойчивость, склонность к гиперстеническому реагированию; склонность к перепадам настроения; болезненное отношение к неудачам с накоплением отрицательных эмоций и их взрывчатым выплеском; склонность к формированию сверхценных идей, что проявляется в сверхценности беременности, своей репродуктивной функции; искажение женской идентичности: усиление маскулинных качеств и ослабление женственности, отвержение собственной женственности; снижение уровня социальной адаптации, отсутствие гибкости во взаимодействии; конфликтные отношения с матерью, иногда выражающиеся в некритичной идеализации и недифференциро-

Women from the 1st group are characterized by the following psychological features: emotional instability, a tendency to hypersthenic response; a tendency to mood swings; painful attitude to failure with the accumulation of negative emotions and their explosive splash; a tendency to form super-valuable ideas, which manifests itself in the excess value of pregnancy, its reproductive function; distortion of female identity: strengthening masculine qualities and weakening of femininity, rejection of their own femininity; decrease in the level of social adaptation, lack of flexibility in interaction; conflict relations with the mother, sometimes expressed in uncritical idealization and undifferentiated view of the relationship with her; dissatisfaction with themselves, overestimated self-esteem; dissatisfaction with the attitude of others, claims to them; protective declaration of the value of motherhood; reduced value of the child; increased anxiety with a predominantly expressed emotional component; possible lack of awareness of the disease, euphoria; hetero-aggression, often suppressed.

Women of the 2nd group were diagnosed with such psychological features: emotional instability, tendency to hyposthenic reaction; tendency to low mood, irritability; decrease in general activity; susceptibility to stress, tendency to depression; dependence on others, search for external help; normal female identity, increased femininity; anxious, dependent, symbiotic relationship with the mother; self-doubt, low self-esteem, guilt; trust, uncritical in relation to others; uncertainty in their maternal competence, over-responsibility; increased value of the child, but may be reduced; increased anxiety with a predominantly somatic (functional) component; neurotization of the type of “escape to the disease”; autoaggression, often depressed, the risk of suicide.

The revealed features indicate that women of the 1st and 2nd groups have, firstly, a pronounced internal conflict in the maternal sphere; secondly, violations of psychological adaptation and infantile way to resolve the conflict situation by the type of somatization; thirdly, differences in the form of conflict in the maternal sphere, adaptation mechanisms and forms of somatization of the conflict situation.

In the 1st group of women studied infertility was of two types — endocrine (86.6 %) and uterine (13.3 %). It is worth noting that in the structure of uterine infertility the absolute majority were uterine myomas (hormone-dependent benign neoplasm).

The system of regulation of the menstrual cycle (MC) is one of the most sensitive to changes in en-

ванном представлении об отношениях с ней; неудовлетворенность собой, завышенная самооценка; неудовлетворенность отношением к себе других, претензии к ним; защитное декларирование ценности материнства; пониженная ценность ребенка; повышенная тревожность с преимущественно выраженной эмоциональной составляющей; возможно недостаточное осознание болезни, эйфория; гетероагрессия, чаще подавленная.

У женщин 2-й группы диагностированы такие психологические особенности: эмоциональная неустойчивость, склонность к гипостеническому реагированию; склонность к пониженному настроению, раздражительность; снижение общей активности; подверженность стрессам, склонность к депрессиям; зависимость от окружающих, поиск внешней помощи; нормальная женская идентичность, усиление женственности; тревожные, зависимые, симбиотические отношения с матерью; неуверенность в себе, заниженная самооценка, чувство вины; доверие, некритичность по отношению к другим; неуверенность в своей материнской компетентности, сверхответственность; повышенная ценность ребенка, но возможна пониженная; повышенная тревожность с преимущественно выраженной соматической (функциональной) составляющей; невротизация по типу «бегство в болезнь»; аутоагрессия, чаще подавленная, риск суицида.

Выявленные особенности свидетельствуют о том, что женщины 1-й и 2-й групп имеют, во-первых, выраженный внутренний конфликт в материнской сфере; во-вторых, нарушения психологической адаптации и инфантильный способ разрешения конфликтной ситуации по типу соматизации; в-третьих, различия по форме конфликта в материнской сфере, адаптационным механизмам и формам соматизации конфликтной ситуации.

В 1-й группе исследуемых женщин бесплодие было двух видов — эндокринное (86.6 %) и маточное (13.3 %). Стоит отметить, что в структуре маточного бесплодия абсолютное большинство составляли миомы матки (гормонально-зависимое доброкачественное новообразование).

Система регуляции менструального цикла (МЦ) является одной из наиболее чувствительной к изменению параметров внешней среды. И при оценке менструальной функции было выявлено, что процент нарушения МЦ в 1-й группе (73.3 %) значительно превышал таковой во 2-й и 3-й группах.

В 1-й группе исследуемых в 100 % случаев был выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, во 2-й группе отягощенность анамнеза присутствовала в 95 % случаев. В 3-й

environmental parameters. And in the evaluation of menstrual function revealed that the percentage of violations of MC in the 1st group (73.3 %) was significantly higher than that in the 2nd and 3rd groups.

In the 1st group of patients in 100 % of cases there was a burdened obstetric and gynecological history, in the 2nd group there was a burdened history in 95 % of cases. In 3rd group, obstetric and gynecological diseases were observed in 90 % of cases. It can also be noted that in the 2nd group pathological conditions in previous pregnancies and births were much more common than in the control group.

There was no significant difference in the structure of extragenital pathology in all groups.

When studying the structure of complications of gestation in group 2, it was found that the most frequent complication of this pregnancy was the threat of fetus wastage, followed by early toxicosis of pregnant women, bleeding in the first and second half of pregnancy, an equal number — anemia of pregnant women, fetoplacental insufficiency, pre-eclampsia, low water.

During the analysis of the professional history and the results of the survey of the relevant block, it was found that the representatives of the 2nd group were more exposed to adverse factors than in the other groups. But still it is worth noting that the most harmful factor was sedentary work among employed women of the 1st and 2nd groups, which can be the main cause of hypodynamia, since most of the day is the time spent in the workplace.

Further, the environment in the place of residence and living conditions of the studied women were evaluated. The predominant number of women of the first group lived in Leninsky (46.6 %) and Dzerzhinsky (26.6 %) districts of Novosibirsk. The same pattern of distribution was revealed in the 2nd group: Leninsky district — 50 %, Dzerzhinsky district — 30 %. While in the control group, the 3rd group distribution by districts was without significant difference.

The presence of factories and enterprises located near the places of residence was taken into account. It turned out that the plants were near the houses of women of the 1st group in 40 % of cases, while women of the 2nd group — only 15 % of cases, and there were no enterprises or plants near the place of residence of the studied 3rd group.

An important characteristic of the habitat is the presence of green plantations of the surrounding area. The most green areas were around the places of residence of women of the 3rd group. About half of the women in the 1st and 2nd groups lived in areas

группе акушерско-гинекологические патологии наблюдались в 90 % случаев. Также можно отметить, что во 2-й группе патологические состояния при предыдущих беременностях и родах были гораздо чаще, чем в контрольной группе.

Существенной разницы в структуре экстрагенитальной патологии во всех группах не отмечалось.

При изучении структуры осложнений гестации во 2-й группе было выявлено, что самым частым осложнением настоящей беременности оказалась угроза прерывания беременности, далее следовали ранний токсикоз беременных, кровотечения в первой и второй половине беременности, равное количество — анемия беременных, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, маловодие.

В ходе анализа профессионального анамнеза и результатов анкетирования соответствующего блока было обнаружено, что у представительниц 2-й группы подверженность неблагоприятным вредным факторам была выше, чем в остальных группах. Но все же стоит отметить, что наиболее пагубным фактором явилась сидячая работа среди трудоустроенных женщин 1-й и 2-й групп, которая может быть основной причиной гиподинамии, так как большую часть дня составляет время, проведенное на рабочем месте.

Далее были оценены окружающая среда в месте проживания и жилищно-бытовые условия исследуемых женщин. Преобладающее число женщин первой группы проживали в Ленинском (46.6 %) и Дзержинском (26.6 %) районах г. Новосибирска. Такая же картина распределения была выявлена и во второй группе: Ленинский район — 50 %, Дзержинский район — 30 %. Тогда как в контрольной, третьей группе распределение по районам было без значительной разницы.

Учитывалось наличие расположенных вблизи мест проживания заводов и предприятий. Оказалось, что заводы находились вблизи домов женщин 1-й группы в 40 % случаев, тогда как женщин 2-й группы — лишь в 15 % случаев, и вообще не оказалось предприятий или заводов рядом с местом проживания исследуемых 3-й группы.

Важной характеристикой среды обитания является наличие зеленых насаждений окружающей территории. Наиболее озелененные территории были вокруг мест проживания женщин третьей группы. Около половины женщин первой и второй групп проживали на территории с небольшим количеством зеленых насаждений. Немаловажным явился тот факт, что по сравнению с контрольной группой некоторые исследуемые пер-

with little green plantations. An important fact was that in comparison with the control group, some of the studied groups of the 1st and 2nd groups live in conditions of complete absence of green plantations.

The place of walks was also taken into account. Most often women of the 1st group walked in the yard and on the street. The majority of pregnant women of the 2nd group indicated that they walk on the street more often than in parks or in the yard. The most favorite place for walks of 3rd group women were parks or squares, the area outside the city.

Assessing the impact of exogenous factors, a significant criterion should be recognized lifestyle of the studied women. According to the results of the analysis of medical records and questionnaires, we revealed the presence of harmful habits, namely smoking, before pregnancy in 35 % of women of 2nd group, while in 1st group smoking women accounted for 13.3 %, and in 3rd group before pregnancy smoked only 10 %. Also in 2nd group, 15 % of women continued smoking cigarettes during pregnancy.

Physical activity (training in a gym or swimming pool) before pregnancy took place only in 40 % in the 1st group and 35 % in the 2nd group, when in the control group this indicator was 90 %. The similar situation developed with occupations by the normalized physical exercises during pregnancy (training in a gym, swimming pool, water aerobics and special exercises for pregnant women) in the 2nd and 3rd groups in which results differed in 10 times.

The use of certain products containing antioxidants or with their possible content (including dihydroquercetin) for the last 12 months, taking into account the multiplicity of use, has been estimated in points. It was revealed that this indicator was 31.6 points per woman in the first group; in the second group — 40 points per woman. In the third control group, the indicator was 27.9 points per 1 woman, which is significantly lower than in the group with complicated pregnancy, but slightly different from this indicator in the group of women with infertility. Also taken into account the daily use of mayonnaise, which was not so high, but higher in the second and first groups compared to the third; processed cheese included in their daily diet only women of the second group; margarine in the list of used products was not found; butter — approximately in equal amounts in all groups. Semi-finished products were used more often studied the second group then the third group and then the first. Fast food was eaten less often than once a week, all the subjects of the first and third groups, while in the

вой и второй группы проживают в условиях полного отсутствия зеленых насаждений.

Также учитывалось место прогулок. Чаще всего женщины 1-й группы гуляли во дворе дома, а также по улице. Большинство беременных 2-й группы указали, что по улице они гуляют чаще, чем в парках или во дворе дома. Наиболее излюбленным местом для прогулок исследуемых 3-й группы оказались парки или скверы, местность за городом.

Оценивая влияние экзогенных факторов, существенным критерием следует признать образ жизни исследуемых женщин. По результатам анализа медицинских карт и анкетирования мы выявили наличие вредных привычек, а именно курения, до беременности у 35 % женщин 2-й группы, тогда как в 1-й группе курящие женщины составляли 13.3 %, а в 3-й до беременности курили лишь 10 % исследуемых. Также во 2-й группе 15 % женщин продолжали курение сигарет во время беременности.

Физическая активность (занятия в спортивных залах или бассейне) до беременности имела место лишь у 40 % исследуемых 1-й группы и 35 % 2-й группы, когда в контрольной группе данный показатель составлял 90 %. Подобная ситуация складывалась с занятиями нормированными физическими упражнениями во время беременности (занятия в спортивном зале, посещение бассейна, аквааэробика и специальные упражнения для беременных) во 2-й и 3-й группах, в которых результаты различались в 10 раз.

Употребление отдельных продуктов, содержащих антиоксиданты или с их возможным содержанием (в том числе дигидрохверцетин), за последние 12 мес с учетом кратности употребления было оценено в баллах. Выявлено, что данный показатель составил у исследуемых первой группы 31.6 балла на одну женщину; у второй группы — 40 баллов на одну женщину. В третьей, контрольной группе показатель равнялся 27.9 балла на 1 женщину, что ощутимо ниже, чем в группе с осложненной беременностью, но незначительно отличается от данного показателя в группе женщин с бесплодием. Также учитывалось ежедневное употребление майонеза, которое было не столь высоким, но выше во второй и первой группах по сравнению с контрольной; плавленый сыр включали в свой ежедневный рацион только женщины второй группы; маргарин в списке употребляемых продуктов не встречался; масло — примерно в равном количестве во всех группах. Полуфабрикаты употребляли чаще исследуемые второй группы, далее третьей группы и затем

second group this indicator was 95 %, the remaining 5 % could follow such a diet 1–3 times a week.

It was interesting to trace the daily amount of fruit and vegetables consumed over the past 12 months. Much more fruits and vegetables (5–6 fruits or vegetables per day) were eaten by women in the control group, in contrast to the study of the first and second groups, where the largest was 4 vegetables or fruits per day. It was also found that in the same groups women could not eat fruits or vegetables during the day. The use of dietary supplements in all three groups was not noted. In the first group, 73.3 % of women took vitamins. It was revealed that the studied second group was twice less likely to take vitamin and mineral complexes in the pregravid period (in 40 % of cases) in contrast to the women of the third group (85 %). But during the course of the gestational period pregnant women of both groups almost equally took the necessary vitamins, iron and iodine preparations (85 and 95 % respectively). In the control group most pregnant women took vitamin and mineral complexes with metafolin (200 µg) and folic acid (200 µg) 3 months before conception and from the 13th week additionally used polyunsaturated fatty acids (docosahexaenoic acid). The survey showed that pregnant women of the second group were 9 times less likely to use special nutrition in contrast to pregnant women of the third group, which together could also affect the course of pregnancy in women of the second group, leading to anemia, fetal abnormalities, fetoplacental insufficiency, fetal development delay syndrome, etc.

CONCLUSION

The analysis of the data obtained during the survey showed that the occurrence of endocrine forms of infertility can be primarily associated with adverse environmental conditions, in particular with air pollution due to emissions of harmful toxic substances by enterprises, gaseous emissions of motor vehicles against the background of lack of greening of the territories of residence. Potentiation of this factor is observed in combination with obesity, inactivity (including sedentary work), smoking and low daily consumption of vegetables and fruits. The pathology of pregnancy was a condition largely due to the influence of external factors. First of all, on the part of nutrition, including excessive consumption of products containing antioxidants, respectively, rich in fats and simple carbohydrates, as well as a small amount of vegetables and fruits in the daily diet in combination with insufficient vitamin and mineral support in the

первой. Фастфудом питались реже, чем 1 раз в неделю, все исследуемые первой и третьей группы, тогда как во второй группе данный показатель составил 95 %, остальные 5 % могли следовать такому питанию 1–3 раза в неделю.

Интересным было проследить ежедневное количество потребляемых фруктов и овощей за последние 12 мес. Гораздо больше фруктов и овощей (5–6 фруктов или овощей в день) съедали женщины контрольной группы в отличие от исследуемых первой и второй групп, где наибольшим оказалось 4 овоща или фрукта в день. Также было выявлено, что в этих же группах женщины могли вообще не употреблять фрукты или овощи в течение дня. Употребление БАДов во всех трех группах не отмечалось. В первой группе витамины принимали 73,3 % женщин. Выявлено, что исследуемые второй группы вдвое реже принимали витаминно-минеральные комплексы (ВМК) в предгравидарном периоде (в 40 % случаях) в отличие от женщин третьей группы (85 %). Но во время протекания самого гестационного периода беременные обеих групп практически в равном соотношении принимали необходимые витамины, препараты железа и йода (85 и 95 % соответственно). В контрольной группе большинство беременных принимали ВМК с метафолином (200 мкг) и фолиевой кислотой (200 мкг) за 3 мес до зачатия и с 13-й нед дополнительно использовали полиненасыщенные жирные кислоты (докозагексаеновую кислоту). Анкетирование показало, что беременные второй группы в 9 раз реже употребляли специальное питание в отличие от беременных третьей группы, что в совокупности также могло повлиять на протекание беременности у женщин второй группы, приводя к анемиям, аномалиям развития плода, фетоплацентарной недостаточности, синдрому задержки развития плода и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных в ходе анкетирования данных показал, что возникновение эндокринных форм бесплодия может быть в первую очередь сопряжено с неблагоприятной экологической обстановкой, в частности с загрязнением атмосферного воздуха за счет выброса предприятиями вредных токсических веществ, газообразными выбросами автотранспорта на фоне недостатка озеленения территорий проживания. Потенцирование данного фактора наблюдается при сочетании его с ожирением, гиподинамией (в том числе сидячей работой), курением и низким ежедневным употреблением овощей и фруктов. Патология беременности оказалась состоянием, во многом обусловлен-

pregravid period and refusal of special nutrition of pregnant women. Smoking aggravates the impact of any exogenous factors, especially if it continues during pregnancy. Also, an important role is played by the environmental condition in the place of residence and production factors in conjunction with prolonged physical inactivity and obesity. In this regard, starting from the early stages of pregnancy, the doctor should assess the nutritional behavior of the pregnant woman and make recommendations for its correction, and it should be remembered that the most important role in the compliance of pregnant women belongs to the doctor and his authority and ability to convince depends largely on the effectiveness of therapy and prevention of many gestational complications. The need and importance of nutritional support for gestation, adequate preparation for pregnancy of the family is beyond doubt.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ным воздействием внешних факторов. В первую очередь, со стороны питания, включая чрезмерное употребление продуктов, содержащих в своем составе антиокислители, соответственно богатых жирами и простыми углеводами, а также малое количество овощей и фруктов в ежедневном рационе в сочетании с недостаточной витаминно-минеральной поддержкой в предгравидарном периоде и отказом от специального питания беременных. Курение отягощает воздействие любых экзогенных факторов, особенно если продолжается во время беременности. Также большую роль играют экологическое состояние в месте проживания и производственные факторы в совокупности с продолжительной гиподинамией и ожирением. В связи с этим, начиная с ранних сроков беременности, врачу необходимо проводить оценку пищевого поведения беременной и давать рекомендации по его коррекции, причем следует помнить, что важнейшая роль в комплаентности у беременных женщин принадлежит врачу и от его авторитета и умения убеждать во многом зависит эффективность терапии и профилактики многих гестационных осложнений. Необходимость и важность нутритивной поддержки гестации, адекватной подготовки к беременности семьи не вызывает сомнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maslova E., Strom M., Oken E. et al. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis — longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort // *British J. Nutrition*. 2013. Vol. 110. P. 1313–1325.
2. Гмошинская М.В., Конь И.Я. Изучение пищевого поведения беременных женщин в Москве // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2013. Т. 58, № 3. С. 115–118.
3. Abdel-Raouf Abdel-Aziz Afifi R., Ali D.K., Talkhan H.M. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2013. Vol. 43 (1). P. 125–132.
4. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. Vol. 44. P. 257–265.
5. Guengerich P.F. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity // *The AAPS J.* 2006. No. 8 (1). P. 101–111.
6. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учеб. / под ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калетиной. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. 752 с.
7. Ямковская Е.В. Генетические факторы адаптогенеза человека к токсическому действию нефтехимических веществ // *Естествознание и гуманизм*. 2011. Т. 7, № 1. С. 15–18.
8. Информационный бюллетень Центра теоретического анализа экологических проблем. 2002. № 10. С. 12.
9. Казимирко В.К., Мальцева В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // *Здоровье Украины*. 2004. № 98. С. 160–172.
10. Bartsch Y., Nair U., Risch A. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* 2000. Vol. 9. P. 3–28.
11. Каркищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины. М., 2007. Т. 2: Классика и альтернативы фармакотоксикологии. 448 с.
12. Куценко С.А. Основы токсикологии: науч.-метод. издание. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.
13. Канарейкина С.Г., Ребезов М.Б., Нургазезова А.Н., Касымов С.К. Методологические основы разработки новых видов молочных продуктов. Алматы, 2015. 124 с.
14. Касымов С.К., Ребезов М.Б. Разработка функциональных продуктов питания для экологически неблагоприятных регионов // *Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та. Серия: Пищевые и биотехнологии*. 2015. Т. 3, № 3. С. 83–91.
15. Тазеддинова Д.Р., Суханбердина Ф.Х., Камар И.К., Абуова А.Б., Максимюк Н.Н. Принципы поддержки процессов биотрансформации ксенобиотиков // *Молодой ученый*. 2016. № 7. С. 358–361.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маринкин Игорь Олегович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

REFERENCES

1. Maslova E., Strom M., Oken E. et al. (2013). Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis — longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *British J. Nutrition*, 110, 1313–1325.
2. Gmshinskaya M.V., Kon I.Ya. (2013). Study of eating behavior in pregnant women in Moscow. *Russian Bull. of Perinatology and Pediatrics*, 58, 3, 115–118.
3. Abdel-Raouf Abdel-Aziz Afifi R., Ali D.K., Talkhan H.M. (2013). Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, 43, 1, 125–132.
4. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. (2012). Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 44, 257–265.
5. Guengerich P.F. (2006). Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *The AAPS J.*, 8, 1, 101–111.
6. Khabriev R.U., Kaletina N.I. (eds.) (2010). *Toxicological Chemistry. Analytical Toxicology: a Tutorial*. Moscow: GEOTAR-Media, 752 p. In Russ.
7. Yamkovaya E.V. (2011). Genetic factors of human adaptogenesis to the toxic effect of petrochemical substances. *Science and Humanism*, 7, 1, 15–18. In Russ.
8. *Newsletter of the Centre for Theoretical Analysis of Environmental Problems*. (2002), 10, 12. In Russ.
9. Kazimirko V.K., Maltseva V.I. (2004). Antioxidant system and its functioning in the human body. *Health of Ukraine*, 98, 160–172. In Russ.
10. Bartsch Y., Nair U., Risch A. (2000). Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.*, 9, 3–28.
11. Karkishchenko N.N. (2007). *Classics and Alternatives to Biomedicine*. Moscow, vol. 2: Classic and alternatives pharmacotoxicology, 448 p. In Russ.
12. Kutsenko S.A. (2004). *Fundamentals of Toxicology: Scientific and Methodological edition*. St. Petersburg: Foliant, 720 p. In Russ.
13. Kanareikina S.G., Rebezov M.B., Nurgazezova A.N., Kasymov S.K. (2015). *Methodological Basis for the Development of New types of Dairy Products*. Almaty, 124 p. In Russ.
14. Kasymov S.K., Rebezov M.B. (2015). Development of functional foods for ecologically unfavorable regions. *Bull. of the South Ural State University. Series: Food and Biotechnology*, 3, 3, 83–91.
15. Tazeddinova D.R., Sukhanberdina F.Kh., Kamar I.K., Abuova A.B., Maksimyuk N.N. (2016). Principles of support for xenobiotic biotransformation processes. *Young Scientist*, 7, 358–361. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Marinkin Igor' Olegovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University.

Sokolova Tatyana Mikhailovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

Соколова Татьяна Михайловна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кулешов Виталий Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Макаров Константин Юрьевич — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кондюрина Елена Геннадьевна — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Зеленская Вера Викторовна — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Усова Анна Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Маринкин И.О., Соколова Т.М., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Усова А.В. Анализ образа жизни, питания и социально-гигиенических факторов в развитии нарушений беременности // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 4–17.

Kuleshov Vitaly Mikhailovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

Makarov Konstantin Yurievich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

Kondyurina Elena Gennadyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University.

Zelenskaya Vera Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University.

Usova Anna Vladimirovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Marinkin I.O., Sokolova T.M., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Usova A.V. (2019). Analysis of lifestyle, nutrition and socio-hygienic factors in the development of pregnancy disorders. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 4–17.

Особенности судебной практики при рассмотрении дел, связанных с дефектами оказания стоматологической помощи при дентальной имплантации

Андреева С.Н.¹, Фетисов В.А.²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»

Peculiarities of judicial practice in dealing with cases involving defects in the provision of dental care for dental implants

Andreeva S.N.¹, Fetisov V.A.²

¹Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow)

²Bureau of Forensic Medical Examination (St. Petersburg)

АННОТАЦИЯ

В статье изложены особенности проведения судебно-медицинских экспертиз с выявлением специфики и проблемных сторон при оценке достигнутых результатов стоматологической реабилитации пациентов, в лечении которых использовались дентальные имплантаты. Материалом послужили 135 гражданских дел, связанных с дефектами оказания имплантологической помощи за период 2013–2016 гг., содержащие заключения экспертов из независимых и государственных судебно-медицинских экспертных учреждений, иски, заявления граждан и решения судов.

В ходе анализа выявлено существование определенных отличий в методиках проведения таких экспертиз, что обусловлено свойствами самого метода дентальной имплантации, характеризующегося длительным периодом лечения, технической и методологической сложностью лечения, финансовой емкостью, а также участием в процессе лечения большого количества специалистов. Перспективное планирование разработок новых критериев существующих методик оценки должно проводиться с учетом постоянного ситуационного анализа формирующейся судебной практики по имплантологическим делам. Это позволит объективизировать оценку достигнутых результатов лечения и увеличить доказательность экспертной оценки.

Ключевые слова: стоматологическая помощь с использованием дентальных имплантатов, гражданское судопроизводство, качество оказания медицинской помощи, судебно-медицинская экспертиза.

ABSTRACT

The article presents the peculiarities of forensic examinations with the identification of characteristic features and problem sides in assessing the achieved outcomes of the dental rehabilitation of patients who used dental implants in their treatment. We analysed 135 civil cases related to defects in the provision of implant care for the period 2013–2016, containing the conclusions of experts from independent and state forensic medical institutions, statements of the claim of citizens and court decisions.

The analysis showed the existence of certain differences in the methods of conducting such examinations, which is due to the properties of the dental implantation method it self characterized by a long period of treatment, the technical and methodological complexity of treatment, the financial capacity of the method, and the participation of a large number of specialists in the treatment process. The perspective planning of the development of new criteria for the assessment of existing methods should be based on the ongoing situational analysis of emerging judicial practice in implant cases. This will allow to objectify the assessment of the achieved results of the treatment and to increase the evidence of peer review.

Keywords: dental care with the use of dental implants, civil litigation, the quality of medical care, forensic medical examination.

Поступила 04.02.2019
Принята 15.03.2019

* Автор, ответственный за переписку
Фетисов Вадим Анатольевич: Санкт-Петербургское ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы». 195067, Санкт-Петербург, Екатерининский просп., 10.
E-mail: f_vaddimm64@mail.ru

Received 04.02.2019
Accepted 15.03.2019

*Corresponding author
Fetisov Vadim Anatolyevich: Bureau of Forensic Medical Examinations, 10, Ekaterininskiy Prospect, St. Petersburg, 195067, Russia.
E-mail: f_vaddimm64@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Раздел стоматологии об оказании стоматологической имплантологической помощи, т. е. хирургического и ортопедического лечения пациентов с дефектами зубных рядов с помощью дентальных имплантатов, за последнее десятилетие динамично развивается в России. Расширяется ассортимент систем имплантатов, каждая из которых представляет все большее количество моделей имплантатов с различными формами, поверхностями, материалами, призванными полностью удовлетворить потребности врачей-стоматологов с учетом многообразия возможных клинических условий. Процесс глобализации производства имплантатов и формирование единого информационного пространства для стоматологического сообщества, безусловно, расширяют географию проводимых операций по установке дентальных имплантатов. Этот метод лечения постепенно теряет статус «эксклюзивности» и становится более доступным для населения всех регионов страны. Факты свидетельствуют о благоприятной перспективе инновационного развития данного направления в российской стоматологии, использования результатов научных исследований и разработок для улучшения качества протезов, совершенствования технологий изготовления имплантатов и широком внедрении данного метода на внутреннем рынке страны. У этого процесса существует и обратная сторона. Имплантологическое лечение, несмотря на прогресс технологий, остается одним из самых сложных и затратных методов стоматологического лечения. Это связано с высокими требованиями к квалификации специалистов, оснащенности рабочего места врача и зуботехнической лаборатории, а также с длительностью процесса реабилитации, комплексностью лечения (сочетания хирургических, ортопедических, ортодонтических методов), экономической составляющей и т. д. Эти имманентные свойства имплантологического лечения находят свое отражение и в судебной практике по делам о некачественном оказании стоматологической помощи при проведении дентальной имплантации.

Ранее обсуждались вопросы специфичности комиссионных судебно-медицинских экспертиз по дефектам диагностики и лечения в стоматологии и влияние этих особенностей на обоснованность и пригодность экспертных заключений для их оценки судебно-следственными органами [1–6]. Авторы отметили необходимость формирования индивидуальных алгоритмов проведения экспертных оценок в таких делах и дискутировали

INTRODUCTION

The section of dentistry on the provision of dental implant care, i.e. surgical and orthopaedic treatment of patients with dentition defects with the help of dental implants, has been developing dynamically in Russia over the past decade. The range of implant systems is expanding, each of which represents an increasing number of implant models with different shapes, surfaces, materials, designed to fully meet the needs of dentists, taking into account the variety of possible clinical conditions. The process of globalization of implant production and the formation of common information space for the dental community, of course, expand the geography of the dental implant surgeries. This method of treatment is gradually losing the exclusivity status and becoming more accessible for the population of all regions of Russia. The facts indicate a favourable prospect of innovative development of Russia implant surgery and using the results of research to improve prostheses and the technology of making implants as well as widespread adoption of this method in the domestic market of the country. This process has a down side. Implant treatment, despite the progress of technology, remains one of the most complicated and costly methods of dental treatment. This is due to the high qualification requirements for the dentists, the equipment of the doctor's workplace and that of the dental laboratory, as well as the length of the rehabilitation process, the complexity of the treatment (a combination of surgical, orthopaedic, orthodontic methods), the economic component, etc. The immanent properties of implant treatment are also reflected in court practice in cases of poor quality dental care during tooth implantation.

The issues of specificity of the forensic medical examinations on defects of diagnosis and treatment in dentistry and the impact of these features on the validity and suitability of expert opinions for their evaluation by judicial and investigative bodies were previously discussed [1–6]. The authors noted the need for individual algorithms for expert judgments in such cases and discussed the existing problems of communication, interpretation of the law and certain conventionality of conclusions of expert commissions [7–9]. However, the issues of expert judgments of dental care using dental implants are still beyond the scope of the research.

AIM OF THE RESEARCH

To study the features of conducting forensic medical examinations with the identification of the

о существующих проблемах коммуникации, толкования права и определенной условности выводов экспертных комиссий [7–9]. Однако вопросы экспертных оценок стоматологической помощи с использованием дентальных имплантатов остались пока за рамками проведенных исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей проведения судебно-медицинских экспертиз с выявлением специфики и проблемных сторон в оценке достигнутых результатов стоматологической реабилитации пациентов, в лечении которых использовали дентальные имплантаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучили 1100 гражданских дел за 2013–2016 гг. о некачественном оказании стоматологической помощи населению страны. Выбор данного периода обусловлен увеличением исков в связи с некачественным оказанием стоматологической помощи начиная с 2012–2013 гг. (до 2010 г. гражданскими судами РФ рассматривалось в год не более 10–20 дел, а начиная с 2013 г. — более 400–600 дел). Кроме того, официальные базы судебных решений содержат наиболее информативные данные начиная с 2010 г., когда вступил в силу Федеральный закон от 22.12.2008 N 262-ФЗ «Об обеспечении доступа к информации о деятельности судов в Российской Федерации».

Из 1100 дел 135 (12 %) касались дентальной имплантации, при этом за указанный период иски, связанные с таким лечением, составили 10–14 % от общего количества дел о некачественном оказании стоматологической помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировали статистические показатели стоматологической помощи по дентальной имплантации и выявили следующие тенденции:

1. Четко прослеживается влияние гендерного фактора: 119 (88 %) из 135 дел были инициированы женщинами.

2. Наибольшее количество исковых требований к качеству оказания имплантологической помощи предъявлено к работе врачей-стоматологов частных клиник (ОАО и ЗАО) — 119 (88 %) дел; по врачам учреждений государственной и муниципальной форм собственности — 13 (10 %) дел; по индивидуальным предпринимателям — 3 (2 %) дела.

3. Срок от момента оказания стоматологической помощи до вынесения судебного решения составил в среднем 2 года 3 мес (минимальный срок — 8 мес, максимальный — 5.5 года).

specifics and problem sides in assessing the achieved results of the dental rehabilitation of patients who underwent dental implantation.

MATERIALS AND METHODS

We studied 1 100 civil court cases concerning substandard dental service being heard in 2013–2016. The choice of this period is connected with the increase in claims due to the poor quality of dental care from 2012–2013 (until 2010, civil courts of the Russian Federation heard no more than 10–20 cases per year, and since 2013, more than 400–600 cases). In addition, the official databases of court decisions contain the most informative data since 2010, when the Federal Law dated December 22, 2008, No. 262-FL “On providing access to information on the activities of courts in the Russian Federation” came into force.

Of the 1 100 cases, 135 (12 %) cases concerned dental implantation, while for a specified period, claims related to such treatment accounted for 10–14 % of the total number of cases of substandard dental care.

RESULTS AND DISCUSSION

We analyzed the statistical indicators of dental care for dental implantation and identified the following trends:

1. The influence of the gender factor is clearly traced: 119 (88 %) of the 135 cases were initiated by women.

2. The greatest number of claims for the quality of implant treatment made by the dentists in private clinics (JSC and CJSC) — 119 (88 %) of cases; 13 (10 %) cases concerned the doctors of state and municipal institutions; 3 (2 %) cases concerned individual entrepreneurs.

3. The period from the moment of providing dental care to making an adjudication amounted to an average of 2 years 3 months (the minimum period was 8 months, the maximum was 5.5 years).

4. The number of court decisions in cases of dental implant care, in which patient requirements were fully or partially met, was correlated with the number of decisions in all dental cases. According to the data obtained in 2013–2016 60 % of dental care claims were satisfied. In civil cases involving the implant care, the claims were satisfied in full or in part also in 60 % of cases (Table 1), the refusal was registered in 35 % of court decisions. In other cases, amicable agreements were reached (4 %) or cases were suspended (1 %).

4. Число судебных решений по делам об оказании дентальной имплантологической помощи, в которых полностью или частично были удовлетворены требования пациентов, соотносилось с числом решений по всем стоматологическим делам. По нашим данным в 2013–2016 гг. в делах стоматологической направленности удовлетворялось 60 % исковых требований. По гражданским делам, связанным с оказанием имплантологической помощи, исковые требования удовлетворялись полностью или частично также в 60 % случаев (табл. 1), отказ зарегистрирован в 35 % судебных решений. В остальных случаях заключены мировые соглашения (4 %) или дела были приостановлены (1 %).

Тем не менее сравнительный анализ судебной практики по делам, связанным с дефектами оказания стоматологической помощи при использовании дентальных имплантатов, позволил определить ряд характерных особенностей.

Например, в стоматологических исках компенсацию морального вреда (МВ) пациенты запрашивали в среднем в 75 % случаев. Суды удовлетворили 62 % этих требований. В делах, связанных с имплантологическим лечением, 100 % исковых заявлений содержали такое требование, удовлетворены были 60 %. Сумма запрашиваемой компенсации МВ в делах имплантологической направленности в среднем составила 370 000 руб., причем в 14 % случаев не превышала 50 000 руб., в 58 % определялась от 100 000 до 450 000 руб. и в 28 % случаев от 500 тыс. до 3 млн руб. Для сравнения в гражданских делах, касающихся дефектов оказания традиционной стоматологической помощи, 37 % исковых требований включали компенсацию МВ в размере, не превышающем 50 000 руб.

Nevertheless, a comparative analysis of cases involving substandard dental care when using dental implants made it possible to determine certain characteristic features.

For example, in dental claims, patients requested compensation for moral harm (MH) patients in 75 % of cases. The courts granted 62 % of these claims. In cases involving implant treatment, there were 100 % of the claims for moral harm, 60 % were satisfied. The sum of the requested compensation of MH in implant treatment cases was on average 370 000 rubles. This sum did not exceed 50 000 rubles in 14 % of cases, it was determined from 100 000 to 450 000 rubles in 58 % and in 28 % of cases, it was from 500 thousand to 3 million rubles. To compare, in civil cases involving substandard traditional dental care, 37 % of claims included compensation for MH in the amount not exceeding 50 000 rubles.

This feature is explained by the high cost of implant treatment, high patient expectations, the complexity of eliminating unforeseen consequences, as well as the severity of complications caused by unsuccessful surgical interventions, such as damage to nerve endings, paraesthesia, deformations, fractures of the facial bones, etc. In cases of court decisions, clinics are obliged to pay patients the amount that is 2–2.5 times more than the cost of treatment itself.

The next feature of legal practice is a high percentage of cases, in which claims were made at once to several clinics. In 13 (10 %) civil cases for substandard dental implant care, two clinics were sued; and in one case, 3 different clinics were accused. This is a very serious problem due to the fact that the surgical and orthopaedic stages of treatment of one patient are carried out not only in various clinics but

Таблица 1. Распределение судебных решений по делам, связанным с дефектами оказания дентальной имплантологической помощи (2013–2016 гг.)

Table 1. Distribution of court decisions in cases involving poor dental implant care (2013–2016)

Судебное решение / Decision	Количество дел, абс. (%) / The number of cases, abs. (%)
Удовлетворить исковые требования полностью To sustain a plaintiff's claim in full	6 (4)
Удовлетворить исковые требования частично To sustain a plaintiff's claim in part	76 (56)
Отказать в исковых требованиях To deny a plaintiff's claim	47 (35)
Заключено мировое соглашение An amicable agreement was reached	5 (4)
Дело приостановлено, решение не вынесено The case is suspended, the decision was not made	1 (1)
Всего... / Total...	135 (100)

Данная особенность объясняется высокой стоимостью имплантологического лечения, большими ожиданиями пациентов, сложностью устранения непредвиденных последствий, а также тяжестью осложнений, обусловленных неудачными оперативными вмешательствами, как то: повреждение нервных окончаний, парестезии, деформации, переломы костей лица и т. д. В подобных случаях решения судов обязывают клиники выплачивать пациентам суммы, в 2–2.5 раза превышающие стоимость самого лечения.

Следующая особенность судебной практики — высокий процент дел, в которых искивые требования предъявлялись сразу к нескольким клиникам. В 13 (10 %) гражданских делах по некачественному оказанию имплантологической помощи обвинялись две, а в 1 случае три разные клиники. Это очень серьезная проблема связана с тем, что хирургические и ортопедические этапы лечения одного пациента проводят не только в различных клиниках, но и в разных городах страны. В подобных случаях неизбежно нарушаются принципы преемственности медицинской помощи, грамотного планирования всего комплекса имплантологического лечения, не согласовываются сроки и объемы различных этапов лечения, а важная медицинская информация передается дробно и часто в усеченном или искаженном виде. Экспертам трудно оценить результаты лечения, определить этапы, на которых возникли дефекты оказания помощи, степень влияния ошибок на все последующие этапы лечения. Так, в деле № 2-18/2016 по иску гр-ки В. (Свердловская область) эксперты не смогли «оценить значение данных КТ для оценки остеоинтеграции имплантатов», так как отсутствовали какие-либо данные о сроках проведения операции по их установке, проведенной в другом регионе страны.

Еще одной особенностью является наличие большого количества дел, в которых перед экспертами ставятся вопросы о соответствии установленных имплантатов тем, которые согласовывались на этапе планирования лечения. Так, в деле № 2-167/2013 по иску гр-ки Х. (г. Челябинск) эксперты исследовали вопросы возможности и допустимости использования пластиночных имплантатов вместо винтовых. В деле № 33-5542/2015 (г. Самара) определили, что врачи стоматологической хирургии поставили имплантаты, которые не были сертифицированы на территории РФ, а в результате пациентка не могла закончить лечение. По иску гр-ки К. (дело № 33-9579/2015, г. Санкт-Петербург) экспертам пришлось доказывать, что установленные имплантаты «не явля-

also in different cities of the country. In such cases, the principles of continuity of medical care, proper planning of the whole complex of implant treatment are inevitably violated, terms and volumes of different treatment stages are not coordinated, and important medical information is transmitted fractionally and often in a truncated or distorted form. It is difficult for experts to evaluate the results of treatment, to determine the stages, at which defects of care have arisen, and to understand the degree of influence of errors on all subsequent stages of treatment. Thus, in case No. 2-18 / 2016, at the suit of Ms V. (Sverdlovsk region), experts could not “assess the value of CT data for assessing osseointegration of implants”, since there were no data on the timing of the operation to install them, conducted in another region of the country.

Another feature is the presence of a large number of cases, in which experts have to access the compliance of installed implants with those agreed upon at the stage of treatment planning. Thus, in accordance with the claim of Ms H. (in case No. 2-167/2013), experts investigated the possibility and acceptability of using laminar implants instead of screw ones. In case No. 33-5542/2015 (Samara), it was determined that dentists-surgeons supplied implants that were not certified in the Russian Federation, and as a result, the patient could not finish the treatment. In accordance with the claim filed by Ms K. (case No. 33-9579/2015, St. Petersburg), the experts had to prove that the installed implants “are not identical to Nobel implants”, the use of which was agreed with the patient.

The most complex examinations are associated with difficulties in predicting the level of achievement of planned results. Difficulties are caused by the absence of unambiguous criteria for the necessary and sufficient number of implants with infinite variability of possible defects in the oral cavity. These circumstances provoke often unreasonable suspicions of patients in the greed of doctors. At the claim of Ms P., the Republic of Karelia (case No. 33-4053/2016), judicial recourse was caused by the patient's confidence that the doctors knew about the “inappropriateness of the services offered” and “deliberately did not inform her properly, intentionally misleading in order to derive benefit.” “The useless and expensive services offered (according to the plaintiff)” consisted in the fact that 2 installations of dental implants in the upper jaw did not have a positive outcome; the implants were removed, and

ются идентичными имплантатами фирмы “Нобель”, постановка которых была согласована с пациенткой.

Наиболее сложные экспертизы связаны с трудностями прогнозирования степени достижения запланированных результатов. Затруднения вызывает отсутствие однозначных критериев по необходимому и достаточному числу имплантатов при бесконечной вариабельности возможных дефектов в полости рта. Эти обстоятельства провоцируют часто необоснованные подозрения пациентов в корыстности врачей. В деле № 33-4053/2016 по иску гр-ки П. (Республика Карелия) обращение в суд было вызвано уверенностью пациентки в том, что врачи знали о «нецелесообразности предлагаемых услуг» и «сознательно не информировали ее должным образом, умышленно вводя в заблуждение с целью извлечения выгоды». «Предлагаемые заранее бесполезные и дорогостоящие (по заявлению истца) услуги» заключались в том, что 2 операции по установлению dentальных имплантатов на верхней челюсти не имели положительного результата; имплантаты удалили, а пациентке предложили обычный полный съемный протез. В деле № 2-293/2015 по иску гр-ки Б. (г. Ростов-на-Дону) врачей-стоматологов обвинили в умышленном увеличении числа поставленных имплантатов в корыстных целях.

Характерная особенность судебной практики по делам, связанным с некачественным оказанием стоматологической помощи, — значительное влияние фактора миграции врачей-стоматологов или их деятельность одновременно в нескольких клиниках. В деле № 33-12224/2015 гр-ка А. (г. Красноярск) предъявила исковые требования к одной клинике, в то время как различные хирургические этапы один и тот же лечащий врач оказывал в разных медицинских организациях из-за отсутствия в клиниках необходимых лицензий на оказание некоторых видов помощи. Кроме выявления дефектов оказания имплантологической помощи, при проведении экспертизы возникла необходимость установить ответчика, на которого должна быть возложена вина за неблагоприятные последствия и причиненный вред здоровью. Восстановление дефектов протезами с опорой на имплантаты, как правило, продолжается длительно, и при проведении экспертизы возникают дополнительные сложности по получению необходимых материалов из-за смены владельцев клиник.

Трудности оценки результатов лечения в некоторых случаях провоцируют определенную условность в выводах экспертов или вынуждают экспертов отказывать в ответах на поставлен-

the patient was offered the usual full removable denture. In case No. 2-293/2015, in accordance with the claim of Ms B. (Rostov-on-Don), dentists were accused of deliberately increasing the number of implants supplied for selfish purposes.

A characteristic feature of legal practice in cases involving substandard dental care is the significant influence of the migration factor of dentists or their work simultaneously in several clinics. In case No. 33-12224/2015, Ms A. (Krasnoyarsk) made a claim regarding one clinic, while the same attending physician performed different surgical stages in various clinics due to the lack of licenses for the delivery of certain types of dental care in some clinics. In addition to identifying defects in the implant care, during the examination, it became necessary to establish the defendant, who should be blamed for the adverse effects and the damage to his health. The restoration of defects with prostheses based on implants, as a rule, lasts a long time, and during the examination additional difficulties arise in obtaining the necessary materials due to the change of owners of clinics.

Difficulties in evaluating the results of treatment in some cases provoke certain conventionality in the conclusions of experts or force experts to refuse to answer the questions posed because of the impossibility to confirm their opinion with objective data. Thus, in case No. 2-2766/2015, according to the claim made by Ms N. (Saratov), the experts gave the conclusion that “the removal of two implants in the 1.2 and 1.4 tooth projection was conditionally preventable” if it were carried out in a timely treatment of the focus of infection in the tooth 1.1. In case No. 2-2685/2014, according to the claim of Ms K. (Lipetsk), there were no roentgen pictures, and the experts refused to answer the question about the nature of the neuropathy and the interrelation of the dental implantation and damage to the third branch of the trigeminal nerve.

Implant treatment is always complex, therefore several professionals need to be involved: not only dentists, surgeons or orthopaedists but also general practitioners, periodontists, orthodontists, physiotherapists, radiologists, etc. Difficulties of interaction also require the participation of a large number of professionals. For example, in case No. 2-18/2016, at the claim of Ms P. (Nizhny Novgorod), it was necessary to determine whether there was a causal connection between the implant installation and the impossibility to continue ortho-

ные вопросы из-за невозможности подтвердить свое мнение объективными данными. Так, в деле № 2-2766/2015 по иску гр-ки Н. (г. Саратов) эксперты дали заключение, согласно которому «удаление двух имплантатов в проекции 1.2 и 1.4 зуба было условно предотвратимым», если бы было проведено своевременно лечение очага инфекции в зубе 1.1. В деле № 2-2685/2014 по иску гр-ки К. (г. Липецк) не было рентгенологических данных, и эксперты отказались отвечать на вопрос о природе невропатии и наличии взаимосвязи операции по установке дентальных имплантатов и повреждении третьей ветви тройничного нерва.

Имплантологическое лечение всегда комплексное, поэтому в реализации услуг необходимо участие нескольких специалистов: не только врачей стоматологов-хирургов или ортопедов, но и терапевтов, пародонтологов, ортодонт, физиотерапевтов, рентгенологов и т. д. Возникающие сложности взаимодействия также требуют участия большого числа специалистов. Например, в деле № 2-18/2016 по иску гр-ки П. (г. Нижний Новгород) в ходе экспертизы следовало определить наличие причинно-следственной связи между установкой имплантата и невозможностью продолжения ортодонтического лечения с помощью несъемной ортодонтической аппаратуры для достижения запланированного результата.

При проведении комиссионных экспертиз по оценке качества реабилитации пациентов с использованием имплантологических методов чаще обсуждается понятие неделимости стоматологической услуги. В судебной практике еще не сложилось однозначного понимания, можно ли отдельно обсуждать качество постановки имплантатов и адекватность воспроизведения функции жевания с помощью несъемных ортопедических конструкций с опорой на имплантаты либо весь комплекс услуг надо оценивать как единую услугу. В деле № 2-233/2015 по иску гр-ки С. (г. Новосибирск) признали, что можно отдельно рассматривать хирургическое лечение (имплантаты остеointегрированы и могут быть повторно использованы для протезирования) и ортопедическое лечение. В деле № 2-4763/2015 по иску гр-ки З. (Московская область) эксперты оценивали качество 2 операций по установке дентальных имплантатов на обеих сторонах верхней челюсти, проведенных в разное время. При второй операции была повреждена верхнечелюстная пазуха и возник синусит. Суд, оценивая экспертное заключение, пришел к выводу, что «вся услуга была оказана некачественно, в связи с чем уплаченная стоимость медицинской услуги подлежит взысканию с ответчика в пользу

odontic treatment with nonremovable orthodontic equipment to achieve the planned result.

When conducting commission examinations to assess the quality of rehabilitation of patients undergoing implant care, the concept of indivisibility of dental services is more often discussed. In judicial practice, there is still no unambiguous understanding of whether it is possible to separately discuss the quality of implant installation and the adequacy of reproducing the chewing function using fixed orthopaedic structures based on implants or the whole range of services should be assessed as a single service. In case No. 2-233/2015, according to the claim of Ms S. (Novosibirsk), they recognized that surgical treatment can be considered separately (implants are osseointegrated and can be reused for prosthetics) and orthopaedic treatment. In case No. 2-4763/2015, according to the claim filed by Ms Z. (Moscow Region), experts assessed the quality of 2 dental implant installations on both sides of the upper jaw, performed at different times. In the second operation, the maxillary sinus was damaged and sinusitis appeared. The court, assessing the expert opinion, came to the conclusion that “the whole service was provided poorly, in connection with which the paid cost of the medical service is subject to recovery from the defendant in favour of the claimant in full”. The argument of the defendant that the plaintiff does not have any claims to work on the other side of the jaw, therefore, the requirements are not fully satisfied, the court finds that they are not based on the law and contradict clause 9 of pt 5 of art. 19 of the Federal Law of 21.11.2011 No 323-FL “On the basis of the protection of public health in the Russian Federation” and the law “On the protection of consumer rights”. In case No. 2-1531/2014, at the claim of Ms K. (Kaliningrad), the court disagreed with the arguments that since “the implantation was performed by the defendant in a timely manner, with a good survival of the implants, and the patient only needs re-prosthetics”, the plaintiff may not claim refund of the full cost of services. The conclusion of the court was unequivocal: “...the patient has the right to demand full compensation for damages caused by the existing defects.”

The peculiarity of expert assessments in cases involving implant treatment is the unresolved problem of responsibility for the final decision. When replacing defects in the dentition, various prosthetic

истца в полном объеме». Довод ответчика о том, что к работе на другой стороне челюсти претензий у истицы нет, поэтому требования полностью удовлетворению не подлежат, суд находит не основанными на законе и противоречащими п. 9 ч. 5 ст. 19 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и закону «О защите прав потребителей». В деле № 2-1531/2014 по иску гр-ки К. (г. Калининград) суд не согласился с доводами, что, поскольку «имплантация выполнена ответчиком своевременно, с хорошей приживаемостью имплантатов, а пациент нуждается только в повторном протезировании», истец не вправе требовать возврата полной стоимости услуг. Вывод суда был однозначный: «...пациент вправе потребовать полного возмещения убытков, причиненных в связи с имеющимися недостатками».

Особенностью экспертных оценок в делах, связанных с имплантологическим лечением, является нерешенность проблемы ответственности за принятие окончательного решения. При замечении дефектов зубных рядов возможны различные варианты протезирования с учетом не только клинических условий, но и эстетических пожеланий и материальных возможностей пациента. Положение о том, что за все отвечает врач, далеко не является аксиомой. В деле № 11-19/2015 по иску гр-ки С. (Владимирская область) суд счел обоснованным довод о том, что пациентка была предупреждена о возможных осложнениях, подписала согласие, а также проинформирована об отсутствии гарантийного срока на коронку с циркониевым абатментом (врачи предлагали использовать титановый абатмент), т. е. взяла риски на себя. При возникновении скола коронки было отказано признать помощь некачественной. В деле № 33-1149/2016 по иску гр-ки П. (Мурманская область) суд не согласился с тем, что, если пациент был заранее предупрежден о трудностях протезирования разнонаправленных имплантатов и совместно с врачом сам принял решение не удалять эти имплантаты и продолжить ортопедическое лечение, помощь нельзя признать некачественной. Врачей стоматологов-ортопедов признали виновными в неправильном планировании, так как пациент, «не являясь специалистом и рассчитывая на правильность выбора врачом методов лечения в целях достижения запланированного результата, не мог определить, что предложенное врачом устранение недостатков в виде установки коронок на имплантаты нецелесообразно».

По результатам изучения судебных дел относительно оценки качества лечения с использова-

options are possible, taking into account not only the clinical conditions but also the aesthetic wishes and material capabilities of the patient. The statement that the doctor is responsible for everything is far from an axiom. In case No. 11-19/2015, at the claim of Ms S. (Vladimir Region), the court found reasonable the argument that the patient had been warned about possible complications, had signed an agreement, and had been also informed that there was no warranty period for the zirconium crown abutment (doctors suggested using a titanium abutment), i.e. she had taken the risks. In the event of a chipped tooth crown, it was refused to recognize the dental care substandard. In case No. 33-1149/2016, at the claim of Ms P. (Murmansk Region), the court did not agree that if the patient had been warned in advance about the difficulties of prosthetics of differently directed implants and, together with the doctor, he decided not to remove these implants and continue orthopaedic treatment, care can not be considered substandard. The orthopaedic dentists were found guilty of improper planning, as the patient, “not being a specialist, and relying on the correct choice of treatment methods by the doctor in order to achieve the planned result, could not determine that correction of defects proposed by the doctor in the form of installing crowns on implants to be inexpedient.”

After the study of court cases regarding the assessment of the quality of dental implant care, we can formulate the main problems identified by experts:

1. Errors of planning and preparation for treatment, including oral cavity sanitation, orthodontic preparation, necessary laboratory tests, X-ray examination, making templates, planning the type of orthopaedic construction (with artificial gingiva or conditionally removable design), etc.
2. Lack of interaction between professionals: dentists-surgeons, orthopaedic dentists, orthodontists, etc.
3. Lack of necessary documents: detailed, informal consent, contract, medical record, calculation of the cost of treatment, etc.
4. Violation of the timing of the various stages of treatment both when installing implants after extraction of teeth, and during repeated surgeries and operations after sinus lifting, maxillary sinusitis, neuropathies, etc.
5. Violation of methods: incorrect positioning of implants, choice of the number of implants and

нием дентальных имплантатов можно сформулировать основные проблемы, выявляемые экспертами:

1. Ошибки планирования и подготовки к лечению, включая санацию полости рта, ортодонтическую подготовку, необходимые анализы, рентгенологическое исследование, изготовление шаблонов, планирование вида ортопедической конструкции (с искусственной десной или условно-съемная конструкция) и т. д.

2. Отсутствие взаимодействия специалистов различного профиля: стоматологов-хирургов, стоматологов-ортопедов, стоматологов-ортодонтот и т. д.

3. Отсутствие необходимых документов: подробного, неформального информированного согласия, договора, медицинской карты, калькуляции стоимости лечения и т. д.

4. Нарушение сроков проведения различных этапов лечения как при установке имплантатов после удаления зубов, так и при повторных операциях и операциях после синус-лифтинга, гайморита, невротий и т. д.

5. Нарушение методик: неправильные позиционирование имплантатов, выбор числа имплантатов и алгоритма проведения операции (формирование ложа, выбор размера имплантата) и т. д.

6. Недостаточная фиксация причин изменения плана лечения (постановка дополнительных имплантатов или удаление имеющихся, изменение вида конструкции, сроков лечения и т. д.) и отсутствие документов, подтверждающих согласование этих изменений с пациентом.

7. Отсутствие адекватного ведения пациента после операции или протезирования при дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава, гальванизме, невротиях, травматическом повреждении нервных стволов или при переломах нижней челюсти и т. д.

Принимая во внимание относительную новизну метода реабилитации пациентов с использованием дентальных имплантатов, становится очевидным, что судебная практика по этим делам находится на этапе формирования понимания и толкования юридической природы некоторых нормативных и правовых документов, связанных с оценкой методов и методик лечения и достигнутых результатов имплантологического лечения.

Для формирования единообразного понимания и применения норм процессуального права требуется не только время. Необходима сложная работа по выявлению и устранению расхождений между определенными нормативно-правовыми

the algorithm of the operation (formation of the bed, the choice of the size of the implant), etc.

6. Insufficient recording of the reasons for changing the treatment plan (installing additional implants or removing existing ones, changing the type of structure, terms of treatment, etc.) and the lack of documents confirming the agreement of these changes with the patient.

7. Lack of adequate patient management after surgery or prosthetics in case of dysfunctions of the temporomandibular joint, galvanism, neuropathies, traumatic damage to the nerve trunks or fractures of the lower jaw, etc.

Taking into account the relative novelty of the method of rehabilitation of patients with the use of dental implants, it becomes obvious that the legal practice in these cases is at the stage of forming an understanding and interpretation of the legal nature of some regulatory and legal documents related to the assessment of methods of treatment and achieved outcomes of implant treatment.

It takes more than time to form a uniform understanding and application of procedural law. A challenging task is to identify and eliminate discrepancies between certain legal and regulatory documents governing implant care; to develop effective criteria for assessing the quality of treatment and its outcomes. It is important to constantly carry out a situational analysis of legal practice for the future planning of expert assessments and to identify the most objective indicators that have the flexibility necessary for a wide range of choice of planned prospects, as well as to determine the need for financial, material and labour resources.

It should also be recognized that the work of the State Duma of the Russian Federation on the approval of the Federal Law “On Amendments to the Federal Law of 21.11.2011 N 323-FL ‘On the Principles of Citizen Health Protection in the Russian Federation’”, which will be designed to approve the need to develop a standard form of clinical guidelines and protocols on management of patient, which will undoubtedly affect the work of experts.

CONCLUSION

We highlighted the features and problematic aspects of the evaluation of the achieved results of dental rehabilitation, in the treatment of which dental implants were used. Certain differences were established in the methods of examination. These differences are due to the properties of the meth-

документами, регулирующими оказание имплантологической помощи; разработке эффективных критериев оценки качества лечения и его результатов. Важно постоянно осуществлять ситуационный анализ судебной практики для перспективного планирования экспертных оценок и выявления наиболее объективных показателей, обладающих необходимой для широкого диапазона выбора плановых перспектив гибкостью, а также с целью определения потребностей в финансовых, материальных и трудовых ресурсах.

Следует также признать очень актуальной работу Государственной Думы РФ по утверждению Федерального закона «О внесении изменений в федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»», который будет призван утвердить необходимость разработки типовой формы клинических рекомендаций и протоколов ведения пациента, что, несомненно, повлияет на работу экспертов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены характерные особенности и проблемные стороны при оценке достигнутых результатов стоматологической реабилитации пациентов, в лечении которых использовались дентальные имплантаты. Установлены определенные отличия в методиках проведения экспертиз, что обусловлено свойствами самого метода дентальной имплантации, характеризую-

од of dental implantation, characterized by a long period of treatment, technical and methodological complexity of therapy, financial capacity of the method, as well as the participation of a large number of professionals in the treatment. Evaluation of dental rehabilitation should be carried out taking into account the ongoing situational analysis of the emerging judicial practice in implant cases, which will objectify the assessment of treatment outcomes and increase the evidence of the presented data.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

щегося длительным периодом лечения, технической и методологической сложностью лечения, финансовой емкостью метода, а также участием в процессе лечения большого количества специалистов. Оценка стоматологической реабилитации должна проводиться с учетом постоянного ситуационного анализа формирующейся судебной практики по имплантологическим делам, что позволит объективизировать оценку достигнутых результатов лечения и увеличить доказательность представленных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Изучение проблемы судебно-медицинской экспертизы при медицинских спорах // Мед. право: теория и практика. 2015. Т. 1, № 1 (1). С. 182–184.
2. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Проведение комиссионных судебно-медицинских экспертиз, связанных с дефектами оказания медицинской помощи в стоматологии // Мед. право: теория и практика. 2015. Т. 1, № 1 (1). С. 185–193.
3. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О., Косухина О.И. Использование судом результатов судебно-медицинской экспертизы по делам, связанным с оказанием медицинской помощи // Мед. право: теория и практика. 2015. Т. 1, № 2 (2). С. 44–48.
4. Гусаров А.А., Попова Т.Г., Фетисов В.А., Кураева Е.Ю., Шония Е.А. Клинико-экспертная оценка неблагоприятных последствий оказания стоматологической имплантологической помощи // Суд.-мед. экспертиза. 2017. Т. 60, № 3. С. 34–38.
5. Ковалев А.В. Порядок проведения судебно-медицинской экспертизы и установления причинно-следственных связей по факту неоказания или ненадлежащего оказания медицинской помощи. Метод. рекомендации. М., 2017. 29 с.

REFERENCES

1. Barinov E.Kh., Romodanovsky P.O. (2015). Study of the problem of forensic medical examination in medical disputes. *Medical Law: Theory and Practice*, 1, 1, 1, 182–184. In Russ.
2. Barinov E.Kh., Romodanovsky P.O. (2015). Realization of commission forensic medical examinations related to substandard medical care in dentistry *Medical Law: Theory and Practice*, 1, 1, 1, 185–193. In Russ.
3. Barinov E.Kh., Romodanovsky P.O., Kosukhina O.I. (2015). The use by the court of the results of the forensic examination of cases involving the provision of medical care *Medical Law: Theory and Practice*, 1, 2, 2, 44–48. In Russ.
4. Gusarov A.A., Popova T.G., Fetisov V.A., Kuraeva E.Yu., Shoniya E.A. (2017). The clinical and expert evaluation of the unfavourable consequences of the provision of the dental implantation treatment. *Forensic Medical Expertise*, 60, 3, 34–38.
5. Kovalev A.V. (2017). *The Procedure of a Forensic Medical Examination and the Establishment of Causal Relationships in the Event of Failure to Provide or Inadequate Medical Care. Guidelines*. Moscow, 29 p. In Russ.
6. Kulakov A.A., Shestakov V.T. (2012). *Examination of the Quality of Dental Care (Clinical Aspects)*. Moscow, 365 p. In Russ.

6. Кулаков А.А., Шестаков В.Т. Экспертиза качества оказания стоматологической помощи (Клинические аспекты). М., 2012. 365 с.
7. Баринов Е.Х., Жаров В.В., Черкалина Е.Н., Бобылева М.В., Косухина О.И. Динамика комиссионных судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам в г. Москве за 2004–2010 гг. // Мед. экспертиза и право. 2012. № 3. С. 46–48.
8. Лузанова И.М. Коммуникативные проблемы при оказании медицинской помощи // Мед. право: теория и практика. 2016. Т. 2, № 2 (4). С. 183–189.
9. Каменева К.Ю., Баринов Е.Х. Категоричные и вероятностные выводы судебно-медицинского заключения по «медицинским» спорам // Мед. право: теория и практика. 2016. Т. 2, № 2 (4). С. 113–116.
7. Barinov E.Kh., Zharov V.V., Cherkalina E.N., Bobyleva M.V., Kosukhina O.I. (2012). The dynamics of commission forensic medical examinations in civil cases in Moscow for 2004–2010. *Medical Expertise and Law*, 3, 46–48. In Russ.
8. Luzanova I.M. (2016). Communicative problems in the rendering of medical care. *Medical Law: Theory and Practice*, 2, 2, 4, 183–189. In Russ.
9. Kameneva K.Yu., Barinov E.Kh. (2016). Categorical and probabilistic conclusions of the medical forensic examination on “medical” disputes. *Medical Law: Theory and Practice*, 2, 2, 4, 113–116. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Светлана Николаевна — канд. мед. наук, заместитель главного врача по поликлинической работе Клиники челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва).

Фетисов Вадим Анатольевич — д-р мед. наук, врач — судебно-медицинский эксперт отделения особо сложных повторных и комиссионных экспертиз отдела сложных экспертиз, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

Образец цитирования: Андреева С.Н., Фетисов В.А. Особенности судебной практики при рассмотрении дел, связанных с дефектами оказания стоматологической помощи при дентальной имплантации // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 18–28.

ABOUT THE AUTHORS

Andreeva Svetlana Nikolaevna — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Care, Clinic for Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow).

Fetisov Vadim Anatolyevich — Dr. Sci. (Med.), Forensic Expert of the Department of Particularly Complex Reexamination and Commission Examination of the Division of Complex Examination, Bureau of Forensic Medical Examination (St. Petersburg).

Citation example: Andreeva S.N., Fetisov V.A. (2019). Peculiarities of judicial practice in dealing with cases involving defects in the provision of dental care for dental implants. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 18–28.

Оценка некоторых клинико-патогенетических взаимосвязей у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и экстракардиальной патологией

Яхонтов Д.А.¹, Хидирова Л.Д.¹, Зенин С.А.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер

Assessment of some clinical pathogenetic interactions in patients with atrial fibrillation in combination with the arterial hypertension and extracardiac pathology

Yakhontov D.A.¹, Khidirova L.D.¹, Zenin S.A.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiologic Dispensary

АННОТАЦИЯ

В проспективном когортном исследовании участвовали 173 мужчины 45–65 лет с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП). Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — 53 пациента с абдоминальным ожирением (АО) и сахарным диабетом (СД) типа 2; 2-я группа — 64 больных с АО без СД; 3-я группа, группа сравнения — 56 больных АГ и ФП без сопутствующей патологии. Исследуемые группы различались по возрасту: средний возраст больных 1-й и 2-й группы был значимо выше, чем у больных группы сравнения. При сравнении биохимических показателей оказалось, что у больных 1-й и 2-й группы уровень калия, мочевины и креатинина крови был достоверно выше по отношению к больным группы сравнения. Маркер фиброза галектин-3 у больных 1-й группы был выше, чем у больных группы сравнения. У пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по отношению к группе сравнения. Снижение ИММЛЖ при сопутствующей коморбидной патологии может быть связано с метаболическими процессами, которые могут замедлять компенсаторную мышечную гипертрофию миокарда.

Таким образом, больным с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета необходима ранняя диагностика и коррекция как АГ, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики раннего и быстро прогрессирующего поражения миокарда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца, сахарный диабет, абдоминальное ожирение.

ABSTRACT

A prospective cohort study included 173 men 45–65 years with arterial hypertension (AH) and atrial fibrillation (AF). The 1st group consisted 53 patients with abdominal obesity (AO) and with diabetes mellitus of type 2; the 2nd group consisted 64 patients with AO without diabetes mellitus; the 3rd group was the comparison one it included 56 patients with AH and AF without accompanied pathology. The studied groups differed on age: average of patients of the 1st and 2nd group was reliably senior, than in patients of the comparison group. During the comparison of biochemical parameters it was found that patients of the 1st and 2nd group had a significant increase in potassium, creatinine, urea compared of the comparison group higher. The fibrosis marker galectin-3 was higher in patients of the 1st group then in patients of the control group. In patients of the 1st and 2nd group there was a significant decrease of the index of mass a myocardium of the left ventricular (IMMLV) compared to patients of the comparison group. The decrease of the IMMLV with concomitant comorbid pathology may be associated with metabolic processes that can slow compensatory muscular hypertrophy of the myocardium.

Поступила 20.09.2018
Принята 12.11.2018

*Автор, ответственный за переписку
Хидирова Людмила Даудовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 20.09.2018
Accepted 12.11.2018

*Corresponding author
Khidirova Ludmila Daudovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Thus, patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension, abdominal obesity and diabetes mellitus needed early diagnostics and correction of both AH and extracardial comorbid diseases in order to prevent early and rapidly progressive myocardial lesions.

Keywords: atrial fibrillation, arterial hypertension, cardiac arrhythmia, diabetes mellitus, abdominal obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма и составляет примерно 30 % среди всех аритмий. Однако следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной и во многом нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей. В качестве патогенетических механизмов ФП рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические нарушения сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Все эти факторы способны привести к структурному ремоделированию предсердий, вследствие чего развивается и прогрессирует ФП. Помимо этого, в соответствии с современными концепциями, одну из ведущих ролей в патогенезе ФП играет иммуновоспалительная активация [3]. Динамика воспалительного процесса независимо от его причин всегда достаточно стандартна, т. е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [4]. Аритмии сердца являются серьезным, часто фатальным проявлением различных состояний и вызывают значительное напряжение нейрогуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме. В свою очередь, изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем вовлекает в процесс адаптации систему иммунитета, которая по современным представлениям является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу [5].

Фибрилляция предсердий является гетерогенным заболеванием, и на сегодняшний день доказана ее связь с другими соматическими заболеваниями, в том числе и некоронарогенной природы (артериальная гипертензия (АГ), приобретенные пороки сердца, тромбоэмболии, кардиомиопатии, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и т. д.) [6]. В недавних исследованиях была показана роль новых факторов риска возникновения первичной ФП, таких как воспаление, фиброз, оксидативный стресс [7].

Возрастает значимость биомаркеров, способных отражать патофизиологические процессы, такие как воспаление с исходом в фиброз и ремо-

INTRODUCTION

The atrial fibrillation (AF) is one of the most often found rhythm disorder and makes about 30 % among all case of arrhythmia. However it is necessary to recognize that AF serious and in many respects an unsolved problem for practical doctors and researchers. An acute or chronic hemodynamic, metabolic and electrophysiological disorder of cardiovascular system are considered as the pathogenetic mechanisms of AF [1, 2]. All these factors are able to lead to structural remodeling of atria, therefore AF develops and progresses. In addition, the immunoinflammatory activation is at the forefront of pathogenesis of AF according to modern concepts [3]. Dynamics of inflammatory process is always standard independently of its reasons, that is the inflammationis – “monopathogenetic” process [4]. Cardiac arrhythmias are serious, often fatal manifestation of various states and cause the considerable tension of the neurohumoral mechanisms responsible for maintenance of a homeostasis in an organism. In its turn, the change of functional activity of nervous and endocrine systems involves in adaptation process the system of immunity which on modern representations is the third regulating system capable to influence actively the neurohumoral sphere [5].

Atrial fibrillation is a heterogeneous disease. Nowadays it is proved its link with other somatic diseases including the diseases of the non-coronary nature (the arterial hypertension (AF)), the acquired valvular disease, a thrombembolism, a cardiomyopathy, diabetes mellitus, abdominal obesity, a chronic obstructive pulmonary disease, etc. [6]. In recent researches the role of new risk factors of appearance of primary AF, such as inflammation, fibrosis, an oxidative stress have been shown [7].

The importance of the biomarkers capable to reflect pathophysiological processes, such as inflammation from the outcome in fibrosis and remodeling of a myocardium increases [8]. Galektin-3 is such biomarkers, which role at atrial fibrillation is actively investigated now. It has been shown that galektin-3 — an excellent target for treatment of fibrosis.

делирование миокарда [8]. К таким биомаркерам относится, в частности, галектин-3, роль которого при фибрилляции предсердий активно изучается в настоящее время. Было показано, что галектин-3 — отличная мишень для лечения фиброза. В эксперименте с искусственно вызванным фиброзом печени включение в пищевой рацион животных специфического ингибитора галектина-3 позволило не только приостановить развитие фиброза миокарда, но и вызвать его регресс [9, 10].

В наблюдательном исследовании обнаружено, что сахарный диабет (СД) и/или АГ ассоциированы с развитием ФП [8], при этом ассоциация СД и АГ с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска [11]. Полученные данные позволили предположить, что гипергликемия увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов с СД и АГ [12]. Во Фрамингемском исследовании (2014) было показано, что сахарный диабет способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск для мужчин — 1.4, для женщин — 1.6) [13, 14].

Абдоминальное ожирение (АО) является частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности. Последняя включает в себя аккумуляцию триглицеридов в миокарде, что приводит к миокардиальному стеатозу и формированию последующей дилатации полостей сердца [14].

Актуальность нашего исследования продиктована тем, что в результате АГ в сочетании с метаболическими нарушениями (СД, АО) возникает поражение миокарда, связанное с недостаточно контролируемым повышенным АД и дистрофией предсердий вместе с гипертрофией желудочков сердца и нарушением ритма сердца уже в самом начале сердечно-сосудистого континуума. В связи с этим необходима ранняя диагностика и коррекция как АГ, так и коморбидных состояний для предотвращения развития ФП [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-патогенетические взаимосвязи у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном когортном исследовании приняли участие 173 мужчины 45–65 лет с артериальной гипертензией и фибрилляцией пред-

сердий. В эксперименте с искусственно вызванным фиброзом печени включение в пищевой рацион животных специфического ингибитора галектина-3 позволило не только приостановить развитие фиброза миокарда, но и вызвать его регресс [9, 10].

В исследовании было обнаружено, что сахарный диабет (СД) и/или АГ ассоциированы с развитием ФП [8], при этом ассоциация СД и АГ с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска [11]. Полученные данные позволили предположить, что гипергликемия увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов с СД и АГ [12]. Во Фрамингемском исследовании (2014) было показано, что сахарный диабет способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск для мужчин — 1.4, для женщин — 1.6) [13, 14].

Абдоминальное ожирение (АО) является частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности. Последняя включает в себя аккумуляцию триглицеридов в миокарде, что приводит к миокардиальному стеатозу и формированию последующей дилатации полостей сердца [14].

Актуальность нашего исследования продиктована тем, что в результате АГ в сочетании с метаболическими нарушениями (СД, АО) возникает поражение миокарда, связанное с недостаточно контролируемым повышенным АД и дистрофией предсердий вместе с гипертрофией желудочков сердца и нарушением ритма сердца уже в самом начале сердечно-сосудистого континуума. В связи с этим необходима ранняя диагностика и коррекция как АГ, так и коморбидных состояний для предотвращения развития ФП [15].

AIM OF THE RESEARCH

To study clinical pathogenetic interrelations at patients with atrial fibrillation and an arterial hypertension in combination with extracardiac comorbid diseases.

MATERIALS AND METHODS

173 men at the age of 45–65 with an arterial hypertension and atrial fibrillation have participated in prospective cohort study. The 1st group included 53 patients with abdominal obesity with diabetes mellitus of type 2 among them (Clinical recommendations “Algorithms of specialized medical care by patients with diabetes mellitus”, Moscow, 2017).

сердий, из них 53 больных абдоминальным ожирением с сахарным диабетом типа 2 (Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», М., 2017) — 1-я группа; 64 больных абдоминальным ожирением без сахарного диабета (Клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», Санкт-Петербург, 2017) — 2-я группа и 56 больных АГ и ФП (группа сравнения) без сопутствующих заболеваний и с отсутствием абдоминального ожирения (индекс массы тела (ИМТ) 20–25). В исследование не включались больные с документированной ишемической болезнью сердца.

Больным проводились стандартное общеклиническое обследование; биохимический анализ крови; УЗИ сердца, а также определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия) и галектина-3 методом ИФА (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро — Уилка, Андерсона — Дарлинга, Крамера — фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро — Франсиа. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный *U*-критерий Манна — Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы различались по возрасту: так, средний возраст больных 1-й группы — 59 ± 7.2 года и 2-й группы 60 ± 4.1 года был достоверно выше, чем в группе сравнения — 57 ± 2.1 года (52; 63); ($p < 0.001$). При сравнении биохимических показателей оказалось, что у пациентов 1-й и 2-й группы были достоверно выше значения мочевины, креатинина и калия крови, чем в группе сравнения. В то же время в группе сравнения данные показатели имели наиболее низкие значения (табл. 1). При оценке липидного спектра достоверные различия были получены только в отношении холестерина (ХС) липо-

The 2nd group included 64 patients with abdominal obesity without diabetes mellitus (Clinical recommendations “Diagnostics, treatment, prevention of obesity and the diseases associated with it”, St. Petersburg, 2017). And there were 56 patients with AH and AF (comparison group) without associated diseases and with absence of abdominal obesity (index of body weight 20–25). The research didn't include patients with documentary coronary heart disease.

A standard general examination was carried out to the patients. There were biochemical blood test, ultrasonography of heart and also estimation of concentration of NT-proBNP with use of set of reagents “NTproBNP-IFA-Best” (“Vektor-Best”, Russia) and galektin-3 by IFA method (Bender MedSystems GmbH, Austria).

Empirical distributions of data were tested on consent with the law of normal distribution by Shapiro — Wilk test, Anderson — Darling test, Cramer — von Mises criterion, Lilliefors test and Shapiro — Francia test. The unpaired *U*-criterion of Mann — Whitney was used for statistical check of hypotheses of equality of numerical characteristics of selective distributions in the compared groups. It was made a calculation of shift of distributions with creation of 95% of a confidential interval for shift. The exact bilateral criterion of Fischer was applied to comparison of binary and categorical indicators. A testing of statistical hypotheses was carried out at critical significance value $p = 0.05$, that is the difference was considered as statistically significant if $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The age of the studied groups was different: average age of patients in the 1st group (59 ± 7.2 years) and the in the 2nd group (60 ± 4.1 years) was reliably over, than in comparison group (57 ± 2.1 years (52; 63)) ($p < 0.001$). When comparing biochemical indicators it was estimated that at patients of the 1st and 2nd group the values of urea, creatinine and potassium of blood were reliably over, than in comparison group. At the same time in comparison group these indicators had the lowest values (Table 1). At assessment of a lipidic range reliable differences have been received only concerning cholesterol (Ch) of lipoproteins of high density which values were the greatest in comparison group (see Table 1).

It was studied the content of brain natriuretic peptide and galektin-3 as the markers reflecting processes of remodeling and fibrosis of a myocardium at patients with atrial fibrillation in combination

Таблица 1. Биохимические показатели больных АГ с ФП и экстракардиальной патологией
Table 1. Biochemical indicators of the patients, who have AH with AF and extracardiac pathology

Показатель / Indicator	Группа 1 / Group 1 (n = 53)	Группа 2 / Group 2 (n = 64)	Группа сравнения / Comparison group (n = 56)	p группа 1 / группа 2 group 1 / group 2
Общий ХС, ммоль/л Total Ch, mmol/l	5.02 (4.16; 6.04)	5.0 (4.37; 5.6)	5.02 (4.16; 6.04)	0.269/0.485
ХС липопротеидов низкой плотности, ммоль/л Ch of low density lipoproteins, mmol/l	2.42 (2.13; 3.02)	2.57 (2.03; 3.18)	2.42 (2.13; 3.02)	0.364/0.656
ХС липопротеидов высокой плотности, ммоль/л Ch of high density lipoproteins, mmol/l	1.4 (1.22; 1.72)	1.4 (1.79; 3.44)	2.31(1.04; 1.85)	0.732/0.001*
Триглицериды, ммоль/л Triglycerids, mmol/l	2.4 (1.04; 2.85)	2.51 (1.24; 2.86)	1.4 (1.22; 1.72)	0.891/0.292
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mcmol/l	112.55 (109.16; 124.84)	117.7 (99.02; 148.29)	101.7 (94.92; 117.29)	0.004*/0.035*
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	6.21 (5.31; 7.63)	6.21 (5.31; 7.63)	5.4 (4.6; 6.76)	0.009*/0.004*
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4.3 (4.1; 4.43)	4.9 (4.07; 4.9)	4.0 (3.8; 4.2)	0.001*/0.003*

* Различия достоверны (при $p < 0.05$) по U-критерию Манна – Уитни.
Differences are reliable (at $p < 0.05$) by Mann's – Whitney U-criterion.

протеидов высокой плотности, значения которого были наибольшие в группе сравнения (см. табл. 1).

Также изучалось содержание мозгового натрийуретического пептида и галектина-3, как маркеров, отражающих процессы ремоделирования и фиброза миокарда у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией. Средний уровень NT-proBNP в 1-й группе составил 123.8 пг/мл (42.92; 157.02) ($p < 0.001$); во 2-й группе — 98.27 пг/мл (51.11; 156.85) ($p = 0.387$), достоверно превышая значение этого показателя в группе сравнения — 67.99 пг/мл (33.5; 115.2) ($p < 0.001$). Несмотря на то, что все средние значения укладываются в рекомендуемый референсный интервал, у больных в 1-й группе все же обнаружены наибольшие значения данного показателя, а у 19.1 % из них он превышал референсные значения (150 пг/мл).

Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных АГ с ФП в сочетании с абдоминальным ожирением был выше, чем у больных группы сравнения, независимо от наличия либо отсутствия СД. Хотя следует отметить, что у пациентов с сочетанием АО и СД (1-я группа) данный показатель был достоверно выше, чем у лиц с АО (2-я группа) и неизменным углеводным обменом. Так, в 1-й группе содержание галектина-3 соста-

with an arterial hypertension. The average level of NT-proBNP in the 1st group was 123.8 pg/ml (42.92; 157.02) ($p < 0.001$); in the 2nd group it was 98.27 pg/ml (51.11; 156.85) ($p = 0.387$), reliably it was exceeded value of this indicator in group of comparison — 67.99 pg/ml (33.5; 115.2) ($p < 0.001$). In spite of the fact that all average values are within the recommended reference interval the greatest values of this indicator are found in patients in the 1st group and at 19.1 % of them it exceeded reference values (150 pg/ml).

The level of galektin-3 in blood serum at patients, who have AH with AF in combination with abdominal obesity was higher, than at patients of comparison group, irrespective of existence or lack of DM. Though it should be noted, that patients with a combination of the AO and DM (the 1st group) had this indicator reliably over, than at persons with the AO (the 2nd group) and not changed carbohydrate metabolism. So, the 1st group contained 29.44 ng/ml (12.70; 97.73) of galektin-3 and the 2nd group it was 17.8 ng/ml (11.32; 51) ($p = 0.005$), in comparison group o it was 13.23 ng/ml (4.97; 40.99) ($p = 0.001$ and $p = 0.009$ respectively) (Fig. 1)

The results of the correlation analysis showed positive connections between level of galektin-3 and existence of AO in group of patients with existence

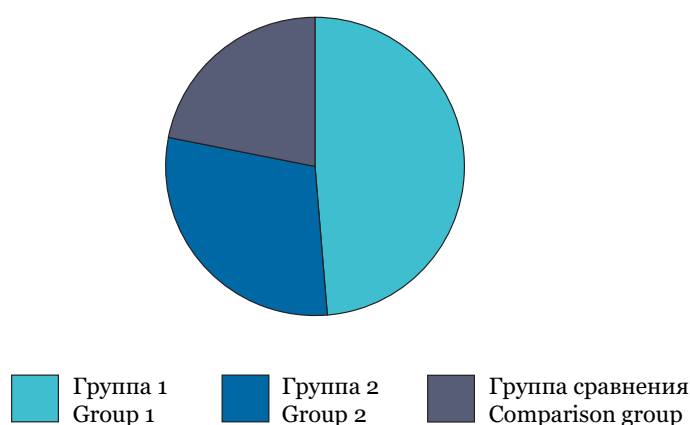


Рис. 1. Оценка уровня галектина-3 в клинических группах
Fig. 1. Assessment of the level of galektin-3 in clinical groups

вило 29.44 нг/мл (12.70; 97.73), во 2-й группе — 17.8 нг/мл (11.32; 51) ($p = 0.005$), в группе сравнения — 13.23 нг/мл (4.97; 40.99) ($p = 0.001$ и $p = 0.009$ соответственно) (рис. 1).

По результатам корреляционного анализа выявлены достоверные положительные связи между уровнем галектина-3 и наличием абдоминального ожирения в группе больных с наличием и отсутствием СД ($r = 0.40$; $r = 0.57$; $r = 0.51$ соответственно) ($p < 0.001$). Полученные данные, таким образом, подтверждают возможную роль галектина-3 как биологического маркера фиброза и ремоделирования миокарда у больных ФП с наличием АГ и ожирения, как при сахарном диабете, так и при его отсутствии, хотя и в меньшей степени выраженности.

Вместе с оценкой биохимических показателей ремоделирования миокарда проводилась ин-

and lack of DM ($r = 0.40$; $r = 0.57$; $r = 0.51$ respectively) ($p < 0.001$). Thus, the obtained data confirm a possible role of galektin-3 as biological marker of fibrosis and remodeling of a myocardium at patients with AH, existence of AH and obesity, both at DM, and at its absence in a less degree of expressiveness.

It was carried out instrumental assessment of remodeling of the left ventricle together with assessment of biochemical indicators of remodeling of a myocardium. It was estimated that the index of mass of a myocardium of the left ventricle in comparison group was reliably over (143 g/m² (125; 157)), than at the patients of the 1st group (118 g/m² (106.5; 131.0)) ($p < 0.001$) and the 2nd group (121 g/m² (107; 132)) ($p < 0.001$) (Fig. 2). The sizes of the left atrium in all studied groups were comparable. The final and diastolic size of

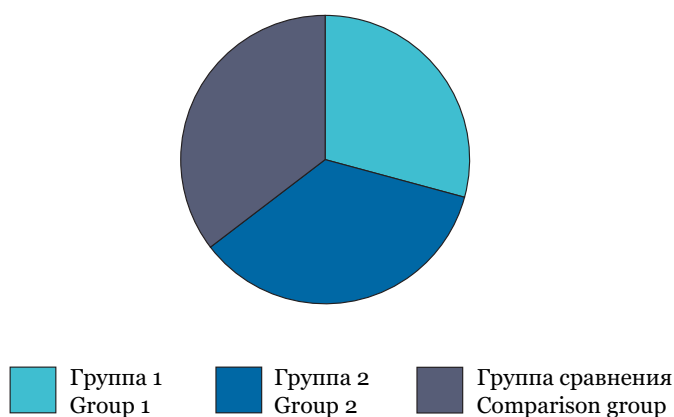


Рис. 2. Оценка индекса массы миокарда левого желудочка в клинических группах
Fig. 2. Assessment of the index of mass of a myocardium of the left ventricle in clinical groups

струментальная оценка ремоделирования левого желудочка. Оказалось, что индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группе сравнения был достоверно выше — 143 г/м² (125; 157), чем у больных 1-й группы — 118 г/м² (106.5; 131.0) ($p < 0.001$) и 2-й группы — 121 г/м² (107; 132) ($p < 0.001$) (рис. 2). Размеры левого предсердия во всех исследуемых группах были сопоставимы. Конечнo-диастолический размер левого желудочка в 1-й группе был достоверно выше — 5.6 см (4.80; 6.15), чем в группе сравнения — 5.2 см (4.6; 6.0) ($p = 0.042$).

Как показало проведенное исследование, у больных АГ и ФП в сочетании с СД и АО достоверно увеличен уровень калия, мочевины и креатинина крови по отношению к группе сравнения. Маркер фиброза галектин-3 у больных АГ и ФП в сочетании с АО выше при сахарном диабете, чем у больных без наличия экстакардиальной патологии. У больных АГ и ФП в сочетании с СД и АО отмечалось достоверное уменьшение ИММЛЖ по отношению к группе сравнения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие коморбидной патологии экстракардиального генеза влияет на выраженность биохимических, гемодинамических и функциональных сдвигов у больных с ФП и АГ. Диагностическая ценность галектина-3 может быть важна в изучении стратификации риска с целью назначения адекватной терапии, мониторинговании ответа на назначенную терапию, а также при прогнозировании коротко- и долгосрочной заболеваемости и смертности. Снижение ИММЛЖ при сопутствующей коморбидной патологии может быть связано с метаболическими процессами, которые могут замедлять компенсаторную мышечную гипертрофию миокарда.

У больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета необходима ранняя диагностика и коррекция как АГ, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики раннего и быстро прогрессирующего поражения миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхонтов Д.А., Зенин С.А., Хидирова Л.Д., Киреева О.В. Характер течения фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии в сочетании с некоронарогенными заболеваниями // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 1. С. 4–10.
2. Гребенкина И.А., Попова А.А., Маянская С.Д. и др. Состояние стенки каротидной артерии у молодых

the left ventricle in the 1st group was reliably over (5.6 cm (4.80; 6.15)), than in comparison group (5.2 cm (4.6; 6.0)) ($p = 0.042$).

The conducted research has shown, that at the patient with AH and AF in combination with DM and the AO have the increased level of potassium, urea and creatinine of blood in comparison with group of comparison. The fibrosis marker galektin-3 at patients with the AH and AF in combination with AO is higher at DM, than at patients without existence of exstacardial pathology. It was noted reliable reduction of index of mass of a myocardium of the left ventricle at patients with the AH and AF in combination with DM and the AO in comparison with comparison group.

CONCLUSION

Existence of comorbid pathology of extracardiac genesis influences expressiveness of biochemical, hemodynamic and functional shifts at patients with AF and AH. Diagnostic consideration of galektin-3 can be important in studying of stratification of risk to purpose of adequate therapy, monitoring of the response to the administered therapy and also when forecasting is short-term and long-term incidence and mortality. Decrease of the index of mass of a myocardium of the left ventricle at the accompanying comorbid pathology can be connected with metabolic processes which can slow down a compensatory muscular hypertrophy of a myocardium.

At patients with atrial fibrillation against the backdrop of an arterial hypertension, abdominal obesity and diabetes mellitus it is necessary an early diagnostics and correction both AH and exstacardial comorbid diseases for prevention of the early and quickly progressing myocardial damage.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Yakhontov D.A., Zenin S.A., Khidirova L.D., Kireeva O.V. (2018). Atrial fibrillation and arterial hypertension associated with non-coronagenic origin diseases. *J. Sib. Med. Sci.*, 1, 4–10.
2. Grebenkina I.A., Popova A.A., Mayanskaya S.D. et al. (2018). Condition of a wall of a carotid artery in young faces with the anamnesis burdened

- лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 4. С. 42–53.
3. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // Справочник поликлинического врача. 2010. № 8. С. 37–39.
 4. Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19, № 6. С. 487–494.
 5. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 15–16.
 6. Ahmad T., Fiuzat M., Neely B. et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure // JACC Heart Fail. 2014. Vol. 2 (3). P. 260–268. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.004
 7. Ho J.E., Yin X., Levy D. et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community // Am. Heart J. 2014. Vol. 167 (5). P. 729–734.
 8. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrence lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients // JACC. 2009. Vol. 53. P. 24–29. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.071.
 9. Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocyigit D. et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels // Am. J. Cardiol. 2015. Vol. 115 (5). P. 647–651.
 10. Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е. и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20, № 5. С. 462–469.
 11. Boss Ch.J., Lip G.Y.H. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathology to clinical trials // J. Hum. Hypertens. 2005. Vol. 19. P. 855–859.
 12. Cheruku K.K., Ghani A., Ahmad F. et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery // Prev. Cardiol. 2004. Vol. 7 (1). P. 13–18.
 13. Sideris A.N., Letsas K. Inflammation and atrial fibrillation // Hospital Chronicles. 2006. Suppl. P. 128–134.
 14. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine // Heart. 2006. Vol. 92 (6). P. 843–849. doi: 10.1136/hrt.2005.071233.
 15. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Рос. кардиол. журн. 2016. Т. 21, № 4. С. 7–13. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
 - on arterial hypertension. J. Sib. Med. Sci., 4, 42–53.
 3. Drapkina O.M., Kostyukevich M.V. (2010). Arterial hypertension: from atrial fibrillation and a stroke to a metabolic syndrome. *Reference Book of the Polyclinic Doctor*, 8, 37–39. In Russ.
 4. Drapkina O.M., Yemelyanov A.V. (2013). Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial Hypertension*, 19, 6, 487–494. In Russ.
 5. Oganov R.G. (2002). Prevention of cardiovascular diseases: possibilities of practical health care. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 1, 15–16. In Russ.
 6. Ahmad T., Fiuzat M., Neely B. et al. (2014). Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fai.*, 2, 3, 260–268. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
 7. Ho J.E., Yin X., Levy D. et al. (2014). Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am. Heart J.*, 167, 5, 729–734.
 8. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. (2009). Prevention of recurrence lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *JACC*, 53, 24–29. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.071.
 9. Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocyigit D. et al. (2015). Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am. J. Cardiol.*, 115, 5, 647–651.
 10. Ionin V.A., Listopad O.V., Nifontov S.E. et al. (2014). Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. *Arterial Hypertension*, 20, 5, 462–469.
 11. Boss Ch.J., Lip G.Y.H. (2005). Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathology to clinical trials. *J. Hum. Hypertens.*, 19, 855–859.
 12. Cheruku K.K., Ghani A., Ahmad F. et al. (2004). Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Prev. Cardiol.*, 7, 1, 13–18.
 13. Sideris A.N., Letsas K. (2006). Inflammation and atrial fibrillation. *Hospital Chronicles. Suppl.*, 128–134.
 14. Weber M., Hamm C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 92, 6, 843–849. doi: 10.1136/hrt.2005.071233.
 15. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. et al. (2016). The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ. J. Cardiol.*, 21, 4, 7–13. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хидирова Людмила Даудовна — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фар-

ABOUT THE AUTHORS

Yakhontov Davyd Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidentiary Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Khidirova Lyudmila Daudovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidentiary Medicine, Novosibirsk State Medical University.

макологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Зенин Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, заведующий отделением аритмологии Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера.

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Хидирова Л.Д., Зенин С.А. Оценка некоторых клинико-патогенетических взаимосвязей у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и экстракардиальной патологией // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 2. С. 29–37.

Zenin Sergey Anatolyevich — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Arrhythmology, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary.

Citation example: Yakhontov D.A., Khidirova L.D., Zenin S.A. (2019). Assessment of some clinical pathogenetic interactions in patients with atrial fibrillation in combination with the arterial hypertension and extracardiac pathology. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 29–37.



Оптимизация укороченных курсов санаторного лечения у больных дорсопатиями

Мирютова Н.Ф.¹, Коваленко Т.С.², Жиляков И.В.¹, Клименко А.С.¹

¹Алтайский НИИ курортной медицины и лечебно-оздоровительного туризма — филиал ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Белокуриха)

²ЗАО «Курорт Белокуриха» (г. Белокуриха)

Optimization of short-course treatment of patients with dorsopathies in health resorts

Miryutova N.F.¹, Kovalenko T.S.², Zhilyakov I.V.¹, Klimenko A.S.¹

¹Altai Research Institute of Resort Medicine and Health-Related Tourism (Belokurikha)

²Resort Belokurikha, CJSC (Belokurikha)

АННОТАЦИЯ

У 74 больных дорсопатиями изучена переносимость и эффективность укороченных (до 12–14 дней) курсов санаторного лечения по результатам динамики клинического, функционального и лабораторного статусов. Выявлено, что применение укороченных сроков лечения у больных дорсопатиями сопровождается развитием неблагоприятных субклинических (в 21 % случаев) и клинических (в 37 % случаев) реакций на физиолечение. Дополнение лечебного комплекса адаптогенами химической (средство растительного происхождения «Левзеи экстракт жидкий») и физической (лазеротерапия) природы в 2.0–2.6 раза снижает частоту и выраженность субклинических и клинически значимых реакций на санаторное лечение, повышает непосредственные и отдаленные результаты укороченных курсов санаторного лечения. Дополнение санаторного комплекса для пациентов с дорсопатиями адаптогенами позволяет улучшать переносимость лечения при сокращении его сроков, при этом возрастает эффективность лечения.

Ключевые слова: эффективность укороченных курсов лечения, адаптогены.

ABSTRACT

In 74 patients with dorsopathies, the tolerability and effectiveness of shortened (up to 12–14 days) courses of health resort treatment were studied according to the results of the dynamics of clinical, functional, and laboratory statuses. It was revealed that the short-course treatment of patients with dorsopathies is accompanied by the development of unfavorable subclinical (in 21 % of cases) and clinical (in 37 % of cases) responses to physiotherapy. Addition of the medical complex with the chemical (medicinal liquid extract of *Rhaponticum carthamoides*) and physical (laser therapy) adaptogens reduce the frequency and severity of subclinical and clinically significant reactions to health resort treatment by 2.0–2.6 times and increases the immediate and long-term outcomes of shortened courses of health resort treatment. Supplementing the health resort complex for dorsopathy patients with adaptogens makes it possible to improve the tolerability of treatment and at the same time to reduce its duration, while the effectiveness of treatment increases.

Keywords: effectiveness of shortened treatment courses, adaptogens.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия стали востребованными короткие (12–14 дней) курсы санаторно-

INTRODUCTION

In recent decades, short (12–14 days) courses of health resort (spa) treatment have become popular.

Поступила 28.11.2018
Принята 17.12.2018

*Автор, ответственный за переписку

Мирютова Наталья Федоровна: Алтайский НИИ курортной медицины и лечебно-оздоровительного туризма. 659900, г. Белокуриха, ул. Партизанская, 3.
E-mail: mirut@sibmail.com

Received 28.11.2018
Accepted 17.12.2018

*Corresponding author

Miryutova Natalya Fedorovna: Altai Research Institute of Resort Medicine and Health-Related Tourism, 3, Partizanskaya Str, Belokurikha, 659900, Russia.
E-mail: mirut@sibmail.com

курортного лечения. При изучении эффективности бальнеотерапии (общие углекислые ванны в комбинации с физическими тренировками на велоэргометре) при использовании коротких (14-дневных) курсов у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия ФК 2 в сочетании с гипертонической болезнью 2-й стадии) доказано достижение антиаритмического эффекта, сопоставимого с эффектом санаторного лечения при использовании традиционных (21 день) сроков лечения [1, 2]. Под влиянием сульфидной бальнеогрязелотерапии больных остеоартрозом как при 21-дневном, так и при укороченном 14-дневном курсах лечения по непосредственным результатам наблюдается выраженная положительная динамика болевых и неболевых симптомов [3].

Однако использование укороченных курсов санаторного лечения может привести к развитию неадекватных, патологических реакций систем организма больного [3, 4]. При оценке переносимости и эффективности ежедневной пелотерапии (грязевые аппликации) в 20–40 % случаев были зафиксированы неблагоприятные общие вегетативные реакции и даже обострения симптомов дорсопатий, повышенная активация адаптационных механизмов [4]. Рядом авторов определены ограничения для назначения укороченных курсов больным кардиологического профиля (при мониторинговании ЭКГ по Холтеру была выявлена желудочковая аритмия 4а класса по Б. Лауну), которые могут спровоцировать ухудшение коронарного кровообращения [1, 2]. Оценивая отдаленные результаты санаторного лечения при сокращении сроков, ряд авторов зафиксировали снижение сроков сохранения терапевтического эффекта [3, 4].

Для обеспечения хорошей переносимости укороченных курсов санаторного лечения и сохранения их эффективности предлагается включать в лечебный комплекс прием адаптогенов химической и физической природы [4–6]. Например, доказано, что непосредственные и отдаленные результаты 14-дневного бальнеолечения больных ИБС и гипертонической болезнью улучшаются, если общие углекислые ванны применять в сочетании с воздействием электромагнитным полем сверхвысокой частоты (ЭМП СВЧ) [5]. Дополнение 14-дневного курса общих сульфидных ванн и грязелечения локальной магнитотерапией приводит к повышению их эффективности за счет усиления гипотензивного и симпатолитического эффектов, снижения степени дисфункции эндотелия [6].

When studying the effectiveness of balneotherapy (total carbon dioxide baths in combination with physical workouts on a bicycle ergometer) using short (14-day) courses in patients with diseases of the cardiovascular system (coronary heart disease (CHD), stable angina (class II) in combination with hypertension (stage II) proved to achieve antiarrhythmic effect, comparable to the effect of health resort treatment with the use of traditional (21 days) treatment time [1, 2]. Under the effect of sulfide balneotherapy of patients with osteoarthritis, both with 21-day and shortened 14-day courses of treatment, a pronounced positive dynamics of pain and non-pain symptoms is observed [3].

However, the use of shortened courses of health resort treatment can lead to the development of inadequate, pathological reactions of the body systems [3, 4]. In assessing the tolerability and effectiveness of daily pelotherapy (mud applications) in 20–40 % of cases, adverse general vegetative reactions and even exacerbations of dorsopathy symptoms, increased activation of adaptation mechanisms were recorded [4]. A number of researchers have identified limitations for prescription of shortened courses to cardiac patients (during ECG Holter monitoring, a ventricular arrhythmia (Lown class IVa) was detected), which can provoke worsening of the coronary circulation [1, 2]. Assessing the long-term outcomes of short-term health resort treatment, a number of researchers recorded a decrease in the duration of the therapeutic effect [3, 4].

To ensure good tolerability of short-course health resort treatment and preserve their effectiveness, it is proposed to include in the medical complex the use of adaptogens of a chemical and physical nature [4–6]. For example, it has been proven that the immediate and long-term outcomes of 14-day balneotherapy of patients with CHD and hypertension are improved if the total carbon dioxide baths are used in combination with ultra high frequency electromagnetic field (EMF-UHF) [5]. A 14-day course of general sulfide baths and mud therapy combined with local magnetic therapy gives rise to their effectiveness by increasing the hypotensive and sympatholytic effects, reducing the degree of endothelial dysfunction [6].

AIM OF THE RESEARCH

To assess the effect of chemical adaptogens (oral intake of tonic substance liquid extract of *Rhaponticum carthamoides* in the form of phytococktail) and physical adaptogenic factor (laser therapy) on the tolerability and effectiveness of health resort treat-

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния адаптогенов химической (пероральный прием общетонизирующего средства растительного происхождения «Левзеи экстракт жидкий» в виде фитококтейля) и физической (лазеротерапия) природы на переносимость и эффективность санаторно-курортного лечения неврологических проявлений дорсопатий при сокращении сроков лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено интервенционное одноцентровое продольное проспективное контролируемое рандомизированное исследование. Критерии включения: наличие рефлекторных (люмбалгии, люмбоишалгии с мышечно-тоническими и нейродистрофическими проявлениями) и корешковых синдромов дорсопатий. Критерии исключения: общие противопоказания к физиолечению; острая стадия заболевания; выраженный болевой синдром (более 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)); радикуломиелопатии; спондилолистез более 3 мм на функциональной спондилограмме. В течение года наблюдали 74 больных с неврологическими проявлениями (в 64 % случаев рефлекторные и в 36 % корешковые синдромы) дорсопатий. В большинстве случаев заболевание протекало в хронической рецидивирующей форме (у 35 % больных выявлена подострая стадия заболевания, у 65 % — стадия неполной ремиссии).

Все больные получали 12–14-й дневный курс санаторного лечения, который включал 10 общих азотно-кремнистых ванн при температуре воды 36–37 °C и продолжительности 10–15 мин, 8–9 процедур ручного массажа поясничной области, 5–6 процедур подводного душа-массажа конечностей (t воды в ванне 35–37 °C, давление воды массирующей струи 2–3 атм, расстояние от наконечника до тела больного 12–15 см, продолжительность процедуры 10–20 мин), 5–6 процедур грязелечения (аппликации иловой сульфидной грязи на поясничную область и больную конечность, температура грязевой лепешки 38–42 °C, продолжительность процедуры 15–30 мин). Методом случайной выборки больные разделены на 2 группы. Сорок четыре больных основной (О) группы санаторное лечение получали при дополнительном применении адаптогенов: 8–10 процедур лазеротерапии (контактно лабильно на паравертебральные поля на уровне L_3-S_1 при длине волны 0.89 мкм, частоте импульсов 150 Гц, мощности 4–5 Вт, по 5 мин на поле) и двухкратном пероральном приеме фитококтейля (кислород-

ment of neurological manifestations of dorsopathies while reducing treatment time.

MATERIALS AND METHODS

We conducted an interventional, single-centre, longitudinal, prospective, controlled, randomized trial. Inclusion criteria were the presence of reflex syndromes (lumbalgia, lumboischalgia with disordered muscle tone and neurodystrophy) and radicular syndromes of dorsopathies. Exclusion criteria: general contraindications for physiotherapy; acute stage of the disease; pronounced pain syndrome (more than 8 scores on a Visual Analogue Scale (VAS)); radiculomyelopathy; spondylolisthesis more than 3 mm on a functional spondylogram. During the year, 74 patients with neurological dorsopathies (in 64 % of cases of reflex and in 36 % of radicular syndromes) were observed. In most cases, patients had a chronic recurrent course (in 35 % of patients, the subacute stage of the disease was detected, in 65 % of the patients — the stage of incomplete remission).

All patients underwent 12–14th day course of health resort treatment, which included 10 total nitrogen-siliceous baths at a water temperature of 36–37°C and a duration of 10–15 min, 8–9 procedures for manual massage of the lumbar region, 5–6 procedures for the underwater massage shower of the extremities (temperature of water in the bath was 35–37°C, water pressure of the massaging jet is 2–3 atm, distance from the tap end to the patient's body was 12–15 cm, procedure duration was 10–20 min), 5–6 mud therapy procedures (applications of sulphide mud on the lumbar region and sore limb, the temperature of the mud cake was 38–42°C, duration of procedure was 15–30 min). The patients were divided into 2 groups by random sampling. 44 patients of the main group (M) received health resort treatment with the additional use of adaptogens: 8–10 laser therapy procedures (contact labile to paravertebral regions at the L_3-S_1 level at a wavelength of 0.89 μ m, pulse frequency of 150 Hz, power of 4–5 W (5 min for each region)) and twice oral ingestion of phytococktail (an oxygen cocktail with 20 drops of a general tonic of plant — liquid extract of *Rhaponticum carthamoides*). 30 patients in the control (C) group were treated without administrations of adaptogens. By age, sex, disease duration, specific weight of neurological syndromes, the intensity of pain, groups were comparable.

Tolerability and efficacy of treatment was assessed according to the clinical dynamics (vertebral neurological status, balneoreaction according to

ный коктейль с 20 каплями общетонизирующего средства растительного происхождения «Левзеи экстракт жидкий»). Тридцати пациентам контрольной (К) группы санаторное лечение проводилось без назначения адаптогенов. По возрасту, полу, длительности заболевания, удельному весу неврологических синдромов, интенсивности болевого синдрома группы были сопоставимы.

Переносимость и эффективность лечения оценивалась по результатам динамики клинического (вертеброневрологический статус, бальнеореакция по классификации В.П. Казначеева), функционального (исследование вариабельности сердечного ритма на аппарате «ВНС-микро» (Россия), стимуляционная электронейромиография с использованием комплекса компьютерного многофункционального исследования электромиографических сигналов и вызванных потенциалов, «Нейрософт») и лабораторного (определение индекса по Л.Х. Гаркави, концентрации малонового диальдегида по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, каталазы по методу Королюк, церулоплазмينا способом Равина, инсулина, кортизола методом иммуноферментного анализа, содержания в крови Т- и В-лимфоцитов методом люминесцентной микроскопии с использованием наборов ООО «Сорбент», иммуноглобулинов классов А, М, G по методу G. Mancini et al. с использованием моноспецифических диагностических сывороток фирмы НПО «Микроген», циркулирующих иммунных комплексов по методу Ю.А. Гриневич, содержания общих липидов колориметрическим методом) исследований.

В качестве конечной точки исследования (временной, с помощью которой описывается исследуемый исход у каждого пациента) был использован интегральный показатель здоровья (ИПЗ). Вычисление ИПЗ (в процентах) проводилось по формуле

$$\text{ИПЗ} = 100 - E/\sqrt{(n \times 100)},$$

где E — евклидово расстояние, n — количество признаков.

Проводилось ранжирование каждого клинического и параклинического признака по шкале Харрингтона (норма — 1 балл, отклонение от нормы до 25 % — 2 балла, от 26 до 50 % — 3 балла, более чем на 50 % — 4 балла). Для нормирования рангов определялось евклидово расстояние по формуле

$$E = \sqrt{((x_1 - 1)^2 + (x_2 - 1)^2 + \dots + (n - 1)^2)},$$

the classification of V.P. Kaznacheyev), functional dynamics (study of heart rate variability on the apparatus “VNS-micro” (Russia), stimulation electro-neuromyography using a complex computer multifunctional study of electromyographic signals and evoked potentials (“Neurosoft”)) and laboratory dynamics (determination of the index according to L.Kh. Garkavi, the concentration of malonic dialdehyde by colour reaction with 2-thiobarbituric acid, catalase by the method of Korolyuk, ceruloplasmin by the method of Ravin, insulin, cortisol by enzyme immunoassay, blood levels of T- and B-lymphocytes by luminescent microscopy using Sorbent LLC sets, immunoglobulins of classes A, M, G by the method of G. Mancini et al., using monospecific diagnostic sera of the company “Microgen”, circulating immune complexes according to the method of Yu.A. Grinevich, total lipid content by colourimetric method).

An integral health indicator (IHI) was used as the end point of the study (the variable with which the outcome was studied for each patient is described). The calculation of the IHI (in percent) was carried out according to the formula

$$\text{IHI} = 100 - E/\sqrt{(n \times 100)},$$

where E — the Euclidean distance, n — the number of signs.

Each clinical and paraclinical sign was ranked on the Harrington scale (the norm — 1 point, the deviation from the norm is up to 25 % — 2 points, from 26 to 50 % — 3 points, by more than 50 % — 4 points). To normalize ranks, the Euclidean distance was determined by the formula:

$$E = \sqrt{((x_1 - 1)^2 + (x_2 - 1)^2 + \dots + (n - 1)^2)},$$

where $x_1, x_2 \dots$ — the normalized rank values for the considered features (n).

To normalize ranks, the following formula was used:

$$x = (4 - y)/3,$$

where x — the normalized rank value, y — the quantitative rank value.

Conditionally the following “health levels” stand out: with IHI 75 % and above — the optimal level; IHI from 60 to 75 % — moderate decrease; IHI from 45 to 60 % — a significant decrease; IHI less than 45 % — a pronounced decrease.

The effectiveness of the spa treatment was assessed by the dynamics of the integral health indi-

где $x_1, x_2 \dots$ — нормированные значения рангов для учитываемых признаков (n).

Для нормирования рангов использовалась формула

$$x = (4 - y)/3,$$

где x — нормированное значение ранга, y — количественное значение ранга.

Условно выделяются «уровни здоровья»: при ИПЗ 75 % и выше — оптимальный уровень; ИПЗ от 60 до 75 % — умеренное снижение; ИПЗ от 45 до 60 % — значительное снижение; ИПЗ менее 45 % — выраженное снижение.

Эффективность санаторного лечения оценивали по динамике интегрального показателя здоровья. Снижение уровня ИПЗ расценивалось как ухудшение, повышение ИПЗ на 0.1–5 % — как состояние без перемен, повышение на 5.1–10 % — как улучшение, повышение на 10.1 % и более — как значительное улучшение. Для оценки сроков сохранения терапевтического эффекта через 6 и 12 мес проводилось анкетирование больных.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерного программного комплекса Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Распределение данных определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка, для сравнений независимых групп применяли критерий Манна — Уитни, зависимых групп — критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке переносимости лечения выявлено, что патологических бальнеореакций не было, однако у 36.7 % (11/30) (здесь и далее в таких случаях: числитель — количество больных с оцениваемым симптомом/знаменатель — количество больных в группе) пациентов группы К отмечались признаки адекватной бальнеореакции легкой степени: в 29 % случаев по типу усиления проявлений основного заболевания, в 8 % — вегетососудистого синдрома. Наряду с этим отмечено наличие субклинических реакций у 20 % (6/30) больных группы К в виде значимого повышения исходно нормальных амплитудных (в 2.3 раза) и скоростных (на 37 %) параметров электронейромиографии и у 10 % (3/30) пациентов той же группы в виде увеличения вклада симпатикотонической и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности.

Оценка вегетативного статуса выявила позитивное влияние включения в лечебный комплекс

с фактором. А decrease in the level of IHI was regarded as a deterioration, an increase in the IHI by 0.1–5 % — as a state without change, an increase by 5.1–10 % — as an improvement, an increase by 10.1 % or more — as a significant improvement. In order to assess the timeframe for preserving the therapeutic effect, after 6 and 12 months, patients were questioned.

Statistical data processing was performed using the Statistica 6.0 computer software package (StatSoft Inc., USA). The distribution of data was determined using the Shapiro — Wilk criterion; the Mann — Whitney criterion was used to compare independent groups, the Wilcoxon criterion was used to compare dependent groups. When testing statistical hypotheses the critical level of significance was taken to be 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

When assessing the tolerability of treatment, it was found that there were no pathological balneal reactions, however, 36.7 % (11/30) (hereinafter in such cases: numerator — the number of patients with the estimated symptom / denominator — the number of patients in the group) patients of control group showed signs of adequate mild balneal reactions: in 29 % of cases according to the type of intensification of the manifestations of the underlying disease, in 8 % of cases of the vegetative-vascular syndrome. Along with this, the presence of subclinical reactions was noted in 20 % (6/30) patients of control group in the form of a significant increase in the initial normal amplitude (by a factor of 2.3) and speed (by 37 %) electroneuromyography parameters and in 10 % (3/30) of patients of the same group in the form of increasing sympathicotonic and hyper-sympathicotonic vegetative response.

The assessment of the vegetative status revealed a positive effect of the inclusion of adaptogens in the medical complex on the balance between the divisions of the vegetative nervous system. In patients with overstrain of regulatory systems, a decrease in the level of sympathetic influences was established, namely: a decrease in mode amplitude by an average of 40 % and a stress index (SI) by 60 % or more (in control group, respectively, by 11 and 17 %), an increase in the variation range of duration cardio-intervals by 120 % (in control group — by 10 %). The adaptogens not only impeded the development of hypersympathicotonia, which took place in the control group but also improved vegetative indices (Table 1). In patients of the control group with baseline sympathicotonia and hypersympathicotonia,

Таблица 1. Динамика показателей кардиоинтервалографии
Table 1. Dynamics of cardiointervallography

Показатель Indicator	Подгруппа больных Subgroup of patients	Основная группа / Main group		Контрольная группа / Control group	
		До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
ИН (y.e.) SI (c.u.)	Г / Н	290.0 ± 73.8	122.2 ± 9.7**	246.9 ± 50.1	301.0 ± 55.9
	С / S	114.8 ± 6.2	98.8 ± 10.6	124.5 ± 6.2	122.3 ± 11.7
	Э / E	56.2 ± 4.6	61.5 ± 9.8	54.7 ± 2.6	99.9 ± 4.3*
Мо (с) Mo (s)	Г / Н	0.85 ± 0.07	0.95 ± 0.09	0.83 ± 0.11	0.85 ± 0.10
	С / S	0.89 ± 0.04	0.94 ± 0.05	0.87 ± 0.06	0.86 ± 0.09
	Э / E	0.89 ± 0.02	0.92 ± 0.07	0.96 ± 0.11	0.99 ± 0.15
δх (с) δх (s)	Г / Н	0.09 ± 0.01	0.14 ± 0.02*	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.03
	С / S	0.15 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.11 ± 0.05
	Э / E	0.25 ± 0.06	0.18 ± 0.04	0.22 ± 0.06	0.20 ± 0.05
Амо (%) MoA (%)	Г / Н	40.4 ± 2.1	31.6 ± 6.2*	38.7 ± 6.5	39.5 ± 2.8
	С / S	29.8 ± 5.6	36.3 ± 5.7	29.5 ± 3.4	32.5 ± 3.2
	Э / E	23.5 ± 3.5	24.8 ± 2.9	21.7 ± 5.5	25.1 ± 3.4

Примечания. ИН — индекс напряжения, Мо — мода, δх — вариационный размах длительности, Амо — амплитуда моды, Г — гиперсимпатикотония, С — симпатикотония, Э — эйтония; * достоверность различия значений до и после лечения $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Notes. SI — stress index, Mo — mode, δх — a variational span of duration, MoA — mode amplitude, H — hypersympathicotonia, S — sympathicotonia, E — eutonia; * reliability of differences in values before and after treatment $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

адаптогенов на баланс между отделами вегетативной нервной системы. У больных с перенапряжением регуляторных систем установлено снижение уровня симпатических влияний, а именно: уменьшение амплитуды моды в среднем на 40 % и индекса напряжения (ИН) на 60 % и более (в группе К соответственно на 11 и 17 %), увеличение вариационного размаха длительности кардиоинтервалов на 120 % (в группе К — на 10 %). Назначение адаптогенов не только препятствовало развитию гиперсимпатикотонии, имевшей место в группе К, но и улучшало вегетативные показатели (табл. 1). У больных группы К с исходной симпатикотонией и гиперсимпатикотонией статистически значимых изменений индекса напряжения не выявлено, при исходной эйтонии зафиксировано повышение ИН в среднем на 80 %. Асимпатикотоническая вегетативная реактивность является неблагоприятным показателем (свидетельствует о дисбалансе вегетативной регуляции и риске срыва адаптации).

Частота встречаемости асимпатикотонической реактивности в группе О снизилась на 18.2 %, в группе К — повысилась на 10.0 % (табл. 2). Частота выявления нормотонической реактивности в группе О повысилась на 11.4 %, несколько увеличилось количество больных с симпатикотонической (на 4.6 %) и гиперсимпатикотонической (на 2.2 %) реактивностью (в группе К

there were no statistically significant changes in the SI, and with baseline eutonia, an increase in SI by an average of 80 % was recorded. The asympathicotonic vegetative response is an unfavorable indicator (indicating an imbalance of vegetative regulation and the risk of failure to adapt).

The frequency of asympathicotonic response decreased by 18.2 % in the main group, and increased by 10.0 % in the control group (Table 2). The detection rate of normotonic response in the main group increased by 11.4 %, the number of patients with sympathicotonic (by 4.6 %) and hypersympathicotonic (by 2.2 %) response slightly increased (in the control group, the proportion of patients with normotonic response decreased by 20.0 %, with sympathicotonic and hypersympathicotonic increased by 3.3 and 6.7 % respectively). The results obtained indicate that the addition of the health resort treatment with adaptogens leads to an improvement in the vegetative regulation and adequate vegetative response to physiofactors.

When evaluating non-specific adaptation reactions (according to G.Kh. Garkavi), it was revealed that while reducing the duration of spa treatment, signs of stress or failure of adaptation were not recorded. There were no patients with reactions of stress and reactivation. In 31.8 % (14/44) of the patients from the main group who have a training reaction, calm or in-

Таблица 2. Распределение пациентов по типам вегетативной реактивности (%)
Table 2. The distribution of patients by types of vegetative response (%)

Вегетативная реактивность Vegetative response	Основная группа / Main group		Контрольная группа / Control group	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Нормотоническая Normotonic	50.0	61.4	50.0	30.0
Симпатикотоническая Sympathicotonic	4.5	9.1	10.0	13.3
Асимпатикотоническая Asympathicotonic	25.0	6.8	20.0	30.0
Гиперсимпатикотоническая Hypersympathicotonic	20.5	22.7	20.0	26.7

удельный вес больных с нормотонической реактивностью снизился на 20.0 %, с симпатикотонической и гиперсимпатикотонической повысился соответственно на 3.3 и 6.7 %). Полученные результаты свидетельствуют о том, что дополнение санаторного комплекса адаптогенами приводит к улучшению вегетативной регуляции и адекватному вегетативному реагированию на физиофакторы.

При оценке неспецифических адаптационных реакций (по Г.Х. Гаркави) выявлено, что при сокращении сроков санаторного лечения признаки напряжения или срыва адаптации не регистрировались. Больных с реакциями стресса и переактивации не было. У 31.8 % (14/44) больных группы О, имеющих реакцию тренировки, спокойной или повышенной активации, исходно зафиксирован низкий уровень реактивности, после лечения — переход на высокий уровень. У пациентов группы К переход на высокий уровень выявлен в 23.3 % (7/30) случаев. Все вышесказанное может свидетельствовать об адекватности реакции системы адаптации.

В результате проведенного лечения у всех пациентов выявлен значимый регресс болевого синдрома — уменьшение интенсивности болей отмечали 86.5 % больных, при этом значительное снижение интенсивности болевых ощущений (на 50 % и более) зафиксировано в 44.6 % случаев, у 13.5 % больных болевые ощущения отсутствовали. При сравнении групп О и К значимых различий динамики болевого синдрома не установлено.

При оценке вертеброневрологического статуса выявлена положительная динамика основных симптомов заболевания в обеих группах (табл. 3). В группе О зафиксировано снижение порога болевой чувствительности в местных альгогенных зонах на 73 % (в группе К — на 60 %), исходного гипертонуса паравертебральных мышц — на

creased activation, a low level of response was initially recorded, after treatment, there was a transition to a high level. In the control group, a transition to a high level was detected in 23.3 % (7/30) cases. All of the above may indicate the adequacy of the response of the adaptation system.

As a result of the treatment, a significant regression of pain syndrome was revealed in all patients — a decrease in pain intensity was noted in 86.5 % of patients, while a significant decrease in pain intensity (by 50 % or more) was recorded in 44.6 % of cases, and 13.5 % of patients experienced no pain. When comparing main and control groups, there are no significant differences in the dynamics of pain syndrome.

When assessing the dynamics of the vertebral neurologic status, the positive dynamics of the main symptoms of the disease was revealed in both groups (Table 3). In main group, a decrease in pain sensitivity threshold in local algogenic areas by 73 % (in control group — by 60 %), in the initially hypertone zones of paravertebral muscles — by 62 % (in control group — by 50 %), the frequency of detection of local autonomic disorders in distal foot areas — by 45 % (in control group — by 36 %). In 54.5 % (24/44) patients of the main group, the disappearance of local pain in the areas of neuroosteofibrosis was recorded.

A decrease in the proportion of patients with symptoms of tension was also detected (after treatment in both groups, these symptoms were positive in 13–15 % of patients). Static disorders of the spinal column (more often C-shaped discogenic scoliosis) before treatment were noted in 45.4 % of cases (including 22.7 % of patients having scoliosis of the 2nd degree). After treatment, the frequency of detection of static disorders was 20.4 % (including scoliosis of the 2nd degree — only in 4.1 % of patients). Limitations in motor function of the spinal column were

Таблица 3. Динамика клинических симптомов**Table 3.** Dynamics of clinical symptoms

Симптом / Symptom	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Уровень болевого синдрома по ВАШ (баллы) Pain level (points of VAS)	5.2 ± 0.50 5.4 ± 0.32	$1.6 \pm 0.45^{**}$ $1.5 \pm 0.26^{**}$
Удельный вес больных со сколиозом позвоночника (%) The proportion of patients with scoliosis of the spine (%)	45.4 46.6	20.4 36.6
Проба Шобера (см) / Schober's test (cm)	4.3 ± 0.24 4.2 ± 0.28	$5.3 \pm 0.21^{*}$ $4.8 \pm 0.19^{*}$
Тонус <i>m. erector trunci</i> (кг/см ²) / Tone <i>m. erector trunci</i> (kg/cm ²)	0.84 ± 0.18 0.81 ± 0.18	$0.42 \pm 0.13^{**}$ $0.63 \pm 0.12^{*}$
Симптом Ласега (°) / Lasegue's symptom (°)	26.5 ± 3.7 27.2 ± 4.2	$13.3 \pm 1.4^{*}$ $15.5 \pm 1.7^{*}$
Частота выявления местных альгогенных зон (%) The frequency of detection of local algogenic areas (%)	72.7 93.3	20.4 36.6
Сила мышц стоп (баллы) / Strength of the muscles of the feet (points)	3.7 ± 0.27 4.0 ± 0.17	$4.3 \pm 0.23^{*}$ 4.3 ± 0.14
Частота встречаемости локальных вегетативных симптомов (%) The frequency of local vegetative symptoms (%)	81.8 76.6	45.4 50.0

Примечания. В числителе — значения показателя в основной группе, в знаменателе — в контрольной группе; * достоверность различия показателей до и после лечения $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Notes. The numerator — the values in the main group, the denominator — the values in the control group; * reliability of differences in performance before and after treatment $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

62 % (в группе К — на 50 %), частоты выявления локальных вегетативных нарушений в дистальных отделах ног — на 45 % (в группе К — на 36 %). У 54.5 % (24/44) пациентов группы О зарегистрировано исчезновение локальной болезненности в зонах нейроостеофиброза.

Выявлено также уменьшение удельного веса больных с симптомами натяжения (после лечения в обеих группах эти симптомы были положительны у 13–15 % больных). Статические нарушения позвоночного столба (чаще С-образные дискогенные сколиозы) до лечения отмечали в 45.4 % случаев (в том числе у 22.7 % больных выявлен сколиоз 2-й степени). После лечения частота выявления статических нарушений составила 20.4 % (в том числе сколиоз 2-й степени — только у 4.1 % больных). Ограничения двигательной функции позвоночника определялись при помощи пробы Шобера (регистрация расстояния от остистого отростка позвонка L₁ до крестца в положении стоя и наклона вперед). После лечения зафиксировано увеличение значений пробы Шобера в группе О на 1.1 ± 0.12 см и соответственно в группе К на 0.6 ± 0.08 см. Мышечно-тонические нарушения у всех больных значительно регрессировали (выраженный гипертонус паравертебральной мускулатуры не выявлялся, умеренное напряжение вышеуказанных мышц — только

determined using the Schober's test (recording the distance from the spinous process of the vertebra L₁ to the sacrum in the standing position and tilting forward). After treatment, an increase in the values of the Schober's test in the main group was recorded at 1.1 ± 0.12 cm and, respectively, in the control group by 0.6 ± 0.08 cm. Muscle-tonic disorders in all patients significantly regressed (the pronounced hypertone of the paravertebral muscles was not detected, the moderate tension of these muscles was recorded only in 2.4 % of cases and in 71.6 % of patients, dorsal muscle tone returned to normal).

Patients had positive changes in the functional state of the peripheral neuromuscular apparatus (Table 4). After treatment, the main group showed a statistically significant increase in the amplitude of the M-response in the axonal type of disturbances and in speed parameters in demyelinating type.

An analysis of the state of the antioxidant defense system showed that, after treatment, no patient had any values of malonic dialdehyde higher than the reference (the initial increase was recorded in 11 % of patients). The activation of lipid peroxidation (LPO) was not recorded (the level of blood lipids did not statistically significantly change, in some cases there was an increase). The dynamics of the MDA / TL index (ratio of malonic dialdehyde concentration to total lipid con-

Таблица 4. Динамика функциональных параметров нервно-мышечного аппарата (на примере *n. tibialis*)
Table 4. Dynamics of functional parameters of the neuromuscular apparatus (by the example of *n. tibialis*)

Показатель / Indicator	Группа больных Group	До лечения Before treatment	6-й день курса 6 th day of treatment	После лечения After treatment
$A_{\max}$ М-ответа в дистальной точке (мВ) $A_{\max}$ of M-response at distal points (mV)	О / М	2.44 ± 0.38 1.83 ± 0.52	3.52 ± 1.07 1.99 ± 0.32	$4.29 \pm 0.6^*$ $2.69 \pm 0.5^*$
	К / С	2.25 ± 0.53 1.81 ± 0.43	$5.63 \pm 1.36^{**}$ 2.17 ± 0.52	$4.11 \pm 1.22^*$ 2.31 ± 0.35
СПИ _{эфф} (м/с) SNI _{mf} (m/s)	О / М	50.2 ± 2.25 33.8 ± 1.07	52.9 ± 1.37 $46.3 \pm 2.36^*$	$54.2 \pm 1.86^*$ $46.9 \pm 1.98^*$
	К / С	49.7 ± 1.55 34.8 ± 2.08	50.6 ± 0.65 $53.9 \pm 1.9^{**}$	52.6 ± 5.02 $47.5 \pm 1.7^*$

Примечания. $A_{\max}$ — максимальная амплитуда, О — основная группа, К — контрольная группа, СПИ_{эфф} — скорость проведения нервного импульса по двигательным волокнам; в числителе — значения показателя при аксональном типе neuropathии, в знаменателе — при демиелинизирующем типе neuropathии; * достоверность различия показателей по сравнению с исходным значением $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Notes. $A_{\max}$ — the maximum amplitude, М — the main group, С — the control group, SNI_{mf} — the speed of the nerve impulse through the motor fibers; the numerator — the values in the axonal type of neuropathy; the denominator — the values in the demyelinating type of neuropathy; * reliability of differences in indicators compared with the initial value of $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

в 2.4 % случаев, у 71.6 % пациентов тонус мышц спины нормализовался).

У пациентов зафиксированы позитивные перестройки в функциональном состоянии периферического нервно-мышечного аппарата (табл. 4). После лечения в группе О отмечен статистически значимый прирост амплитуды М-ответа при аксональном типе нарушений и скоростных показателей — при демиелинизирующем.

Анализ состояния системы антиоксидантной защиты показал, что после лечения не было выявлено ни у одного пациента значений уровня малонового диальдегида выше референсного (исходное повышение зафиксировано у 11 % больных). Активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) не зафиксировано (содержание липидов крови статистически значимо не изменялось, в ряде случаев отмечалось его повышение). В пользу отсутствия активации ПОЛ свидетельствует и динамика индекса МДА/ОЛ (отношение концентрации малонового диальдегида к содержанию общих липидов): в группе О индекс снизился до 0.52 ± 0.27 при $p < 0.05$. Выявлена нормализация уровня каталазы у 29.5 % (13/44) больных группы О и у 20 % (6/30) группы К. Исходно повышенные значения уровня церулоплазмина снизились у всех 40 % больных группы О, в том числе до референсных значений в 37 % (16/44) случаев. В группе К уровень активности фермента уменьшился до нормы в 21 % (6/30) случаев. Установлено снижение коэффициентов антиоксидантной активности КАТ/МДА (отношение уровня каталазы к содержанию малонового диальдегида) и ЦП/МДА (отношение уровня церулоплазмина к

tent) is also evidence of the lack of activation of the LPO: in the main group, the index decreased to 0.52 ± 0.27 at $p < 0.05$. Normalization of catalase was detected in 29.5 % (13/44) of patients in the main group and in 20 % (6/30) of the control group. Initially elevated values of ceruloplasmin decreased in all 40 % of patients of the main group, including to reference values of 37 % (16/44) cases. In the control group, the level of enzyme activity decreased to a norm of 21 % (6/30) of cases. A decrease in the antioxidant activity of CAT/MDA (the ratio of catalase to the content of malonic dialdehyde) and CP/MDA (the ratio of the level of ceruloplasmin to the content of malonic dialdehyde) has been established. All the above indicates a stabilization in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection.

In the main group, positive rearrangements in the cellular and humoral links of the immune system were noted — growth, normalization of the specific weight of T-lymphocytes and their subpopulations, reduction of initially elevated values of the indicators of humoral immunity (Table 5) were found. In the control group, the dynamics of the content of immunoglobulins, lysozyme, circulating immune complexes was not recorded.

When calculating the immediate effectiveness, it was revealed that with a significant improvement in the main group, 72.7 % of the patients were discharged, in the control group, 50.0 % of patients were discharged (Table 6).

The mean values of IHI before treatment in the main group were 60.3 ± 10.3 %, in the control group — 61.8 ± 8.2 %, after treatment — 77.3 ± 7.3 and 72.8 ± 8.6 % respectively. The state of “no

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей ($M \pm m$)
Table 5. Dynamics of immunological parameters ($M \pm m$)

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group		Контрольная группа / Control group	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
IgA (г/л) / IgA (g/l)	3.8 ± 0.27	2.7 ± 0.18*	3.4 ± 0.21	3.2 ± 0.19*
Лизоцим (%) / Lysozyme (%)	34.7 ± 0.91	28.4 ± 1.24*	33.6 ± 0.85	31.8 ± 1.07
ЦИК (у.е.) / CIC (с.у.)	131.2 ± 10.4	56.8 ± 9.4**	130.0 ± 10.1	110.5 ± 9.6*
Т-лимфоциты (%) T-lymphocytes (%)	35.1 ± 1.7	44.8 ± 2.9*	35.09 ± 0.62	39.4 ± 2.3*
Т-хелперы (%) / T-helpers (%)	18.1 ± 1.4	27.5 ± 2.9*	17.9 ± 1.5	24.7 ± 3.3
Т-супрессоры (%) T-suppressors (%)	11.2 ± 1.2	20.0 ± 2.2*	11.9 ± 1.2	13.9 ± 1.4*

Примечания. IgA — иммуноглобулин А, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; * достоверность различия показателей по сравнению с исходным значением $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; * достоверность различий показателей между группами О и К при $p < 0.05$.

Notes. IgA — immunoglobulin A, CIC — circulating immune complexes; * reliability of differences of indicators compared with the initial value of $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; * reliability of differences between the main and control groups at $p < 0.05$.

содержанию малонового диальдегида). Все выше сказанное свидетельствует о стабилизации в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

В группе О отмечены позитивные перестройки в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета — выявлены рост, нормализация удельного веса Т-лимфоцитов и их субпопуляций, снижение исходно повышенных значений показателей гуморального иммунитета (табл. 5). В группе К динамика содержания иммуноглобулинов, лизоцима, циркулирующих иммунных комплексов не зафиксирована.

При подсчете непосредственной эффективности выявлено, что со значительным улучшением в группе О выписано 72.7 % больных, в группе К — 50.0 % (табл. 6).

Средние значения ИПЗ до лечения в группе О составили 60.3 ± 10.3 %, в группе К — 61.8 ± 8.2 %, после лечения 77.3 ± 7.3 и 72.8 ± 8.6 % соответственно. Состояние «без перемен» зафиксировано у 6.8 % больных группы О и у 13.3 % — группы К. ИПЗ в группе О повысился до 77.3 %, что характеризует состояние здоровья как «опти-

change» was recorded in 6.8 % of patients in the main group and in 13.3 % of the control group. IHI in the main group rose to 77.3 %, which characterizes the state of health as “optimum” (75 % or more), in the control group, the IHI was 73.8 % (zone of moderate declining health). The therapeutic effect persisted in patients of the main group for up to 24 months (on average 13.9 ± 1.4 months), in the control group up to 16 months (on average 10.4 ± 1.02 months).

So, a number of patients with neurological manifestations of dorsopathies have an inadequate response to spa treatment, which is carried out in shorter periods — in 32.4 % of cases clinical mild balneal reactions of mild severity and even (in 5.4 % of cases) of moderate severity (2.8 % more often than in treatment for 21–24 days). Reducing the time of health resort treatment leads to hidden deterioration in adaptation, which manifest itself in the form of subclinical balneal responses: in some patients, disturbances of neurovegetative regulation and changes in the functional state of the neuromotor apparatus were recorded.

Таблица 6. Непосредственная эффективность укороченных курсов санаторного лечения (%)
Table 6. Immediate effectiveness of shortened courses of health resort treatment (%)

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
Значительное улучшение / Significant improvement	72.7	50.0
Улучшение / Improvement	20.5	36.7
Без перемен / No change	6.8	13.3

мум» (75 % и больше), в группе К ИПЗ составил 73.8 % (зона умеренного снижения уровня здоровья). Терапевтический эффект сохранялся у больных группы О до 24 мес (в среднем 13.9 ± 1.4 мес), в группе К — до 16 мес (в среднем 10.4 ± 1.02 мес).

Итак, на санаторное лечение, которое проводится в укороченные сроки, у ряда больных с неврологическими проявлениями дорсопатий зафиксирована неадекватная реакция — в 32.4 % случаев выявлены клинические бальнеореакции легкой тяжести и даже (в 5.4 % случаев) средней тяжести (в 2.8 % чаще, чем при лечении в течение 21–24 дней). Сокращение сроков санаторного лечения приводит к скрытым нарушениям адаптации, которые проявляются в виде субклинических бальнеореакций: у части пациентов регистрировались нарушения нейровегетативной регуляции, изменение функционального состояния нейромоторного аппарата.

Для обеспечения хорошей переносимости укороченных до 12–14 дней курсов санаторного лечения предложено включение в лечебный комплекс адаптогенов («Левзеи экстракт жидкий» в виде фитоккоктейля и лазеротерапия), обладающих вегетостабилизирующим, антистрессорным, адаптогенным эффектами. Дополнение комплекса санаторного лечения адаптогенами позволило снизить в 2 раза частоту субклинических реакций, а также клинически значимых (в 2.6 раза) реакций на лечение, препятствовало переактивации и «срыву адаптации», а в итоге способствовало хорошей переносимости укороченных курсов санаторного лечения. Выявленная динамика показателей биохимического статуса свидетельствовала о стабилизации процессов перекисидации у больных, получающих адаптогены.

Особенности нейровегетативной регуляции существенно влияют на характер перестроек в функциональных системах и течение адаптивных реакций. Одним из информативных методов изучения приспособительных реакций организма является кардиоинтервалография. Анализ показателей последней выявил отсутствие состояния напряжения адаптивных механизмов, сохранение стабильного уровня вегетативного обеспечения при проведении укороченного курса санаторного лечения на фоне приема адаптогенов.

Укороченный курс бальнеофизioterапии при дополнительном назначении адаптогенов вызвал регресс нейродистрофических нарушений у большинства больных: в 54.5 % случаев (24/44) выявлено исчезновение локальной болезненности в местных алгогенных зонах, у 72.7 % (32/44) больных зафиксирована нормализация тону-

In order to ensure good tolerability of health resort treatment shortened to 12–14 days, the inclusion of adaptogens into the treatment complex (liquid extract of *Rhaponticum carthamoides* in the form of phytococktail and laser therapy) was proposed due to their vegetal-stabilizing, anti-stress, adaptogenic effects. Addition of the complex of health resort treatment with adaptogens reduced the frequency of subclinical responses, as well as clinically significant (2.6 times) reactions to treatment, prevented reactivation and “failure to adapt”, and ultimately contributed to the good tolerability of shortened courses of spa treatment. The revealed dynamics of biochemical status testified to the stabilization of peroxidation processes in patients receiving adaptogens.

Features of neurovegetative regulation significantly influence the nature of rearrangements in functional systems and the course of adaptive reactions. One of the informative methods of studying the adaptive reactions of the body is cardiointervalography. The analysis of the latter's indicators revealed the absence of a state of tension of adaptive mechanisms, the preservation of a stable level of vegetative support during a shortened course of health resort treatment while receiving adaptogens.

The shortened course of balneophysiotherapy with the additional administration of adaptogens caused regression of neurodystrophic disorders in most patients: in 54.5 % of cases (24/44) local pain disappeared in the local algogenic areas, normalization of the paravertebral muscles was recorded in 72.7 % (32/44) of patients. In all patients, statodynamic vertebral disorders and pathological changes in the functional activity of the neuromotor apparatus regressed.

CONCLUSION

The use of shortened terms of health resort treatment in patients with dorsopathies is accompanied by the development of adverse subclinical and clinical reactions to treatment. The addition of a therapeutic complex with adaptogens of a chemical and physical nature improves the tolerability of shortened health resort treatment for patients with dorsopathies. The immediate and remote effectiveness of shortened (up to 12–14 days) courses of spa treatment increases with the addition of adaptogens.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

са паравертебральных мышц. У всех больных регрессировали статодинамические вертебральные нарушения и изменения функциональной активности нейромоторного аппарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение укороченных сроков санаторного лечения у больных дорсопатиями сопровождается развитием неблагоприятных субклинических и клинических реакций на лечение. Допол-

нение лечебного комплекса адаптогенами химической и физической природы улучшает переносимость укороченных курсов санаторного лечения больных дорсопатиями. Непосредственная и отдаленная эффективность укороченных (до 12–14 дней) курсов санаторного лечения повышается при дополнении их адаптогенами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каспаров Э.В., Клеменков С.В., Бриль Б.Я., Радченко Е.А., Нор О.В. Влияние комбинированного санаторного лечения на физическую работоспособность и нарушения ритма у больных сочетанной патологией стенокардией и гипертонической болезнью // Совр. проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 108.
2. Гаева Н.Ю., Кузнецов С.Р., Каспаров Э.В. и др. Влияние комбинированного применения укороченных курсов углекислых ванн и электромагнитных полей сверхвысокой частоты на физическую работоспособность и аритмию больных сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2006. Т. 67, № 9. С. 21–24.
3. Гордеева В.Д., Рыболовлев Е.В., Владимирский Е.В. Эффективность различных вариантов сульфидной бальнеогрязелечения у больных остеоартрозом // Здоровье семьи — 21 век. 2012. Т. 1, № 1. С. 5.
4. Мирютова Н.Ф., Левицкий Е.Ф., Абдулкина Н.Г., Екимова А.В. Использование пунктурной физиотерапии для оптимизации грязелечения больных остеохондрозом позвоночника // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1999. № 2. С. 21–23.
5. Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Журбенко О.А. и др. Реабилитация больных стабильной стенокардией в сочетании с гипертонической болезнью комбинированным применением укороченных курсов углекислых ванн и электромагнитных полей сверхвысокой частоты // Паллиативная медицина и реабилитация. 2011. № 4. С. 5–8.
6. Владимирский Е.В., Петухова И.В., Бородин Е.Н. Комплексное лечение больных гипертонической болезнью на курорте с использованием различных по продолжительности курсов сульфидной бальнеопелоидотерапии с включением магнитотерапии и без нее // Фундамент. исследования. 2014. № 10–9. С. 1694–1698.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирютова Наталья Федоровна — д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Северск); ведущий научный сотрудник Алтайского НИИ курортной медицины и лечебно-оздоровительного туризма — филиала ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Белокуриха).

REFERENCES

1. Kasparov E.V., Klemenkov S.V., Bril B.Y., Radchenko E.A., Nor O.V. (2016). Influence of combined sanatorium treatment on physical efficiency and patients arrhythmia associated with pathology of stable angina pectoris and hyperpiesis. *Modern Problems of Science and Education*, 6, 108.
2. Gaeva N.J., Kuznetsov S.R., Kasparov E.V. et al. (2006). Influence of combined application of the shortened courses of general carbonic acid gas baths and electromagnetic fields of microwave frequency on physical efficiency and arrhythmia of the patients with associated cardio-vascular pathology. *Sib. Med. J. (Irkutsk)*, 67, 9, 21–24. In Russ.
3. Gordeeva V., Rybolovlev E., Vladimirovsky E. (2012). The efficiency of different variants of sulfide balneopeloid therapy in patients with osteoarthritis. *Family Health in XXI Century*, 1, 1, 5.
4. Miryutova N.F., Levitsky E.F., Abdulkina N.G., Ekimova A.V. (1999). Optimization of peloid therapy of spinal osteochondrosis: use of puncture physiotherapy. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*, 2, 21–23. In Russ.
5. Razumov A.N., Bobrovniksky I.P., Zhurbenko O.A. et al. (2011). Rehabilitation of patients with stable stenocardia in combination with hypertension by means of combined use of shortened courses of carbon dioxide baths and electromagnetic fields of ultra-high frequency. *Palliative Medicine and Rehabilitation*, 4, 5–8.
6. Vladimirovsky E.V., Petukhova I.V., Borodina E.N. (2014). Complex resort treatment of hypertension with different therapy duration of sulphide balneopeloidotherapy with the inclusion of magnetic therapy and without it. *Fundamental Research*, 10–9, 1694–1698.

ABOUT THE AUTHORS

Miryutova Natalya Fedorovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Neurological Department, Siberian Federal Science-Clinical Center (Seversk); Leading Researcher, Altai Research Institute of Resort Medicine and Health-Related Tourism (Belokurikha).

Kovalenko Tatyana Sergeevna — Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Resort Belokurikha, CJSC (Belokurikha).

Zhilyakov Igor Viktorovich — Cand. Sci. (Med.), Director, Altai Research Institute of Resort Medicine and Health-Related Tourism (Belokurikha).

Коваленко Татьяна Сергеевна — канд. мед. наук, главный врач ЗАО «Курорт Белокуриха» (г. Белокуриха).

Жиляков Игорь Викторович — канд. мед. наук, директор Алтайского НИИ курортной медицины и лечебно-оздоровительного туризма — филиала ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Белокуриха).

Клименко Анатолий Сергеевич — младший научный сотрудник Алтайского НИИ курортной медицины и лечебно-оздоровительного туризма — филиала ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Белокуриха).

Образец цитирования: Мирютова Н.Ф., Коваленко Т.С., Жиляков И.В., Клименко А.С. Оптимизация укороченных курсов санаторного лечения у больных дорсопатиями // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 2. С. 38–50.

Klimenko Anatoly Sergeevich — Junior Researcher, Altai Research Institute of Resort Medicine and Health-Related Tourism (Belokurikha).

Citation example: Miryutova N.F., Kovalenko T.S., Zhilyakov I.V., Klimenko A.S. (2019). Optimization of short-course treatment of patients with dorsopathies in health resorts. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 38–50.

УДК 577.114.083:615.281

Диэтиламиноэтилхитозан: синтез и антибактериальная активность

Критченков А.С.^{1,2}, Курлюк О.В.³, Шаколо Т.В.³, Егоров А.Р.², Федотова Ю.О.⁴¹Российский университет дружбы народов (Москва, Российская Федерация)²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Российская Федерация)³Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь)⁴ФГБУН «Институт физиологии им. Павлова» РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Diethylaminoethylchitosan: synthesis and antibacterial activity

Kritchenkov A.S.^{1,2}, Kurlyuk O.V.³, Shakolo T.V.³, Egorov A.R.², Fedotova Yu.O.⁴¹Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, the Russian Federation)²St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (the Russian Federation)³Vitebsk State Medical University (the Republic of Belarus)⁴Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, the Russian Federation)

АННОТАЦИЯ

В результате эксперимента получены неселективно замещенный *N,O*-диэтиламиноэтилхитозан (ДЭАЭ-ХЗ-I) с высокой степенью замещения 1.2 и селективно *N*-замещенный диэтиламиноэтилхитозан (ДЭАЭ-ХЗ-II) с умеренной степенью замещения 0.57. Диэтиламиноэтильный заместитель обуславливает повышенную антибактериальную активность *in vitro* полученных полимеров по сравнению с исходным хитозаном. Антибактериальная активность диэтиламиноэтильных производных возрастает с увеличением степени замещения. Наибольшая антибактериальная активность выявлена для производного ДЭАЭ-ХЗ-I. Токсичность полученных производных также возрастает с увеличением степени замещения и для высокозамещенного производного имеет выраженную зависимость от концентрации. В концентрациях, близких к минимальной ингибирующей концентрации, токсичность обоих производных сопоставима с токсичностью исходного хитозана. Полученные производные представляют интерес для дальнейших исследований *in vivo*.

Ключевые слова: антибактериальная активность, полисахариды, антибиотики, полимераналогичные превращения.

ABSTRACT

In this study, non-selectively substituted *N,O*-diethylaminoethylchitosan (DEAE-CS-I) with a high degree of substitution of 1.2 and selectively *N*-substituted diethylaminoethylchitosan (DEAE-CS-II) with a moderate degree of substitution of 0.57 were obtained. The diethylaminoethyl substituent causes increased antibacterial activity *in vitro* of the obtained polymers compared to the initial chitosan. The antibacterial activity of diethylaminoethyl derivatives increases with a rise of the degree of substitution. The highest antibacterial activity was detected for the DEAE-CS-I derivative. The toxicity of the derivatives obtained also increases with an growth in the degree of substitution and, for a highly substituted derivative, has a pronounced dependence on concentration. At concentrations close to the minimum inhibitory concentration, the toxicity of both derivatives is comparable to the toxicity of the starting chitosan. The derivatives obtained are of interest for further *in vivo* studies.

Keywords: antibacterial activity, polysaccharides, antibiotics, polymer-analogous transformations.

Поступила 23.12.2018
Принята 18.01.2019

*Автор, ответственный за переписку
Критченков Андрей Сергеевич: Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
E-mail: platinist@mail.ru

Received 23.12.2018
Accepted 18.01.2019

*Corresponding author
Kritchenkov Andrey Sergeevich: Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya Str, Moscow, 117198, Russia.
E-mail: platinist@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В связи с неуклонным ростом резистентности возбудителей нозокомиальных и внебольничных инфекций к антимикробным лекарственным средствам разработка и синтез новых эффективных антибактериальных препаратов является одной из приоритетных задач современной фармакологии. Среди различных соединений с антибактериальной активностью хитозан выгодно отличается биосовместимостью, гипоаллергенностью, биodeградируемостью и отсутствием токсичности.

Хитозан (ХЗ) представляет собой линейный природный полимер, состоящий из звеньев глюкозамина, чередующихся со звеньями *N*-ацетилглюкозамина. Производные хитозана зачастую характеризуются выраженной антибактериальной активностью [1]. Известно, что производные хитозана обладают сразу несколькими механизмами антибактериального действия, которые по своей сути являются универсальными физико-химическими механизмами (электростатическое взаимодействие поликатиона с отрицательно заряженной поверхностью бактериальной клетки, хелатирование и связывание важных для микробной клетки ионов и нутриентов и др.). В связи с комплексным сложным антибактериальным действием производных хитозана появление резистентности бактерий к данным полимерам в ближайшем будущем маловероятно, если вообще возможно [2].

В сложном механизме антибактериального действия хитозана ключевым моментом является взаимодействие хитозанового поликатиона с отрицательно заряженными поверхностями бактериальной клетки. Хитозановый поликатион формируется благодаря основности первичных аминогрупп макромолекулы хитозана.

Электростатическое взаимодействие хитозанового поликатиона с бактериальной клеткой приводит как минимум к двум неблагоприятным для клетки последствиям: 1) резкому изменению свойств проницаемости мембраны, что провоцирует внутренний осмотический дисбаланс и, следовательно, ингибирует рост микроорганизмов и 2) гидролитическому расщеплению пептидогликанов в стенке микроорганизма, что приводит к утечке внутриклеточных электролитов, таких как ионы калия, а также важных компонентов органической природы, таких как белки, нуклеиновые кислоты, глюкоза, лактатдегидрогеназа и др. [3]. Эти неблагоприятные для бактериальной клетки процессы в конечном итоге вызывают ее гибель.

INTRODUCTION

Due to the steady increase in the resistance of pathogens of nosocomial and community-acquired infections to antimicrobial drugs, the development and synthesis of new effective antibacterial drugs is one of the priorities of modern pharmacology. Among the various compounds with antibacterial activity, chitosan is advantageously distinguished by biocompatibility, hypoallergenicity, biodegradability, and lack of toxicity.

Chitosan (CS) is a linear natural polymer consisting of glucosamine units, alternating with *N*-acetylglucosamine units. Chitosan derivatives are often characterized by marked antibacterial activity [1]. It is known that chitosan derivatives possess several mechanisms of antibacterial action, which are inherently universal physicochemical mechanisms (electrostatic interaction of a polycation with a negatively charged surface of a bacterial cell, chelation and binding of important for microbial cells ions and nutrients, etc.). Due to the complex, intricate antibacterial effect of chitosan derivatives, the emergence of bacterial resistance to these polymers is unlikely in the near future, if possible at all [2].

In the complex mechanism of the antibacterial action of chitosan, the key point is the interaction of the chitosan polycation with the negatively charged surfaces of the bacterial cell. The chitosan polycation is formed due to the basicity of the primary amino groups of the chitosan macromolecule.

Electrostatic interaction of a chitosan polycation with a bacterial cell results in at least two adverse consequences for the cell: 1) a drastic change in the permeability properties of the membrane, which provokes an internal osmotic imbalance and, therefore, inhibits the growth of microorganisms and 2) hydrolytic cleavage of peptidoglycans in the wall of the microorganism, which leads to leakage of intracellular electrolytes, such as potassium ions, as well as important components of an organic nature, such as proteins, nucleic acids, glucose, lactate dehydrogenase and others [3]. These processes, unfavourable to the bacterial cell, ultimately cause its death.

A feature of chitosan, which greatly limits the study of antibacterial properties, is its poor solubility in water. Chemical modification of chitosan can not only overcome this drawback but also improve the antibacterial properties of chitosan due to the antibacterial pharmacophores introduced into the polymer chain [4].

Особенностью хитозана, сильно ограничивающей изучение антибактериальных свойств, в том числе является его плохая растворимость в воде. Химическая модификация хитозана способна не только преодолеть этот недостаток, но и улучшить антибактериальные свойства хитозана благодаря вводимым в полимерную цепь антибактериальным фармакофорам [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Химическая модификация хитозана диэтиламиноэтильным фрагментом и изучение антибактериальной активности полученных производных хитозана в сравнении с исходным хитозаном и антибиотиками гентамицином и ампициллином в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*S. aureus* и *E. coli*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании использовали низкомолекулярный крабовый хитозан (ЗАО «Биопрогресс») со средней молекулярной массой 6.9×10^4 , степенью ацетилирования 0.22, влажностью 8.9 %, 2-хлор-*N,N*-диэтилэтиламин гидрохлорид (диэтиламиноэтилхлорид) (Aldrich), диализные мембраны (MWCO 12.000–14.000) были приобретены в Orange Scientific (Braine-l'Alleud, Бельгия). Спектры ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) ^1H регистрировали на приборе Bruker Avance (Bruker) II+ 400 MHz в растворе $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$ 100/1 при 70 °C. Интегральную интенсивность сигналов H-1 глюкозаминных фрагментов хитозана и его производных принимали за 1. Клеточные культуры HEK-293 инкубировались в CO_2 -инкубаторах BINDER (Binder, Германия). Оптическую плотность в MTT-тесте измеряли с помощью прибора CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия).

Синтез диэтиламиноэтилхитозана-I (ДЭАЭ-ХЗ-I) в гетерогенных условиях. Хитозан (1.0 г) смешивали с 2 мл дистиллированной воды и 1.5 мл 35% раствора NaOH. Смесь перемешивали в течение 2 ч на магнитной мешалке. 2-Хлор-*N,N*-диэтилэтиламин гидрохлорид (5.35 г) растворяли в 21.5 мл 85% пропан-2-ола (изопропилового спирта, ИПС) и добавляли к щелочной суспензии хитозана. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в токе азота и затем нейтрализовали 10% HCl. Полученный продукт ДЭАЭ-ХЗ-I очищали диализом против дистиллированной воды, тестировали на отсутствие хлорид-ионов и сушили лиофильно.

Синтез диэтиламиноэтилхитозана-II (ДЭАЭ-ХЗ-II) в гомогенных условиях. Хитозан (1.0 г)

AIM OF THE RESEARCH

Chemical modification of chitosan with a diethylaminoethyl fragment and study of the antibacterial activity of the obtained chitosan derivatives in comparison with the initial chitosan and antibiotics (gentamicin and ampicillin) against Gram-positive and gram-negative bacteria (*S. aureus* and *E. coli*).

MATERIALS AND METHODS

In the present study, we used low molecular weight crab chitosan (Bioprogress, JSC) with an average molecular weight of 6.9×10^4 , a degree of acetylation of 0.22, a moisture content of 8.9 %, 2-chloro-*N,N*-diethylethylamine hydrochloride (diethylaminoethyl-chloride) (Aldrich); dialysis membranes (MWCO 12.000–14.000) were bought in Orange Scientific (Braine-l'Alleud, Belgium). Nuclear magnetic resonance (NMR) ^1H spectra were recorded on a "Bruker Avance" (Bruker) II+ 400 MHz instrument in a $\text{D}_2\text{O} / \text{CF}_3\text{COOH}$ 100/1 solution at 70°C. The integrated intensity of the H-1 signals of the glucosamine fragments of chitosan and its derivatives was taken as 1. HEK-293 cell cultures were incubated in BINDER CO_2 incubators ("Binder", Germany). Optical density in the MTT test was measured using a CLARIOstar instrument ("BMG LABTECH", Germany).

Synthesis of diethylaminoethylchitosan-I (DEAE-CS-I) under heterogeneous conditions. Chitosan (1.0 g) was mixed with 2 ml of distilled water and 1.5 ml of 35% NaOH solution. The mixture was stirred for 2 hours on a magnetic stirrer. 2-Chloro-*N,N*-diethylethylamine hydrochloride (5.35 g) was dissolved in 21.5 ml of 85% propan-2-ol (isopropyl alcohol, IPA) and added to the alkaline suspension of chitosan. The reaction mixture was stirred for 3 hours at 80°C in a stream of nitrogen and then neutralized with 10% HCl. The resulting product DEAE-CS-I was purified by dialysis against distilled water, tested for the absence of chloride ions and dried by cool dehumidification.

Synthesis of diethylaminoethylchitosan-II (DEAE-CS-II) under homogeneous conditions. Chitosan (1.0 g) was dissolved in 10 ml of 0.1 M HCl. Then a solution of 2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine (5.35 g in 15 ml of distilled water) was added to the polymer solution and the pH was adjusted to 6.5 with sodium acetate. The reaction mixture was stirred at 80°C for 3 hours, followed by the addition of 5 ml of 10% HCl. The product was dialyzed against distilled water, tested for the absence of chloride ions, and lyophilized.

растворяли в 10 мл 0.1 М HCl. Затем к раствору полимера добавляли раствор 2-хлор-*N,N*-диметиламина (5.35 г в 15 мл дистиллированной воды) и pH доводили до 6.5 с помощью ацетата натрия. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч с последующим добавлением 5 мл 10% HCl. Продукт подвергали диализу против дистиллированной воды, тестировали на отсутствие хлорид-ионов и лиофилизировали.

MTT-тест (оценка токсичности). Растворы ДЭАЭ-ХЗ готовили серийным разведением в питательной среде alpha-MEM. Растворы объемом 0.1 мл добавляли к конфлюэнтному монослою клеток HEK-293, культивируемому в луночном планшете. Клетки инкубировались 24 ч при 37 °C в атмосфере с содержанием 5 % CO₂. После этого клетки промывали дважды фосфатным буферным раствором и добавляли 0.1 мл раствора 3-(4,5-диметилтиазолил)-2,5-дифенилтетразолий бромида в фосфатном буферном растворе (0.5 мкг/мл) и инкубировали 1 ч. Затем супернатант заменяли на 0.1 мл 96% этанола и измеряли оптическую плотность на при длине волны 535 нм.

Антибактериальная активность. Антибактериальную активность полученных производных хитозана изучали методом «диффузии в агар» в отношении штаммов *S. aureus* RCMB 010027 и *E. coli* RCMB 010051 (VSMU). В качестве коммерчески доступных антибиотиков для сравнения в случае *S. aureus* использовали ампициллин (Aldrich), а в случае *E. coli* — гентамицин (Aldrich). Активность определяли путем измерения диаметра зоны ингибирования (в миллиметрах). Каждую зону ингибирования измеряли после суточного выращивания в термостате при 37 °C. Опыты повторяли не менее трех раз. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) тестируемых образцов определяли путем подсчета колоний [5]. В качестве МИК принимали самую низкую концентрацию, которая полностью ингибирует инокуляты по сравнению с контролем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ДЭАЭ-ХЗ получали с использованием двух разных подходов, включающих взаимодействие диэтиламиноэтилхлорида и хитозана. Первый способ заключался во взаимодействии между хитозаном и диэтиламиноэтилхлоридом в гетерогенных условиях в щелочной среде (ИПС-NaOH). Второй подход предполагал обработку хитозана диэтиламиноэтилхлоридом в ацетатном буферном растворе в гомогенных условиях при

MTT assay (toxicity assessment). DEAE-CS solutions were prepared by serial dilution in a nutrient medium alpha-MEM. 0.1 ml solutions were added to a confluent monolayer of HEK-293 cells cultured in a well plate. Cells were incubated for 24 hours at 37°C in an atmosphere with 5 % CO₂. After that, the cells were washed twice with a phosphate buffer solution and 0.1 ml of a solution of 3-(4,5-dimethylthiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide in a phosphate buffer solution (0.5 µg / ml) was added and incubated for 1 hour. Then the supernatant was replaced with 0.1 ml of 96% ethanol and measured optical density at a wavelength of 535 nm.

Antibacterial activity. The antibacterial activity of the obtained chitosan derivatives was studied by the “diffusion into agar” method with respect to the strains of *S. aureus* RCMB 010027 and *E. coli* RCMB 010051 (VSMU). Ampicillin (Aldrich) was used as commercially available antibiotics in the case of *S. aureus*, and gentamicin (Aldrich) — in the case of *E. coli*. Activity was determined by measuring the diameter of the zone of inhibition (in millimetres). Each zone of inhibition was measured after daily growth in a thermostat at 37°C. The experiments were repeated at least three times. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the tested samples was determined by counting colonies [5]. As the MIC, the lowest concentration was taken, which completely inhibited inocula compared to the control.

RESULTS AND DISCUSSION

DEAE-CS was obtained using two different approaches, including the interaction of diethylaminoethylchloride and chitosan. The first method consisted in the interaction between chitosan and diethylaminoethylchloride in heterogeneous conditions in an alkaline medium (IPA-NaOH). The second approach suggested treating chitosan with diethylaminoethylchloride in the acetate buffer solution in homogeneous conditions at pH = 6.5. In both cases, water-soluble chitosan derivatives (DEAE-CS-I and DEAE-CS-II respectively) were obtained, which were then characterized using ¹H NMR spectroscopy.

The nucleophilic substitution reaction between the diethylaminoethylchloride acting as an electrophile and chitosan as a nucleophile can pass through two nucleophilic reaction centres — the amino group (*N*-substitution) and the primary alcohol group of the chitosan glucosamine link (*O*-sub-

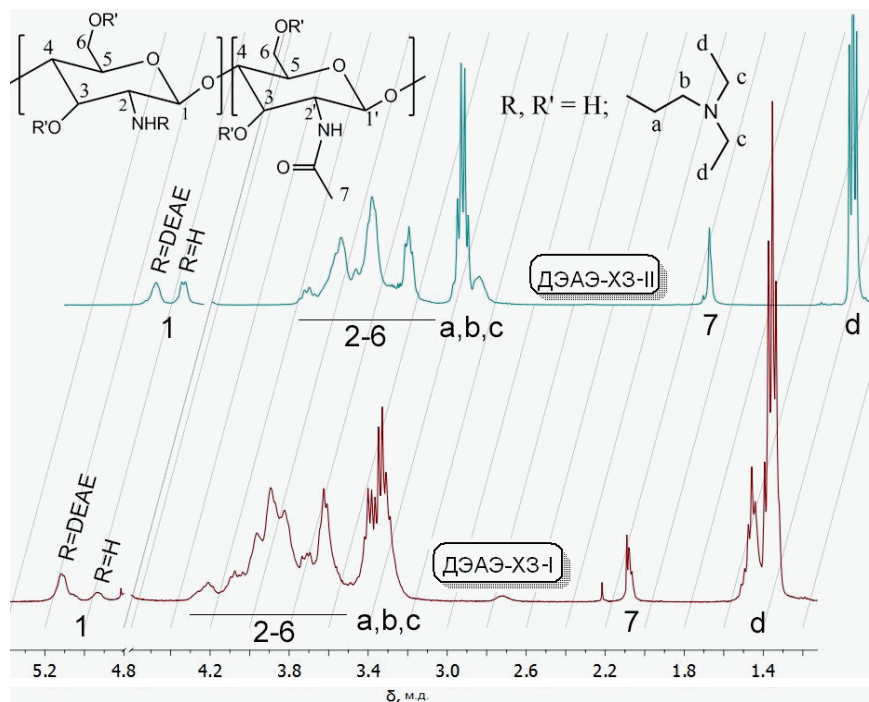


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H ДЭАЭ-ХЗ (323 К, 400 МГц, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOH}$)
Fig. 1. NMR spectrum ^1H DEAE-CS (323 K, 400 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOH}$)

pH = 6.5. В обоих случаях получили водорастворимые производные хитозана (ДЭАЭ-ХЗ-I и ДЭАЭ-ХЗ-II соответственно), которые затем были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР ^1H .

Реакция нуклеофильного замещения между выступающим в роли электрофила диэтиламиноэтилхлоридом и хитозаном как нуклеофилом может проходить по двум нуклеофильным реакционным центрам — аминогруппе (N-замещение) и первичной спиртовой группе глюкозаминного звена хитозана (O-замещение). В спектре ЯМР ^1H ДЭАЭ-ХЗ-II (рис. 1) имеется три сигнала, которые предоставляют информацию о степени и типе замещения. Триплет при 1.33 миллионной доли (м. д.) соответствует протонам метильной группы этильного фрагмента $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$. N-замещение подтверждается смещением сигнала аномерного протона в слабое поле (4.77 м. д.). Метиленовые протоны фрагмента $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ представлены интенсивным сигналом при 3.25 м. д. и соседствующим с ним слабым сигналом метиленовой группы, связанной с депротонированной аминогруппой хитозана. Эти сигналы перекрываются с сигналом Н-2 блока GlcN + H_3 . Степень замещения (C3) рассчитывали согласно следующему уравнению:

$$\text{C3} = \text{I}(\text{d}) / (6 + 2\text{I}(\text{7})).$$

stitution). In the ^1H NMR spectrum of DEAE-CS-II (Fig. 1), there are three signals that provide information about the degree and type of substitution. A triplet at 1.33 ppm corresponds to the protons of the methyl group of the ethyl fragment $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$. N-substitution is confirmed by the displacement of the signal of the anomeric proton in a weak field (4.77 ppm). Methylene protons of the $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ fragment are represented by an intense signal at 3.25 ppm and the weak signal of the methylene group adjacent to it, which is associated with the deprotonated amino group of chitosan. These signals overlap with the H-2 signal of the GlcN + H_3 block. The degree of substitution (DS) was calculated according to the following equation:

$$\text{DS} = \text{I}(\text{d}) / (6 + 2\text{I}(\text{7})).$$

The ^1H NMR spectrum of DEAE-CS-I, synthesized in a mixture of IPA-NaOH (see Fig. 1), indicates the formation of highly substituted products. The integral intensity of the anomeric proton signal shifted in a weak field in the DEAE-CS-I spectrum shows that about 75 % of the amino groups are replaced. Methyl protons of the diethylaminoethyl substituent are represented by three superimposed triplets, which can be explained by the presence of both O- and N-types of substitution.

Спектр ЯМР ^1H ДЭАЭ-ХЗ-I, синтезированного в смеси ИПС-NaOH (см. рис. 1), указывает на образование высокозамещенных продуктов. Интегральная интенсивность смещенного в слабое поле сигнала аномерного протона в спектре ДЭАЭ-ХЗ-I показывает, что около 75 % аминогрупп замещены. Метильные протоны диэтиламиноэтильного заместителя представлены тремя наложенными триплетами, которые можно объяснить наличием как *O*-, так и *N*-типов замещения.

Таким образом, обработка хитозана пятикратным избытком диэтиламиноэтилхлорида в щелочной среде при комнатной температуре приводила к образованию ДЭАЭ-ХЗ-I со степенью замещения 1.2 с образованием *N,O*-замещенных производных. Взаимодействие же хитозана с диэтиламиноэтилхлоридом в ацетатном буферном растворе при $\text{pH} = 5-6$ с той же концентрацией реагентов при такой же температуре в течение такого же времени привела к образованию селективно *N*-замещенного ДЭАЭ-ХЗ-II со степенью замещения 0.57. Селективное *N*-замещение подтверждается корреляцией между интегральными интенсивностями сигналов протонов метильной группы и смещенным в слабое поле сигналом аномерного протона.

При проведении реакций хитозана в водной среде в присутствии кислот или щелочей может наблюдаться частичное деацетилирование хитозана. Интегрирование сигнала ацетамидных протонов (2.08 м. д.) указывает на то, что ни в ацетатном буферном растворе, ни в среде ИПС-NaOH деацетилирования не происходит.

Антибактериальную активность полученных диэтиламиноэтильных производных хитозана в отношении *S. aureus* и *E. coli* изучали методом «диффузии в агар» в сравнении с исходным хитозаном, ампициллином и гентамицином. Результаты испытаний представлены в табл. 1.

Антибактериальная активность диэтиламиноэтильных производных хитозана выше, чем со-

Thus, treatment of chitosan with a fivefold excess of diethylaminoethylchloride in an alkaline medium at room temperature led to the formation of DEAE-CS-I with a degree of substitution of 1.2 to form *N,O*-substituted derivatives. The interaction of chitosan with diethylaminoethylchloride in an acetate buffer solution at $\text{pH} = 5-6$ with the same concentration of reagents at the same temperature during the same time led to the formation of selectively *N*-substituted DEAE-CS-II with a degree of substitution of 0.57. Selective *N*-substitution is confirmed by the correlation between the integral intensities of the signals of the protons of the methyl group and the anomeric proton signal shifted in a weak field.

When carrying out chitosan reactions in an aqueous medium in the presence of acids or alkalis, partial deacetylation of chitosan can be observed. The integration of the acetamide proton signal (2.08 ppm) indicates that deacetylation does not occur in either an acetate buffer solution or in an IPA-NaOH medium.

The antibacterial activity of the obtained diethylaminoethyl derivatives of chitosan against *S. aureus* and *E. coli* was studied by the method of “diffusion into agar” in comparison with the initial chitosan, ampicillin and gentamicin. The test results are presented in Table 1.

The antibacterial activity of diethylaminoethyl derivatives of chitosan is higher than the corresponding activity of the starting chemically unmodified chitosan. The antibacterial activity of the derivatives obtained is characterized by a pronounced growth with an increase in the degree of substitution. This trend is obviously associated with an increase in the cationic density of the polymer compared to chitosan. Chitosan contains primary amino groups, which are capable of protonation with the formation of cationic $-\text{NH}_3^+$ groups. The

Таблица 1. Антибактериальная активность диэтиламиноэтильных производных хитозана *in vitro*, зона ингибирования (мм)

Table 1. The antibacterial activity of diethylaminoethyl chitosan derivatives *in vitro*, the zone of inhibition (mm)

Образец / Sample	Микроорганизм / Microorganism	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
ХЗ / Chitosan	13.5 ± 0.30	10.4 ± 0.11
ДЭАЭ-ХЗ-I / DEAE-CS-I	22.8 ± 0.23	18.1 ± 0.31
ДЭАЭ-ХЗ-II / DEAE-CS-II	17.9 ± 0.15	13.3 ± 0.24
Ампициллин / Ampicillin	30.2 ± 0.19	—
Гентамицин / Gentamicin	—	22.1 ± 0.24

ответствующая активность исходного химически не модифицированного хитозана. Антибактериальная активность полученных производных характеризуется выраженным ростом с увеличением степени замещения. Такая тенденция связана, очевидно, с ростом катионной плотности полимера по сравнению с хитозаном. Хитозан содержит в своем составе первичные аминогруппы, которые способны к протонированию с образованием катионных группировок $-\text{NH}_3^+$. Макромолекулы же диэтиламиноэтильных производных хитозана, кроме первичных аминных групп, содержат также вторичные и третичные аминогруппы, обладающие большей основностью. Такая структурная особенность полученных производных приводит к появлению большего числа катионных сайтов по сравнению с исходным хитозаном при одинаковых условиях. Именно катионные сайты ответственны за взаимодействие с анионными сайтами поверхности бактериальной клетки, что в конечном итоге обеспечивает антибактериальное действие. Число катионных сайтов возрастает при увеличении степени замещения диэтиламиноэтильных производных, что является причиной более выраженной антибактериальной активности высокозамещенного производного ДЭАЭ-ХЗ-I по сравнению с умеренно замещенным производным ДЭАЭ-ХЗ-II. Особо следует отметить сопоставимый с гентамицином высокий антибактериальный эффект ДЭАЭ-ХЗ-I в отношении *E. coli*. Данный эффект можно объяснить высоким сродством положительно заряженного в водной среде заместителя к отрицательно заряженным остаткам тейхоевых кислот с одной стороны и высокими хелатирующими способностями ДЭАЭ-ХЗ — с другой [6]. Ярко выраженные хелаторные свойства ДЭАЭ-ХЗ обуславливают захват двухзарядных катионов металлов, которые способствуют устойчивости слоя липополисахаридов (ЛПС) посредством электростатических взаимодействий. Удаление этих катионов диэтиламиноэтильными производными хитозана из внешней мембраны бактерии приводит к дестабилизации мембраны посредством освобождения молекул ЛПС [7, 8].

Для полученных производных была измерена МИК (мкг/мл) в сравнении с ампициллином и гентамицином, которая составила 0.87 мкг/мл (для *S. aureus*) и 2.50 мкг/мл (для *E. coli*). Значение МИК ампициллина составляло 0.15 мкг/мл (*S. aureus*), а гентамицина — 0.22 мкг/мл (*E. coli*).

Основным преимуществом хитозана по сравнению с другими катионными полимерами является низкая токсичность. Не вполне верным бу-

макромолемolecules of the same diethylaminoethyl derivatives of chitosan, in addition to the primary amine groups, also contain secondary and tertiary amino groups, which have greater basicity. Such a structural feature of the derivatives obtained leads to the appearance of a larger number of cationic sites as compared to the initial chitosan under the same conditions. It is the cationic sites that are responsible for interaction with the anionic sites of the surface of the bacterial cell, which ultimately provides an antibacterial effect. The number of cationic sites grows with an increase in the degree of substitution of diethylaminoethyl derivatives, which is the reason for the more pronounced antibacterial activity of the highly-substituted DEAE-CS-I derivative compared to the moderately substituted DEAE-CS-II derivative. Of particular note is the high antibacterial effect of DEAE-CS-I against *E. coli* comparable to gentamicin. This effect can be explained by the high affinity of a positively charged in aqueous medium substituent for negatively charged residues of teichoic acids on the one hand and high chelating abilities of DEAE-CS on the other [6]. The pronounced chelator properties of DEAE-CS cause the capture of doubly charged metal cations, which contribute to the stability of the layer of lipopolysaccharides (LPS) through electrostatic interactions. The removal of these cations by diethylaminoethyl chitosan derivatives from the bacterial outer membrane leads to membrane destabilization by the release of LPS molecules [7, 8].

For the derivatives obtained, the MIC ($\mu\text{g/ml}$) was measured in comparison with ampicillin and gentamicin, which amounted to 0.87 $\mu\text{g/ml}$ (for *S. aureus*) and 2.50 $\mu\text{g/ml}$ (for *E. coli*). The MIC value of ampicillin was 0.15 $\mu\text{g/ml}$ (*S. aureus*), and gentamicin — 0.22 $\mu\text{g/ml}$ (*E. coli*).

The main advantage of chitosan compared with other cationic polymers is low toxicity. It is not entirely correct to apply this judgment to chitosan derivatives unreasonably. In this work, the MTT assay, a colourimetric method for estimating the number of viable cells in culture, was used to assess toxicity. The colourimetric method was based on the fact that NADPH-dependent dehydrogenases of living cells reduce 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) to purple formazan. Thus, the colour intensity is proportional to the viability of the culture. The work compared the toxicity of the initial chitosan in the form of hydrochloride with diethylaminoethyl derivatives. The results of the experiment are shown in Fig. 2.

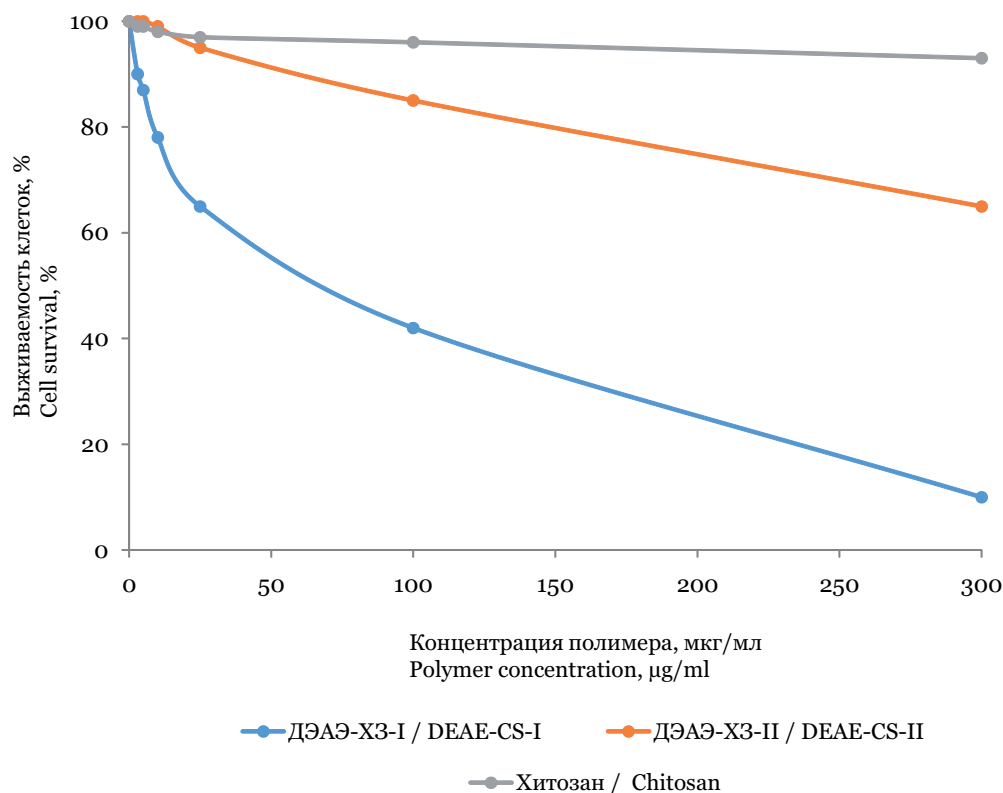


Рис. 2. Оценка токсичности диэтиламиноэтильных производных хитозана
Fig. 2. Evaluation of the toxicity of diethylaminoethyl chitosan derivatives

дет безосновательно применять данное суждение к производным хитозана. В данной работе для оценки токсичности применяли МТТ-тест, колориметрический метод оценки количества жизнеспособных клеток в культуре, основанный на том, что НАДФН-зависимые дегидрогеназы живых клеток восстанавливают 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид (МТТ) в формазан, окрашенный в пурпурный цвет. Таким образом, интенсивность окраски пропорциональна жизнеспособности культуры. В работе сравнивали токсичность исходного хитозана в форме гидрохлорида с диэтиламиноэтильными производными. Результаты эксперимента представлены на рис. 2.

Было установлено, что токсичность полученных производных имеет выраженную зависимость от степени замещения. Умеренно замещенное производное ДЭАЭ-ХЗ-II характеризуется низкой токсичностью, близкой к токсичности исходного хитозана. Высокозамещенное производное ДЭАЭ-ХЗ-I обладает значительно большей токсичностью, имеющей выраженную зависимость от концентрации. Однако в концентрациях, близких к МИК, токсичность обоих производных сопоставима с токсичностью исходного хитозана.

It was found that the toxicity of the derivatives obtained has a pronounced dependence on the degree of substitution. A moderately substituted derivative of DEAE-CS-II is characterized by low toxicity, close to the toxicity of the original chitosan. The highly substituted derivative of DEAE-CS-I has significantly greater toxicity, which has a pronounced dependence on concentration. However, at concentrations close to the MIC, the toxicity of both derivatives is comparable to the toxicity of the initial chitosan.

Thus, as follows from the presented data, the interaction of diethylaminoethylchloride with chitosan at pH = 5–6 leads to the selective formation of *N*-substituted DEAE-CS-II with a moderate degree of substitution, while in an alkaline medium this reaction proceeds as non-selective *N,O*-substitution and product is highly substituted DEAE-CS-I.

The introduction of the diethylaminoethyl fragment into the polymer matrix enhances the antibacterial activity of chitosan. The antibacterial activity of diethylaminoethyl derivatives increases with a rise of the degree of substitution. The highest antibacterial activity is characterized by highly substituted chitosan derivatives. The toxicity of the

Таким образом, как следует из представленных данных, взаимодействие диэтиламиноэтилхлорида с хитозаном при pH = 5–6 приводит к селективному образованию *N*-замещенного ДЭАЭ-ХЗ-II с умеренной степенью замещения, в то время как в щелочной среде данная реакция протекает как неселективное *N,O*-замещение и продуктом является высокозамещенный ДЭАЭ-ХЗ-I.

Введение диэтиламиноэтильного фрагмента в полимерную матрицу усиливает антибактериальную активность хитозана. Антибактериальная активность диэтиламиноэтильных производных возрастает с увеличением степени замещения. Наибольшей антибактериальной активностью характеризуются высокозамещенные производные хитозана. Токсичность полученных производных также возрастает с увеличением степени замещения и для высокозамещенного производного имеет выраженную зависимость от концентрации, однако в концентрациях, близких к МИК, токсичность обоих производных сопоставима с токсичностью исходного хитозана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление диэтиламиноэтильного фрагмента в полимерной матрице усиливает антибактериальную активность хитозана, при этом антибактериальная активность диэтиламиноэтильных производных возрастает с увеличением степени замещения. Наибольшая антибактериаль-

ная активность наблюдается у высокозамещенных производных хитозана. Полученные данные представляют интерес для дальнейших доклинических исследований *in vivo*.

CONCLUSION

The diethylaminoethyl fragment in the polymer matrix enhances the antibacterial activity of chitosan, while the antibacterial activity of the diethylaminoethyl derivatives increases with a rise of the degree of substitution. The highest antibacterial activity is observed in highly substituted chitosan derivatives. The data obtained are of interest for further preclinical studies *in vivo*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ная активность наблюдается у высокозамещенных производных хитозана. Полученные данные представляют интерес для дальнейших доклинических исследований *in vivo*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li B., Shan C.L., Ge M.Y. et al. Antibacterial mechanism of chitosan and its applications in protection of plant from bacterial disease: mini review // *Asian J. Chem.* 2013. Vol. 25 (18). P. 10033–10036.
- Verlee A., Mincke S., Stevens C.V. Recent developments in antibacterial and antifungal chitosan and its derivatives // *Carbohydrate Polymers*. 2017. Vol. 164. P. 268–283.
- Goy R.C., Assis O.B.G., De Britto D. A review of the antimicrobial activity of chitosan // *Polimeros*. 2009. Vol. 19 (3). P. 241–247.
- Ravi Kumar M.N.V., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives // *Chem. Rev.* 2004. Vol. 104 (12). P. 6017–6084.
- Rahman A., Choudhary M.I., Thompson W.J. *Bioassay Techniques for Drug Development*. Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2001. Vol. 16. 2024 p.
- Kim J.H., Lee Y.M. Synthesis and properties of diethylaminoethyl chitosan // *Polymer*. 1993. Vol. 34 (9). P. 1952–1957.
- Helander I.M., Nurmiäho-Lassila E.L., Ahvenainen R., Rhoades J., Roller S. Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram-negative bacteria // *Int. J. Food Microbiol.* 2001. Vol. 71 (2–3). P. 235–244.

REFERENCES

- Li B., Shan C.L., Ge M.Y. et al. (2013). Antibacterial mechanism of chitosan and its applications in the protection of plant from bacterial disease: a mini review. *Asian J. Chem.*, 25, 18, 10033–10036.
- Verlee A., Mincke S., Stevens C.V. (2017). Recent developments in antibacterial and antifungal chitosan and its derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 164, 268–283.
- Goy R.C., Assis O.B.G., De Britto D. (2009). A review of the antimicrobial activity of chitosan. *Polimeros*, 19, 3, 241–247.
- Ravi Kumar M.N.V., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. (2004). Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chem. Rev.*, 104, 12, 6017–6084.
- Rahman A., Choudhary M.I., Thompson W.J. (2001). *Bioassay Techniques for Drug Development*. Netherlands: Harwood Academic Publishers, 16, 2024 p.
- Kim J.H., Lee Y.M. (1993). Synthesis and properties of diethylaminoethyl chitosan. *Polymer*, 34, 9, 1952–1957.
- Helander I.M., Nurmiäho-Lassila E.L., Ahvenainen R., Rhoades J., Roller S. (2001). Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram-negative bacteria. *Int. J. Food Microbiol.*, 71, 2–3, 235–244.

8. Kong M., Chen X.G., Liu C.S. et al. Antibacterial mechanism of chitosan microspheres in a solid dispersing system against *E. coli* // *Colloids and Surfaces. B: Biointerfaces*. 2008. Vol. 65 (2). P. 197–202.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Критченков Андрей Сергеевич — канд. хим. наук, ассистент кафедры неорганической химии, Российский университет дружбы народов (Москва); доцент, факультет пищевых биотехнологий, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Российская Федерация).

Курлюк Олег Валерьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь).

Шаколо Татьяна Владимировна — старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарств, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь).

Егоров Антон Романович — магистрант, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Российская Федерация).

Федотова Юлия Олеговна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроэндокринологии, Институт физиологии им. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация).

Образец цитирования: Критченков А.С., Курлюк О.В., Шаколо Т.В., Егоров А.Р., Федотова Ю.О. Диэтиламиноэтилхитозан: синтез и антибактериальная активность // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 2. С. 51–60.

8. Kong M., Chen X.G., Liu C.S. et al. (2008). Antibacterial mechanism of chitosan microspheres in a solid dispersing system against *E. coli*. *Colloids and Surfaces. B: Biointerfaces*, 65, 2, 197–202.

ABOUT THE AUTHORS

Kritchenkov Andrey Sergeevich — Cand. Sci. (Chem.), Teaching Assistant of the Department of Inorganic Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow); Associate Professor, Faculty of Food Biotechnology, St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (the Russian Federation).

Kurlyuk Oleg Valerievich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Vitebsk State Medical University (the Republic of Belarus).

Shakolo Tatiana Vladimirovna — Senior Lecturer of the Department of Industrial Technology of Drugs, Vitebsk State Medical University (the Republic of Belarus).

Egorov Anton Romanovich — Post-graduate Student, St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (the Russian Federation).

Fedotova Yulia Olegovna — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Neuroendocrinology, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, the Russian Federation).

Citation example: Kritchenkov A.S., Kurlyuk O.V., Shakolo T.V., Egorov A.R., Fedotova Yu.O. (2019). Diethylaminoethylchitosan: synthesis and antibacterial activity. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 51–60.

Структура дерматологической патологии у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением

Немчанинова О.Б.¹, Долгих М.Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус» (Новосибирск)

Structure of dermatological pathology in children and adolescents with overweight and obesity

Nemchaninova O.B.¹, Dolgikh M.Yu.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Center of Protection of Adolescents' Reproductive Health "Juventus" (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Проанализирована структура дерматозов у 270 детей и подростков 5–17 лет с избыточной массой тела или ожирением. В исследуемой группе избыточная масса тела или ожирение I степени регистрировались в 2.2 раза чаще, чем ожирение II и III степени. Наиболее часто диагностировались стрии (24.8 %), atopический дерматит (23.0 %), акне (17.8 %), черный акантоз (11.9 %), фолликулярный кератоз (10.7 %), бородавки и контагиозный моллюск (18.5 %). У ряда пациентов диагностировано более, чем одно заболевание кожи: у детей и подростков с избыточной массой тела количество случаев дерматологической патологии в 1.2 раза превышало численность группы, при ожирении I степени — в 1.4 раза, при ожирении II степени — в 1.5 раза, при ожирении III степени — в 2.0 раза.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, дети, подростки, черный акантоз, фолликулярный кератоз, стрии, atopический дерматит.

ABSTRACT

The analysis of structure of dermatosis among 5–17 year old children and adolescents having various degree of obesity are provided. In the study group, the excess body weight or obesity of the I degree was registered 2.2 times more often than obesity of the II and the III degrees. Striae (24.8 %), atopic dermatitis (23.0 %), acne (17.8 %), acanthosis nigricans (11.9 %), keratosis pilaris (10.7 %), warts and molluscum contagiosum (18.5 %) were diagnosed most often. In a number of patients more, than one disease of skin were diagnosed: in children and adolescents with excess body weight the quantity of cases of dermatological pathology exceeded group number by 1.2 times, with obesity of the I degree — by 1.4 times, with obesity of the II degree — by 1.5 times, of the III degree — twice.

Keywords: obesity, excess body weight, children, adolescents, acanthosis nigricans, keratosis pilaris, striae, atopic dermatitis.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение представляет собой глобальную медико-социальную проблему современного общества, поскольку в своем распространении оно имеет масштабы эпидемии неинфекционного характера [1]. Известно, что ожирение может про-

INTRODUCTION

Obesity represents a global medico-social problem of modern society as in the distribution it has scales of epidemic of noninfectious character [1]. It is known that obesity can provoke many serious illness, including diabetes mellitus of the 2nd type, ath-

Поступила 29.01.2019
Принята 18.02.2019

*Автор, ответственный за переписку
Долгих Мария Юрьевна: ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус», 630004, г. Новосибирск, ул. Ленина, 55.
E-mail: dolgikhmari@mail.ru

Received 29.01.2019
Accepted 18.02.2019

*Corresponding author
Dolgikh Mariya Yuryevna: Center of Protection of Adolescents' Reproductive Health "Juventus", 55, Lenina Str, Novosibirsk, 630004, Russia.
E-mail: dolgikhmari@mail.ru

воцировать многие тяжелые заболевания, включая сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, гипертоническую болезнь и другую сердечно-сосудистую патологию, ортопедические проблемы, некоторые злокачественные новообразования, бесплодие, а также способствует развитию дерматологической патологии, как у взрослых, так и у детей [2–4].

Особое беспокойство вызывает неуклонно прогрессирующая частота ожирения и омоложение возраста его манифестации. Согласно глобальным оценкам ВОЗ, с 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое, а количество детей и подростков с ожирением — с 11 млн в 1975 г. до 124 млн в 2016 г. В 2016 г. было зарегистрировано около 41 млн детей в возрасте до 5 лет с избыточной массой тела или ожирением, а в возрасте от 5 до 19 лет — 340 млн детей и подростков. Избыточный вес и ожирение, ранее считавшиеся характерными для стран с высоким уровнем дохода, теперь становятся все более распространенными в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городах. Рост масштабов избыточного веса и ожирения среди детей послужил одним из поводов разработки ВОЗ в 2004 г. «Глобальной стратегии по питанию, физической активности и здоровью» [5].

Вес тела человека зависит от многих факторов: генетических, метаболических, поведенческих, экологических, культурных, социально-экономических. Особое внимание уделяется избыточному высококалорийному питанию и низкой физической активности [6]. Доказано, что количество и качество пищевых веществ, поступающих в организм, способно оказывать влияние на дифференцировку клеток, экспрессию генов, определяя таким образом характер метаболизма [1].

Среди причин, способствующих раннему развитию избыточной массы тела и ожирения, следует отметить выявленную тесную взаимосвязь с внутриутробным и младенческим периодом, обусловленную процессами метаболического программирования [7]. Существенный фактор риска развития ожирения у детей — это наличие избыточной массы тела до беременности у матери и большая прибавка в весе за время беременности. Накоплено большое количество данных о том, что ожирение у женщины в период беременности не только влияет на плод в первые годы жизни, но также увеличивает риск развития ожирения в более поздние периоды. Однако не только избыточное, но и недостаточное питание женщи-

erosclerosis, hypertension and other cardiovascular pathology, orthopedic problems, some malignant new growths, infertility and also contributes to the development of dermatological pathology, both in adults, and in children [2–4].

The special concern is caused by steadily progressing frequency of obesity and rejuvenation of age of its manifestation. According to global estimates of WHO, from 1975 to 2016 the number of the people having obesity around the world grew more than in three times, and the number of children and adolescents with obesity — from 11 million in 1975 to 124 million in 2016. In 2016 there were registered about 41 million children under 5 years with the excess body weight or obesity, and aged from 5 till 19 years old — 340 million children and adolescents. The excess weight and obesity that were earlier was considering as specific for the countries with high income level become more and more widespread in the countries with low and average income level, especially in the cities now. Growth of scales of excess weight and obesity among children served as one of subject of WHO development called “Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health” in 2004 [5].

The body weight of the person depends on many factors: genetic, metabolic, behavioural, ecological, cultural, social and economic. Special attention is paid to an excess high-calorific food and low physical activity [6]. It is proved that the quantity and quality of the feedstuffs coming to an organism is capable to have an impact on a differentiation of cells, an expression of genes, defining suchwise the nature of metabolism [1].

Among the reasons contributing to a prematurity of excess body weight and obesity the revealed close interrelation with the prenatal and infantile period caused by processes of metabolic programming should be mentioned [7]. The essential risk factor of development of obesity in children is the excess body weight before pregnancy in mother and a big increase in weight during pregnancy. A large number of data showed that obesity in the woman during pregnancy not only influence on a fetus in the first years of life, but also it increases risk of development of obesity during later periods. However, not only superfluous, but also the hyponutrient of the woman during pregnancy can result in excess body weight and obesity in the child. It is connected with specific changes of a metabolism in fetus which accompany the person throughout all life [8–10].

ны в период беременности может привести к формированию избыточной массы тела и ожирения у ребенка. Это связано со специфическими изменениями обмена веществ у плода, которые сопровождают человека на протяжении всей жизни [8–10].

Механизмы ассоциативных связей между ожирением и дерматологической патологией разнообразны. Ожирение негативно сказывается на коже, являясь причиной аномалий работы сальных и потовых желез, подкожного жира, лимфатической системы, строения и функций коллагена, что, в свою очередь, увеличивает время заживления ран, нарушает микроциркуляцию в коже и подкожно-жировой клетчатке. У людей с ожирением нарушен эпидермальный барьер, значительно увеличена трансэпидермальная потеря воды, кожа более сухая. Кроме того, при ожирении нарушается лимфатический отток, изменяется образование коллагена [1, 11, 12].

G. Yosipovitch et al. [11] была предложена классификация изменений кожи при ожирении:

- Заболевания, связанные с инсулинорезистентностью: инсулинорезистентный синдром, acanthosis nigricans, акрохордоны, keratosis pilaris, гиперандрогенемия, гирсутизм.
- Заболевания с механическим компонентом: гиперкератоз подошвенный, стрии, целлюлит, лимфедема, хроническая венозная недостаточность.
- Заболевания инфекционные: интертриго, кандидоз, дерматофитии, фолликулит, некротизирующий целлюлит/фасциит.
- Заболевания воспалительные: гнойный гидраденит, псориаз.
- Заболевания метаболические: подагра.

В литературе представлено достаточное количество исследований, изучавших связь ожирения и поражения кожи, однако большинство из них касались взрослых пациентов. Исследований же, направленных на изучение частоты встречаемости, а также клинических особенностей дерматологической патологии у детей, страдающих ожирением и избыточной массой тела, немного.

Так, в одном из исследований приняли участие 40 детей и подростков в возрасте от 7 до 15 лет, имеющих избыточную массу тела с индексом массы тела (ИМТ) на уровне 85–95-го перцентиля, и 25 больных, страдающих ожирением с ИМТ выше 95-го перцентиля. Контрольную группу составили 30 детей с нормальной массой тела. Согласно результатам исследования папилломы выявляли у 40 % детей с ожирением и только у 2.5 % детей с избыточной массой тела. Стрии встреча-

Mechanisms of associative bonds between obesity and dermatological pathology are various. Obesity negatively affects skin, being the reason of anomalies of work grease and sweat glands, subcutaneous fat, lymphatic system, the building and functions of collagen that, in its turn, increases time of healing of wounds, breaks microcirculation in skin and hypodermic fatty tissue. In people with obesity the epidermal barrier is broken, transepidermal loss of water is considerably increased, leather is drier. Besides, at obesity lymphatic outflow is broken, formation of collagen changes [1, 11, 12].

G. Yosipovitch et al. [11] classification of changes of skin at obesity was offered:

- The diseases connected with insulin resistance: insulin-resistant syndrome, acanthosis nigricans, cutaneous horns, keratosis pilaris, hyperandrogenemia, hirsutism.
- Diseases with mechanical component: hyperkeratosis of feet, striae, cellulitis, lymphedema, chronic venous insufficiency.
- Infectious diseases: intertrigo, candidiasis, dermatomycosis, folliculitis, necrotizing cellulitis / fasciitis.
- Inflammatory diseases: purulent spiradenitis, psoriasis.
- Metabolic diseases: gout.

Enough researches studying the connection of obesity and damage of skin is provided in the literature, however most of them concerned about adult patients. There are little researches directed to studying of frequency of occurrence and also clinical features of dermatological pathology in children having obesity and excess body weight.

So, 40 children and adolescents aged from 7 till 15 years having excess body weight with the body mass index (BMI) at the level of the 85–95th percentile and 25 patients having obesity with BMI above the 95th percentile participated in the researches. The control group was made by 30 children with normal body weight. According to results of a research papillomas were revealed in 40 % of children with obesity and only in 2.5 % of children with excess body weight. Striae occurred in 32 and 22.5 % of cases respectively. In children with obesity feet hyperkeratosis took place, transepidermal loss of water at them was much higher, than in control group [13].

It is proved that the obesity debut in children's age contributes to development of psoriasis and increases the probability of developing of psoria-

лись в 32 и 22.5 % случаев соответственно. У детей с ожирением имел место подошвенный гиперкератоз, трансэпидермальная потеря воды у них была значительно выше, чем в контрольной группе [13].

Доказано, что дебют ожирения в детском возрасте предрасполагает к развитию псориаза и повышает вероятность возникновения псориатического артрита, при этом не исключая генетическую предрасположенность [14]. Так, исследование, проведенное R. Soltani-Arabshahi et al., выявило, что ожирение, возникшее до 18 лет, повышает вероятность развития псориатического артрита [15]. Существует ряд исследований, посвященных определению взаимосвязи между ожирением и атопическим дерматитом, однако их механизм остается до сих пор неясным [16, 17].

Таким образом, ожирение стимулирует дисбаланс физиологических процессов в коже и связано с широким спектром дерматологических заболеваний. В то же время известно, что эффективность методик, используемых для лечения ожирения, невелика, а лекарственные препараты практически не применяются у детей до 12-летнего возраста. Поэтому усилия врачей и членов семьи должны быть направлены на выявление факторов риска развития ожирения, начиная с антенатального периода, для предупреждения их реализации. Кроме того, согласно рекомендациям Международного консенсуса по детскому ожирению, рекомендуется максимально раннее вмешательство, включающее в себя диетотерапию, изменение пищевого поведения и физическую активность [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру дерматологической патологии среди детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 1869 детей и подростков, обратившихся по поводу дерматологической патологии в ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус» (Новосибирск), была сформирована группа из 270 чел., у которых диагностированы избыточная масса тела и ожирение.

Критерии включения: дети и подростки с дерматологической патологией и избыточной массой тела или ожирением I–III степени (ст.) экзогенного характера; возраст больных от 5 до 17 лет; информированное согласие на участие в исследовании (если пациент не достиг 15-летнего возраста, согласие на участие в исследовании подписывал его законный представитель); отрицатель-

sis arthritis, at the same time not excepting genetic predisposition [14]. So, the research conducted by R. Soltani-Arabshahi et al. revealed that the obesity which arose under 18 years of age increases the probability of development of psoriasis arthritis [15]. There is a number of the researches devoted to determination of interrelation between obesity and atopic dermatitis, however their mechanism remains still not clear [16, 17].

Thus, obesity stimulates an imbalance of physiological processes in skin and is connected with a wide range of dermatological diseases. At the same time it is known that the efficiency of the techniques used for treatment of obesity is small, and medicines are practically not used in children till 12-year age. Therefore, efforts of doctors and family members have to be directed to identification of risk factors of development of obesity, since the antenatal period, for prevention of their realization. Besides, according to the recommendations of the International Consensus about Children's Obesity, the earliest intervention including dietotherapy, change of feeding behavior and physical activity [18] is recommended.

AIM OF THE RESEARCH

To estimate structure of dermatological pathology among children and adolescents with the excess body weight and obesity.

MATERIALS AND METHODS

Among 1869 children and adolescents who presented the complaints of dermatological pathology to Center of Protection of Adolescents' Reproductive Health "Juventus" (Novosibirsk), the group of 270 people diagnosed with excess body weight and obesity was created.

Criteria of inclusion: children and adolescents with dermatological pathology and excess body weight or obesity of the I–III degree of exogenous character; 5 years and older than 17 years of age; the informed consent to participation in a research (if the patient did not reach 15-year age, consent to participation in a research was signed by his lawful representative); negative analyses on helminthic and parasitic invasions. Criteria of exception: being younger than 5–17 years of age, disturbances of treatment regiment, pregnancy, lactation, alcohol, drug addiction, intake of medicines which can influence the course of basic disease, the accompanying or unstable somatopathies.

ные анализы на глистные и паразитарные инвазии. Критерии исключения: возраст младше 5 лет и старше 17 лет, нарушения режима лечения, беременность, лактация, алкогольная, наркотическая зависимость, прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания, сопутствующие или нестабильные соматические заболевания.

При обращении пациента с дерматологической патологией оценивались жалобы больного, после чего у детей и подростков и/или их родителей (или законных представителей) подробно собирался анамнез настоящего заболевания. При сборе анамнеза обращалось внимание на то, с какого возраста наблюдается заболевание, каковы были особенности его развития, с чем связано заболевание, отмечается ли его сезонность. Уточнялось, когда пациент впервые обратился к врачу, где лечился и какую терапию получал. Учитывался анамнез жизни больного: условия проживания, перенесенные ранее заболевания, хроническая патология со стороны различных органов и систем органов, травмы, операции. Выяснялось, отмечались ли аллергические реакции, в том числе на лекарственные средства, вакцины, продукты питания и т.п., и каков был характер их проявлений. Оценивалась наследственность в отношении кожных заболеваний.

Осмотр больного включал оценку физического развития, телосложения, состояния лимфатической и мышечной систем, связочно-суставного аппарата, органов дыхания и пищеварения, сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем. Особое внимание уделялось осмотру кожного покрова и придатков кожи. При осмотре оценивалась распространенность и локализация патологического процесса, морфология кожной сыпи, состояние ногтевых пластин и волос.

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определялись по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score). В них учитываются не только рост и вес, но также пол и возраст ребенка, поскольку значение ИМТ по мере развития ребенка меняется: высокое в первый год жизни, оно снижается в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивается в период полового развития, что отражает изменения в количестве жировой ткани в организме.

Данные нормативы объединяются общим принципом: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентиль). Согласно рекомендациям ВОЗ, используются стандартные отклонения –1, –2, –3 SDS,

Complaints of the patient were estimated when the patient sought for medical attention presenting dermatological pathology, then the detailed present medical history was gathered in children and adolescents and/or their parents (or lawful representatives). When taking present medical history, the attention was paid to the age when the disease was present, what features of its development were, what the disease is connected with, whether its seasonality is noted. It was specified when the patient saw a doctor for the first time, where he was treated and what therapy he received. The social and past medical history of the patient was considered: the accommodation conditions, previous diseases, chronic pathology from various organs and organ systems, traumata, operations. It was revealed whether allergic reactions, including to medicines, vaccines, food stuffs, etc., and the nature of their manifestations were present. The heredity concerning skin diseases was estimated.

Examination of the patient included assessment of physical development, body build, condition of lymphatic and muscular systems, articular-ligamentous apparatus, respiratory organs and digestion, cardiovascular, nervous and urinogenital systems. Special attention was paid to examination of integument and appendages of skin. The prevalence and localization of pathological process, morphology of skin rash, condition of nail plates and hair was estimated.

Criteria of excess body weight and obesity in children and adolescents were determined by data the percentile tables or standard deviations of BMI (SDS — standard deviation score). Not only growth and weight, but also gender and age of the child as the BMI value in process of development of the child changes are considered there: being high in the first year of life, it decreases in the period of the early childhood (2–5 years) and gradually increases in the period of sexual development that reflects changes in number of fatty tissue in the body.

These standards unite the general principle: percentiles have to be symmetric concerning median (the 50th percentile). According to WHO recommendations, standard deviations –1, –2, –3 SDS, a median and +1, +2, +3 SDS are used. Taking into account WHO recommendations obesity in children and adolescents should be defined as +2.0 SDS of BMI, and the excess body weight from +1.0 to +2.0 SDS of BMI. On obesity degree: SDS of BMI +2.0...+2.5 — the I degree; SDS of BMI +2.6...+3.0 — the II degree;

медиана и +1, +2, +3 SDS. С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков следует определять как +2.0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела от +1.0 до +2.0 SDS ИМТ. По степени ожирения: SDS ИМТ +2.0...+2.5 — I ст.; SDS ИМТ +2.6...+3.0 — II ст.; SDS ИМТ +3.1...+3.9 — III ст.; SDS ИМТ больше +4.0 — морбидное.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1869 пациентов в возрасте 5–17 лет, осмотренных по поводу дерматологической патологии, избыточная масса тела или ожирение той или иной степени было диагностировано у 270 чел., что составило 14.5 % случаев. Результаты оценки их антропометрических данных представлены в табл. 1.

Их 270 пациентов было 134 девочки (49.6 %) и 136 мальчиков (50.4 %). Дети в возрасте 5–6 лет составили 7.0 % от общей численности группы, в возрасте 7–11 лет — 37.0 %, подростки 12–17 лет — 56.0 %. Средний возраст пациентов составил 11.8 ± 3.2 года.

Количество пациентов с избыточной массой тела было сопоставимо с таковыми, имевшими ожирением I ст. (33.7 и 34.4 % соответственно). Общее число детей и подростков с ожирением II и III ст. было в 2.2 раза меньше, чем суммарно в группах с избыточной массой тела и ожирением I ст. — 184 (68.1 %) против 86 (31.9 %).

Структура дерматологической патологии, выявленной у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, представлена в табл. 2.

Наиболее распространенной патологией кожи у обследованных детей и подростков оказались стрии, частота которых составила 24.8 %, при этом данный показатель прогрессировал в зависи-

SDS of BMI +3.1...+3.9 — the III degree; SDS of BMI more than +4.0 — morbid.

RESULTS AND DISCUSSION

Among 1869 patients at the age of 5–17 years examined concerning dermatological pathology, the excess body weight or obesity of this or that degree was diagnosed in 270 people that made 14.5 % of cases. Results of assessment of their anthropometrical data are provided in the Table 1.

Among 270 patients there were 134 girls (49.6 %) and 136 boys (50.4 %). Children at the age of 5–6 years made 7.0 % of the total number of group, at the age of 7–11 — 37.0 %, adolescents of 12–17 years — 56.0 %. Average age of patients was 11.8 ± 3.2 years.

The number of patients with excess body weight was comparable to those, who had the obesity of the I degree (33.7 and 34.4 % respectively). Total number of children and adolescents with obesity of the II and the III degree was 2.2 times less, than totally in groups with the excess body weight and obesity of the I degree — 184 (68.1 %) against 86 (31.9 %).

The structure of the dermatological pathology revealed in children and adolescents with the excess body weight and obesity is provided in the Table 2.

The examined children and adolescents had the most widespread pathology of skin striae which frequency was 24.8 %, at the same time this indicator progressed depending on obesity degree. So, the frequency of development of striae in patients with obesity of the III degree by 4.7 times exceeded that at children and adolescents with excess body weight, by 3.8 times — at obesity of the I degree and by 3.6 times — at obesity of the II degree.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от результатов антропометрических измерений, абс. (%)

Table 1. Distribution of patients on gender and age depending on results of anthropometrical measurements, abs. (%)

Индекс массы тела Body mass index	5–6 лет (n = 19) 5–6 years (n = 19)		7–11 лет (n = 100) 7–11 years (n = 100)		12–17 лет (n = 151) 12–17 years (n = 151)	
	ж / f	м / m	ж / f	м / m	ж / f	м / m
Избыточная масса тела (n = 91; 33.7 %) Excess body weight (n = 91; 33.7 %)	3 (15.8)	6 (31.6)	16 (16.0)	16 (16.0)	22 (14.6)	28 (18.5)
Ожирение I ст. (n = 93; 34.4 %) Obesity of the I degree (n = 93; 34.4 %)	4 (21.1)	2 (10.5)	13 (13.0)	21 (21)	30 (19.9)	23 (15.2)
Ожирение II ст. (n = 55; 20.4 %) Obesity of the II degree (n = 55; 20.4 %)	2 (10.5)	2 (10.5)	11 (11.0)	12 (12.0)	16 (10.6)	12 (8.0)
Ожирение III ст. (n = 31; 11.5 %) Obesity of the III degree (n = 31; 11.5 %)	0	0	7 (7.0)	4 (4.0)	12 (7.9)	10 (6.6)
Итого... / Total...	9 (47.4)	10 (52.6)	47 (47.0)	53 (53.0)	78 (51.7)	73 (48.3)

Примечание. ж — женский пол; м — мужской.

Note. f — female; m — male.

Таблица 2. Перечень и частота выявленных дерматозов у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, абс. (%)**Table 2.** The list and frequency of the revealed dermatosis in children and adolescents with the excess body weight and obesity, abs. (%)

Заболевание Disease	Избыточная масса тела (n = 91) Excess body weight (n = 91)	Ожирение / Obesity			Всего (n = 270) Total (n = 270)
		I ст. (n = 93) the I degree (n = 93)	II ст. (n = 55) the II degree (n = 55)	III ст. (n = 31) the III degree (n = 31)	
Стрии / Striae	15 (16.5)	19 (20.4)	12 (21.8)	24 (77.4)	67 (24.8)
Атопический дерматит Atopic dermatitis	28 (30.8)	16 (17.2)	7 (12.7)	11 (35.5)	62 (23.0)
Acne vulgaris	7 (7.7)	20 (21.5)	16 (29.1)	5 (16.1)	48 (17.8)
Acanthosis nigricans	4 (4.4)	8 (8.6)	6 (10.9)	14 (45.2)	32 (11.9)
Фолликулярный кератоз Keratosis pilaris	7 (7.7)	13 (14.0)	7 (12.7)	2 (6.5)	29 (10.7)
Вирусные бородавки Viral warts	12 (13.2)	10 (10.8)	6 (10.9)	1 (3.2)	29 (10.7)
Контагиозный моллюск Molluscum contagiosum	11 (12.1)	7 (7.5)	3 (5.5)	0	21 (7.8)
Истинная экзема / True eczema	6 (6.6)	4 (3.2)	4 (9.1)	0	14 (5.2)
Ксероз кожи / Skin xerosis	5 (5.5)	5 (5.4)	3 (5.5)	0	13 (4.8)
Себорея / Seborrhea	1 (1.1)	8 (8.6)	3 (5.5)	0	12 (4.4)
Фолликулит / Folliculitis	1 (1.1)	4 (4.3)	2 (3.6)	1 (3.2)	8 (3.05)
Отрубевидный лишай Chromophytosis	1 (1.1)	3 (3.2)	2 (3.6)	2 (6.5)	8 (3.0)
Розовый лишай / Pityriasis rosea	4 (4.4)	2 (2.2)	0	0	6 (2.2)
Дерматомикозы / Dermatomycoses	0	1 (1.1)	3 (5.5)	2 (6.5)	6 (2.2)
Псориаз / Psoriasis	0	2 (2.2)	3 (5.5)	0	5 (1.9)
Импетиго / Impetigo	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.8)	0	5 (1.9)
Себорейный дерматит Seborrheal dermatitis	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.8)	0	4 (1.5)
Простой герпес (лабиальный) Herpes simplex (labial)	0	2 (2.2)	2 (3.6)	0	4 (1.5)
Гнездная алопеция Alopecia areata	0	0	1 (1.8)	2 (6.5)	3 (1.1)
Итого случаев... / Total cases...	105 (115.4)	127 (136.6)	83 (150.1)	61 (196.8)	376 (139.3)

мости от степени ожирения. Так, частота развития стрий у пациентов с ожирением III ст. в 4.7 раза превышала таковую у детей и подростков с избыточной массой тела, в 3.8 раза — при ожирении I ст. и в 3.6 раза — при ожирении II ст.

У 23.0 % пациентов был диагностирован атопический дерматит, частота которого оказалась наиболее высокой среди лиц с избыточной массой тела и ожирением III ст. (30.8 и 35.5 % соответственно).

Диагноз акне был поставлен в 17.8 % случаев, при этом у пациентов с ожирением I и II ст. доля случаев данного дерматоза была достаточно высока (21.5 и 29.1 % соответственно).

Atopic dermatitis which frequency was the highest among persons with the excess body weight and obesity of the III degree was diagnosed for 23.0 % of patients (30.8 and 35.5 % respectively).

The diagnosis of an acne was made in 17.8 % of cases, at the same time in patients with obesity of the I and the II degree the share of cases of this dermatosis was rather high (21.5 and 29.1 % respectively).

In 11.9 % of cases acanthosis nigricans was present. The share of this pathology increased depending on the degree of manifestation of obesity and at obesity of the III degree was more corresponding in-

В 11.9 % случаев имел место acanthosis nigricans. Доля данной патологии возрастала в зависимости от степени выраженности ожирения и при ожирении III ст. была больше соответствующих показателей в группах с избыточной массой тела и ожирением I и II ст. в 10.2, 5.3 и 4.1 раза соответственно.

Фолликулярный кератоз был зарегистрирован у 10.7 % пациентов, преимущественно (в 26.7 % случаев) у детей с I и II ст. ожирения.

Из заболеваний кожи вирусной этиологии чаще всего диагностировались бородавки и контактный моллюск, на долю которых пришлось 18.5 % случаев.

Истинная экзема встречалась у 5.2 % обследованных. У пациентов со II ст. ожирения в 1.4 раза чаще, чем при избыточной массе тела, и в 2.8 раза чаще, чем при ожирении I ст.

Кроме этого, у пациентов имели место ксероз кожи, себорея, фолликулит, отрубевидный лишай, розовый лишай, дерматомикозы, псориаз, импетиго, себорейный дерматит, простой герпес (лабиальный), гнездная алопеция. Частота этих дерматозов не превышала 4.8 % и не зависела от степени ожирения.

Всего было зарегистрировано 376 случаев дерматологической патологии (139.3 %), т. е. в 1.4 раза больше, чем общая численность группы, что свидетельствует о том, что у определенного количества пациентов было более одного заболевания кожи. Определено, что доля таких больных увеличивалась по мере выраженности степени ожирения. Так, у детей с избыточной массой тела количество случаев дерматологической патологии в 1.2 раза превышало численность группы, при ожирении I ст. — в 1.4 раза, при ожирении II ст. — в 1.5 раза, при ожирении III ст. — в 2.0 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 14.5 % из 1869 детей и подростков 5–17 лет, осмотренных по поводу дерматологической патологии, имелась избыточная масса тела или ожирение I–III ст., которая в равной степени регистрировалась как среди девочек (у 49.6 %), так и среди мальчиков (у 50.4 %). Средний возраст пациентов составил 11.8 ± 3.2 года. Доля детей и подростков с избыточной массой тела или ожирением I ст. составила 68.9 %, что в 2.2 раза больше, чем с ожирением II и III ст.

Среди обследованной когорты пациентов наиболее часто регистрировались стрии (у 24.8 %), атопический дерматит (у 23.0 %), акне (у 17.8 %), черный акантоз (у 11.9 %), фолликулярный кератоз (у 10.7 %), вирусные дерматозы — бородавки и контактный моллюск (у 18.5 %). Количе-

дители в группах с избыточной массой тела и ожирением I и II ст. в 10.2, 5.3 и 4.1 раза соответственно.

Keratosis pilaris была зарегистрирована у 10.7 % пациентов, главным образом (в 26.7 % случаев) у детей с I и II ст. ожирения.

Warts and molluscum contagiosum были диагностированы чаще всего с долей 18.5 % среди заболеваний кожи вирусной этиологии.

True eczema встречалась у 5.2 % обследованных. У пациентов с II ст. ожирения она встречалась в 1.4 раза чаще, чем у пациентов с избыточной массой тела, и в 2.8 раза чаще, чем у пациентов с ожирением I ст.

Кроме этого, у пациентов имели место ксероз кожи, себорея, фолликулит, отрубевидный лишай, розовый лишай, дерматомикозы, псориаз, импетиго, себорейный дерматит, простой герпес (лабиальный), алопеция. Частота этих дерматозов не превышала 4.8 % и не зависела от степени ожирения.

Всего было зарегистрировано 376 случаев дерматологической патологии (139.3 %), т. е. в 1.4 раза больше, чем общая численность группы. Это свидетельствует о том, что у определенного количества пациентов было более одного заболевания кожи. Определено, что доля таких больных увеличивалась по мере выраженности степени ожирения. Так, у детей с избыточной массой тела количество случаев дерматологической патологии в 1.2 раза превышало численность группы, при ожирении I ст. — в 1.4 раза, при ожирении II ст. — в 1.5 раза, при ожирении III ст. — в 2.0 раза.

CONCLUSION

14.5 % among 1869 children and adolescents 5–17 years of age examined concerning dermatological pathology had an excess body weight or obesity of the I–III degree which equally was registered both in girls (at 49.6 %), and in boys (for 50.4 %). Average age of patients was 11.8 ± 3.2 years. The share of children and adolescents with the excess body weight or obesity of the I degree was 68.9 % that is 2.2 times more, than with obesity of the II and the III degree.

Striae (in 24.8 %), atopic dermatitis (in 23.0 %), acne (in 17.8 %), acanthosis nigricans (in 11.9 %), keratosis pilaris (in 10.7 %), virus dermatosis — warts and molluscum contagiosum (in 18.5 %) were registered most often among the surveyed cohort

ство случаев зарегистрированной дерматологической патологии в 1.4 раза превысило общую численность группы, что свидетельствует о том, что у ряда пациентов имело место более, чем одно заболевание кожи. Доля таких случаев прогрессировала по мере выраженности степени ожирения: если у детей и подростков с избыточной массой тела количество случаев дерматологической патологии в 1.2 раза превышало численность группы, то при III ст. ожирения — в 2.0 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Satoshi N., Tetsuya H., Kenji K. Obesity and inflammatory skin diseases // *Trends in Immunotherapy*. 2017. Vol. 1 (2). P. 67–74.
2. Shipman A.R., Millington G.W.M. Obesity and the skin // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165 (4). P. 743–750.
3. Scheinfeld N. Obesity and dermatology // *Clin. Dermatol.* 2004. Vol. 22. P. 303–309.
4. Tobin A., Ahern T., Rogers S. et al. The dermatological consequences of obesity // *Int. J. Dermatol.* 2013. Vol. 52. P. 927–932.
5. Norum K. World Health Organization's Global Strategy on diet, physical activity and health: the process behind the scenes // *Scand. J. Nutr.* 2005. Vol. 49 (2). P. 83–88.
6. Millington G.W.M. Obesity, genetics and the skin // *Clin. Exp. Dermatol.* 2013. Vol. 38 (1). P. 50–56.
7. Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences // *Physiologist*. 2006. Vol. 21. P. 29–37.
8. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11, № 6. С. 58–64.
9. Drake A.J., Reynolds R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk // *Reprod. (Camb., Engl.)*. 2010. Vol. 140 (3). P. 387–398.
10. Basu S., Haghiac M., Surace P. et al. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation // *Obes.* 2010. Vol. 19(3). P. 476–482.
11. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. P. 901–916.
12. Loffler H., Aramaki J.U., Effendy I. The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate // *Skin Res. Technol.* 2002. Vol. 8. P. 19–22.
13. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children // *Pediatr. Dermatol.* 2012. Vol. 29 (5). P. 567–570.
14. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J. et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study // *JAMA Dermatol.* 2013. Vol. 149 (2). P. 166–176.
15. Soltani-Arabshahi R., Wong B., Feny B.J. et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis // *Arch. Dermatol.* 2010. Vol. 146. P. 721–726.

of patients. The quantity of cases of the registered dermatological pathology by 1.4 times exceeded the total number of group that demonstrates that in the number of patients more, than one disease of skin were diagnosed. The share of such cases progressed in process of expressiveness of obesity degree: the quantity of cases of dermatological pathology by 1.2 times exceeded the group number in children and adolescents with excess body weight, in children with the III degree of obesity — by 2.0 times.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Satoshi N., Tetsuya H., Kenji K. (2017). Obesity and inflammatory skin diseases. *Trends in Immunotherapy*, 1, 2, 67–74.
2. Shipman A.R., Millington G.W.M. (2011). Obesity and the skin. *Br. J. Dermatol.*, 165, 4, 743–750.
3. Scheinfeld N. (2004). Obesity and dermatology. *Clin. Dermatol.*, 22, 303–309.
4. Tobin A., Ahern T., Rogers S. et al. (2013). The dermatological consequences of obesity. *Int. J. Dermatol.*, 52, 927–932.
5. Norum K. (2005). World Health Organization's Global Strategy on diet, physical activity and health: the process behind the scenes. *Scand. J. Nutr.*, 49, 2, 83–88.
6. Millington G.W.M. (2013). Obesity, genetics and the skin. *Clin. Exp. Dermatol.*, 38, 1, 50–56.
7. Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J. (2006). Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiologist*, 21, 29–37.
8. Netrebenco O.K. (2012). Metabolic programming in the antenatal period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 11, 6, 58–64.
9. Drake A.J., Reynolds R.M. (2010). Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reprod. (Camb., Engl.)*, 140, 3, 387–398.
10. Basu S., Haghiac M., Surace P. et al. (2010). Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. *Obesity*, 19, 3, 476–482.
11. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. (2007). Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 56, 901–916.
12. Loffler H., Aramaki J.U., Effendy I. (2002). The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Skin Res. Technol.*, 8, 19–22.
13. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. (2012). The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr. Dermatol.*, 29, 5, 567–570.
14. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J. et al. (2013). Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.*, 149, 2, 166–176.

16. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H. et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127 (5). P. 1180–1186.
17. Zhang A., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 72 (4). P. 606–616.
18. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H. et al. Childhood obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90 (3). P. 1871–1887.
15. Soltani-Arabshahi R., Wong B., Feny B.J. et al. (2010). Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol.*, 146, 721–726.
16. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H. et al. (2011). Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127, 5, 1180–1186.
17. Zhang A., Silverberg J.I. (2015). Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 72, 4, 606–616.
18. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H. et al. (2005). Childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90, 3, 1871–1887.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Немчанинова Ольга Борисовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Долгих Мария Юрьевна — врач-дерматовенеролог ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус», соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю. Структура дерматологической патологии у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019. № 2. С. 61–70.

ABOUT THE AUTHORS

Nemchaninova Olga Barisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Dolgikh Mariya Yuryevna — Dermatovenereologist, Center of Protection of Adolescents' Reproductive Health of "Juventus" (Novosibirsk); Aspirant of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nemchaninova O.B., Dolgikh M.Yu. (2019). Structure of dermatological pathology in children and adolescents with overweight and obesity. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 61–70.

Современные особенности эпидемиологии зооантропофильных дерматомикозов, микозов стоп и кистей, онихомикозов в г. Новосибирске

Позднякова О.Н., Чебыкин Д.В., Бычков С.Г.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Modern epidemiological features of zooanthropophilic dermatomycoses, mycoses of the feet and the hands, onychomycoses in Novosibirsk

Pozdnyakova O.N., Chebykin D.V., Bychkov S.G.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

С целью изучения современных особенностей эпидемиологии трихомикозов и микозов стоп в г. Новосибирске в период 2009–2018 гг. были проанализированы отчетные формы № 9 «Сведения о заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» регионального наблюдения, утвержденные Росстатом. В рассматриваемый период в г. Новосибирске наблюдалось повышение уровня первичной заболеваемости микозами стоп и кистей, трихофитией и онихомикозами, а также снижение данного показателя среди больных микроспориями. Лидирующую позицию в структуре дерматомикозов занял онихомикоз, второе место — микоз стоп и кистей, третье — микроспория, последнее — трихофития. Гендерно-возрастное соотношение оказалось следующим: онихомикозами чаще страдали женщины, возрастная группа — старше 40 лет; микозом стоп и кистей — также женщины, возраст пациентов — старше 40 лет; микроспориями — лица женского пола и дети от 0 до 14 лет; трихофитией — лица мужского пола и дети от 0 до 14 лет.

Ключевые слова: эпидемиология, микозы, дерматология, заболеваемость, структура патологии, трихофития, онихомикоз, микроспория, микоз стоп и кистей.

ABSTRACT

The reporting forms No. 9 called “Information on the incidence of sexually transmitted infections and infectious skin diseases” of regional observation, approved by Russian Federal State Statistics Service were analyzed in order to study the modern features of the epidemiology of trichomycoses and foot mycoses in Novosibirsk during 2009–2018. There has been an increase in the primary incidence of mycoses of the feet and hands; trichophytoses and onychomycoses, as well as a decrease in this indicator among patients with microsporia in the reviewed period in Novosibirsk. The onychomycoses took the leading position in the structure of dermatomycoses, mycosis of the feet and hands was the second one, microsporia — the third one, trichophytosis — the last. The gender-age ratio of patients showed that women older 40 years suffered from onychomycoses more often, women older than 40 years had mycosis of the feet and hands, also female children aged from 0 to 14 years had microsporia, male children aged from 0 up to 14 years had trichophytosis.

Keywords: epidemiology, mycoses, dermatology, incidence, structure of pathology, trichophytosis, onychomycosis, microsporia, mycosis of feet and hands.

Поступила 18.03.2019
Принята 05.04.2019

* Автор, ответственный за переписку
Чебыкин Дмитрий Викторович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: orgzdrav@ngs.ru

Received 18.03.2019
Accepted 05.04.2019

*Corresponding author
Chebykin Dmitriy Viktorovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: orgzdrav@ngs.ru

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных авторов дерматомикозами страдает от 2 до 20 % населения нашей планеты [1, 2]. В Европе наиболее часто встречающимся возбудителем дерматомикозов в последнее время является *Trichophyton (T.) rubrum* [3–5]. Из года в год число больных в Российской Федерации увеличивается в связи с приростом первичной заболеваемости. Три четверти всех регистрируемых официальной статистикой форм дерматофитий приходится на онихомикозы и микозы стоп [6, 7]. Общеизвестно, что микозы отягощают течение различных соматических патологий, таких как болезни обмена, инфекционные заболевания и др. [8]. Однако больные зачастую не обращаются к врачам, хотя у многих из них существенно снижается качество жизни: появляются чувство неловкости перед окружающими, депрессия, а в ряде случаев заболевание сопровождается утратой трудоспособности [9, 10]. Также отмечена низкая информированность населения о путях передачи грибковой инфекции и социальной значимости проблемы. Лечение данных заболеваний требует длительного времени и применения дорогостоящих препаратов, в связи с чем ухудшает комплаентность вплоть до прекращения приема лекарственных средств. Это приводит к продолжению болезни, дополнительным экономическим затратам и распространению инфекции. Широкое применение антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатиков способствует изменению структуры возбудителей, в частности увеличению доли дрожжевой и плесневой флоры [11]. Для каждой грибковой нозологии существуют группы повышенного риска: так, микоз стоп чаще наблюдается у пациентов старшего возраста, рабочих промышленных предприятий, военнослужащих армии и флота; микроспория и трихофития характерна для детей. В современных условиях течение дерматомикозов характеризуется клиническим патоморфозом, торпидностью форм, которые, в свою очередь, являются причинами изменений структуры привычного контингента. Например, микроспория в последние годы стала чаще встречаться у взрослых, которые раньше болели в исключительных случаях, и у новорожденных, что раньше считалось казуистикой [12]. Частота заболеваемости дерматомикозами варьирует в зависимости от географических условий, сезона, методов диагностики, профилактики и лечения.

INTRODUCTION

According to various authors 2 to 20 % of the population of our planet suffers from dermatomycoses [1, 2]. More recently, *Trichophyton (T.) rubrum* [3–5] is considered to be the most often found causative agent of dermatomycoses in Europe. Year on year the number of patients in the Russian Federation increases seeing primary incidence rate. Three quarters of all forms of dermatophytoses registered by official statistics are onychomycoses and mycoses of the feet [6, 7]. It is generally known that mycoses burden the course of various somatic pathologies, such as exchange diseases, infectious diseases, etc. [8]. However, patients often do not see doctors though the quality of life significantly decreases in these people: an embarrassment around the surrounding people, a depression, and in some cases the disease is followed by disability [9, 10]. Poor awareness of the population concerning the ways of transmission of a fungal infection and the social importance of this problem is also noted. Treatment of these diseases demands a long time and usage of expensive drugs that worsens patients' compliance up to the termination of the drugs intake. It leads to progression of a disease, additional economic expenses and spread of infection. Broad use of antibiotics, hormonal drugs, cytostatic agents promotes change of structure of etiological agents, in particular increase in yeast and mold flora rate [11]. For each mycotic nosology there are groups of the increased risk: so, mycosis of the feet is more often observed in patients of advanced age, the working industrial enterprises, the military personnel of army and fleet; the microsporia and trichophytosis is specific in children. In modern conditions the course of dermatomycoses is characterized by a clinical pathomorphism, a torpidity of forms which, in its turn, are the reasons of changes of structure of the usual contingent. In recent years, for example, the microsporia is more frequent in adults who were ill in exceptional cases earlier, and newborns who was considered as casuistry [12] earlier. Frequency of incidence of dermatomycoses varies depending on geographical conditions, a season, diagnostic methods, prevention and treatment.

AIM OF THE RESEARCH

The analysis of modern epidemiological features of trichomycoses and mycoses of feet in Novosibirsk during 2009–2018, namely: assessment of dynamics of primary incidence of mycoses, study-

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных особенностей эпидемиологии трихомикозов и микозов стоп в г. Новосибирске за период 2009–2018 гг., а именно: оценка динамики первичной заболеваемости микозами, изучение структуры патологии и ее изменения в заданном временном промежутке, рассмотрение гендерного и возрастного соотношения больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используя ретроспективную методику сбора статистического материала, мы проанализировали отчетные формы № 9 «Сведения о заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» регионального наблюдения, утвержденные основным органом статистического учета РФ — Росстатом, за период 2009–2018 гг. Для статистической обработки информации были применены методы упорядочения и группировки измерений, распределения данных, структурного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка динамики первичной заболеваемости дерматомикозами в г. Новосибирске за период с 2009 по 2018 г. (рис. 1) показала значительное увеличение первичной выявляемости заболевших микозом стоп и кистей более чем в 3 раза (в 2009 г. — 26.2 на 100 тыс. населения,

ing of structure of pathology and its change in the set period of time, consideration of a gender and age ratio of patients.

MATERIALS AND METHODS

Using a retrospective technique of taking statistical material, the authors analyzed forms No. 9 called “Information on the incidence of sexually transmitted infections and infectious skin diseases” of regional observation, approved by Russian Federal State Statistics Service, during 2009–2018. Methods of streamlining and groupment of measurements, distributions of data, the structural analysis were applied to statistical information processing.

RESULTS AND DISCUSSION

Assessment of dynamics of primary incidence of dermatomycoses in Novosibirsk from 2009 to 2018 (Fig. 1) showed significant increase in primary detectability in the patients with mycosis of feet and hands more than by 3 times (in 2009 — 26.2 per 100 thousand population, in 2018 — 78.8); the second place in increase (by 2.5 times) of this indicator was taken by patients with trichophytosis (in 2009 — 1.7 per 100 thousand population, in 2018 — 4.3). Also primary incidence of onychomycoses increased by 2.4 times (in 2009 — 36.0

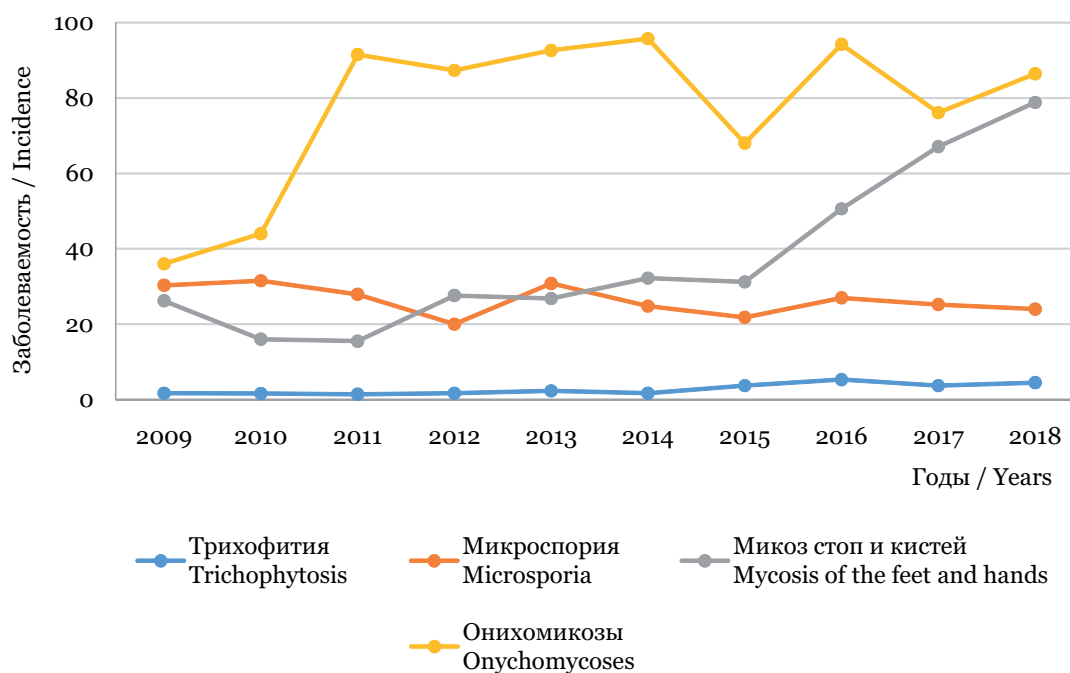


Рис. 1. Первичная заболеваемость дерматомикозами на 100 тыс. населения в г. Новосибирске за период с 2009 по 2018 г.

Fig. 1. Primary incidence of dermatomycoses per 100 thousand population in Novosibirsk from 2009 to 2018

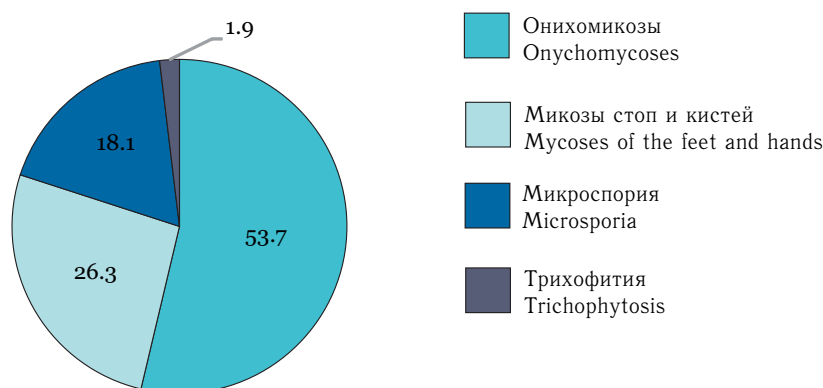


Рис. 2. Структура дерматомикозов в г. Новосибирске в период с 2009 по 2018 г. (%)
Fig. 2. Structure of dermatomycoses in Novosibirsk during the period from 2009 to 2018 (%)

в 2018 г. — 78.8); второе место по приросту (в 2.5 раза) данного показателя заняли больные трихофитией (в 2009 г. — 1.7 на 100 тыс. населения, в 2018 г. — 4.3). Также в 2.4 раза возросла первичная заболеваемость онихомикозами (в 2009 г. — 36.0 на 100 тыс. населения, в 2018 г. — 86.4). Количество впервые заболевших микроспорией уменьшилось на 20.8 % (в 2009 г. — 30.3 на 100 тыс. населения, в 2018 г. — 24.0).

Всего за анализируемый период был зарегистрирован 21 941 впервые заболевший дерматомикозами. За последнее десятилетие в структуре данных заболеваний (рис. 2) лидирующую позицию заняли онихомикозы — 11 781 случай (53.7 %); на втором месте были микозы стоп и кистей — 5 767 случаев (26.3 %); на третьем месте — микроспория (3 976 случаев (18.1 %)); на четвертом месте — трихофития (417 случаев (1.9 %)). Однако до 2012 г. второе место, после онихомикозов (67.1 %), занимала микроспория (20.5 %), третье место — микоз стоп и кистей (11.4 %), четвертое — также трихофития (1.0 %). Данные изменения в структуре дерматомикозов объясняются падением первичной заболеваемости микроспорией и возрастанием количества впервые заболевших микозами стоп и кистей.

Оценка гендерно-возрастного соотношения больных онихомикозами (табл. 1) показала, что данная патология чаще наблюдалась у женщин (62.6 %), а в возрастных группах преобладали пациенты старше 40 лет (83.2 %). Наименьшая доля в структуре первичной заболеваемости онихомикозами была в группе больных от 15 до 17 лет (0.2 %), но очевидно, что это связано с небольшим возрастным интервалом, в котором оценивалось абсолютное число выявленных заболеваний. В большинстве случаев возбудителем

per 100 thousand population, in 2018 — 86.4). The quantity for people diseased with microsporia for the first time decreased by 20.8 % (in 2009 — 30.3 per 100 thousand population, in 2018 — 24.0).

In total for the analyzed period it was registered 21 941 cases of persons diseased with dermatomycoses for the first time. For the last decade in structure of these diseases (Fig. 2) the leading position was taken by onychomycoses — 11 781 cases (53.7 %); on the second place there were mycoses of feet and hands — 5 767 cases (26.3 %); on the third place — microsporia (3 976 cases (18.1 %)); on the fourth place — trichophytosis (417 cases (1.9 %)). However, till 2012 the second place was taken by the microsporia (20.5 %) after onychomycoses (67.1 %), the third place — mycosis of feet and hands (11.4 %), the fourth — also by trichophytosis (1.0 %). These changes in structure of dermatomycoses are explained by falling of primary incidence of microsporia and increase of number of the patients diseased with mycoses of feet and hands for the first time.

Assessment of gender and age ratio of patients with onychomycoses (Table 1) showed that this pathology was more often observed in women (62.6 %), and in age groups patients who were older 40 years (83.2 %) prevailed. The smallest share in structure of primary incidence of onychomycoses was in group of patients aged from 15 to 17 years (0.2 %), but it is obvious that it is connected with a small age interval in which the absolute number of the revealed diseases was estimated. In most cases the etiological agent of this disease is *T. rubrum* striking any nail plates from twenty possible now, is more often in normotrophic type, atrophic and hy-

Таблица 1. Гендерно-возрастное соотношение больных дерматомикозами (%)
Table 1. Gender and age ratio of patients with dermatomycoses (%)

Нозологическая форма Nosological form	Мужчины Males	Женщины Females	Возраст (лет) / Age (years)				
			0–14	15–17	18–29	30–39	40 и старше 40 and older
Онихомикозы / Onychomycoses	37.4	62.6	1.1	0.2	5.6	9.9	83.2
Микозы стоп и кистей Mycoses of the feet and hands	43.4	56.6	9.0	1.7	8.3	13.4	67.6
Микроспория / Microsporia	40.4	59.6	72.0	5.9	11.7	4.9	5.5
Трихофития / Trichophytosis	77.9	22.1	61.6	17.5	13.4	3.2	4.3

этого заболевания в настоящее время является *T. rubrum*, поражающий любые ногтевые пластинки из двадцати возможных, чаще по нормотрофическому типу, атрофический и гипертрофический практически не встречаются. Также рубромикоз занимает лидирующие позиции в ряде европейских стран, например в Испании, где заболеваемость данным микозом за двадцатилетний период возросла почти в 2 раза (с 36 до 64 %). В Румынии за сорок лет первичная заболеваемость рубромикозом увеличилась с 0.2 до 59.5 % [4]. В Италии лидирующая позиция *T. rubrum* регистрировалась с 1980-х годов, данный возбудитель верифицировался у 41.6 % больных поверхностными микозами кожи, в том числе в 100 % случаев — из высыпаний (очагов) на коже и в ногтях стоп [13].

Микозом стоп и кистей чаще также страдали женщины (56.6 %) и лица старше 40 лет (67.6 %), реже всего данная нозология отмечалась в возрастной группе от 15 до 17 лет (1.7 %). Стоит добавить, что у детей и подростков в возрасте от 0 до 14 лет достаточно часто встречалась данная патология — в 9.0 % случаев, что превосходит заболеваемость у пациентов 18–29 лет — 8.3 % случаев. Нередко наблюдалось грибковое поражение стоп и кистей у детей грудного возраста. Так, в 2017 г. было выявлено 12 заболевших. Возможно, данный факт объясняется незрелостью иммунной системы больных, ростом врожденных иммунодефицитных состояний, недостаточно сформированными гигиеническими навыками и активным посещением общественных мест в более старшем возрасте. Данная эпидемиологическая картина в отношении детей сопоставима с ситуацией по Российской Федерации в целом: у пациентов до 6 лет заболеваемость микозами стоп в 2000 г. по сравнению с 1973 г. увеличилась с 0.18 до 4 %. По данным зарубежных авторов микоз стоп чаще регистрируется у мужчин. В Европе, Америке и Австралии доля пациентов мужского пола в структуре заболеваемости микоза-

pertrophic practically do not occur. Also rubromycosis takes the leading positions in a number of the European countries, for example in Spain where the incidence of this mycosis for the twenty-year period increased almost twice (from 36 to 64 %). In Romania primary incidence rubromycosis increased from 0.2 to 59.5 % in forty years [4]. In Italy the leading position of *T. rubrum* was registered from 1980th years, this activator was verified in 41.6 % of patients with superficial mycoses of skin, including in 100 % of cases — from rashes (centers) on skin and in nails of feet [13].

Women (56.6 %) and persons older 40 years suffered more often from mycosis of feet and hands (67.6 %), most less often this nosology was noted in an age group from 15 to 17 years (1.7 %). It should be added that this pathology — in 9.0 % of cases rather often occurred in children and adolescents aged from 0 till 14 years that exceeds incidence in patients of 18–29 years — 8.3 % of cases. The fungal lesion of feet and hands in children of infancy was quite often observed. So, in 2017 12 diseased cases were revealed. Perhaps, this fact is explained by the immaturity of the immune system of patients, growth of congenital immunodeficiency, insufficiently created by hygienic skills and active visit of public places at more advanced age. This epidemiological picture concerning children is comparable to a situation across the Russian Federation in general: in patients under 6 years the incidence of mycoses of feet in 2000 in comparison with 1973 increased from 0.18 to 4 %. According to foreign authors mycosis of feet is registered in males more often. In Europe, America and Australia the share of male patients in structure of incidence of mycoses reaches 68.4 %. At the same time data of the project “Hotline” implemented by National Academy of Mycology of the Russian Federation, on the opposite, demonstrate that women made 2/3 among the patients presenting complaint on onychomycosis [8].

ми достигает 68.4 %. Вместе с тем данные проекта «Горячая линия», реализованного Национальной академией микологии Российской Федерации, напротив, свидетельствуют, что среди обратившихся по поводу ониомикоза 2/3 составляли женщины [8].

Микроспория имела наибольшую распространенность у лиц женского пола (59.6 %), в возрастной категории от 0 до 14 лет (72.0 %), затем в группе 18–29 лет (11.7 %), 15–17 лет (5.9 %), 40 лет и старше (5.5 %) и, наконец, 30–39 лет (4.9 %). Трихофитией чаще страдали лица мужского пола (77.9 %) и больные от 0 до 14 лет (61.6 %), наименее часто данная патология встречалась у лиц в возрасте 30–39 лет (3.2 %). Основными возбудителями трихофитии являются *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, микроспории — *Microsporum canis*. Данные заболевания стали чаще встречаться у грудных детей от 0 до 1 года. Так, в 2018 г. было зарегистрировано 17 больных микроспорией и 2 больных трихофитией, а в 2012 г. — 13 грудничков с микроспорией и ни одного с трихофитией. В последние годы отмечается атипичное (микроспория маскируется под стрептодермию, себорею, розовый лишай, многоформную экссудативную эритему, центробежную эритему Дарье, эритему Афцелиуса — Липшютца; трихофития — под экзему, псориаз, красную волчанку, розовый лишай Жибера) и осложненное течение зооантропофильных дерматомикозов с редко встречающейся локализацией процесса, такой как поражение ладоней в виде эритематозно-сквамозных высыпаний, а также ресниц и бровей, и торпидностью к лечению. Основными источниками заражения при микроспории являлись бродячие и домашние кошки, при трихофитии — люди, занимающиеся контактными видами спорта [14].

Таким образом, за последнее десятилетие в г. Новосибирске наблюдалось повышение уровня первичной заболеваемости микозами стоп и кистей, трихофитией, ониомикозами и снижение данного показателя среди больных микроспорией. Лидирующую позицию в структуре дерматомикозов занял ониомикоз, второе место — микоз стоп и кистей, третье — микроспория, последнее — трихофития. Анализ гендерно-возрастной структуры больных показал, что ониомикозами чаще страдали женщины и люди старше 40 лет, микозом стоп и кистей — также женщины и пациенты старше 40 лет, микроспорией — лица женского пола и дети от 0 до 14 лет, трихофитией — лица мужского пола и дети от 0 до 14 лет.

The microsporia had the greatest prevalence in female persons (59.6 %), in age category from 0 to 14 years (72.0 %), then in group of 18–29 years (11.7 %), 15–17 years (5.9 %), 40 years and older (5.5 %) and, at last, than 30–39 years (4.9 %). Males suffered more often from trichophytosis (77.9 %) and patients from 0 to 14 years (61.6 %), the least often this pathology occurred in persons at the age of 30–39 (3.2 %). The main etiological agents of trichophytosis are *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, microsporia — *Microsporum canis*. These diseases began to occur more often in babies from 0 to 1 years. So, in 2018 17 patients with microsporia and 2 patients with trichophytosis, and in 2012 — 13 babies with microsporia and no patients with trichophytosis were registered. In recent years it is noted atypical (the microsporia masks under streptoderma, seborrhea, Gibert's disease, herpes iris, Darier's annular erythema, erythema migrans; trichophytosis — under eczema, psoriasis, lupus erythematosus, Gibert's disease) and the complicated course of zooanthrophilic dermatomycoses with seldom found localization of process, such as damage of palms in the form of erythematous and squamous rashes and also eyelashes and eyebrows, and torpidity to treatment. The main sources of infection at microsporia were vagrant and domestic cats, at trichophytosis — the people doing contact sports [14].

Thus, for the last decade in Novosibirsk the increase in level of primary incidence of mycoses of feet and hands, trichophytosis, onychomycoses and decrease in this indicator among patients with microsporia was observed. Onychomycosis took the leading position in structure of dermatomycoses, the second place there was mycosis of feet and hands, the third there was microsporia, the last place was taken by trichophytosis. The analysis of gender-age structure of patients showed that women more often suffered from onychomycoses and people older 40 years, also women and patients older 40 years more often suffered from mycosis of feet and hands, and females and children from 0 to 14 years — microsporia, males and children from 0 to 14 years — trichophytosis.

For the purpose of improvement of epidemiological situation in Novosibirsk the performance of sanitary and educational work is necessary for increase in knowledge of the population and ensuring sufficient quality of preventive actions in places of public use (baths, saunas, sunbeds, pools, shower, gyms, the industrial enterprises, etc.).

В целях улучшения эпидемиологической ситуации в г. Новосибирске необходимо проведение санитарно-просветительной работы для повышения информированности населения и обеспечение достаточного качества профилактических мероприятий в местах общественного пользования (бани, сауны, солярии, бассейны, душевые, спортивные залы, промышленные предприятия и т. д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что в структуре дерматомикозов превалирует онихомикоз, часто встречаются микоз стоп и кистей, а также микроспория. Трихофития — самый редко выявляемый микоз. Большинство заболевших онихомикозами — женщины, возрастная группа — старше 40 лет. Большинство заболевших микроспорией — лица женского пола, чаще в возрасте 0–14 лет. Большинство заболевших трихофитией — лица мужского пола, наиболее уязвимая возрастная группа — 0–14 лет.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать, в целях улучшения эпидемиологической ситуации в г. Новосибирске, проведение санитарно-просветительных мероприятий и обеспечение достаточного качества профилактических мер в местах общественного пользова-

CONCLUSION

During the conducted research it is revealed that in structure of dermatomycoses the onychomycosis prevails, mycosis of feet and hands and also microsporia often occur. Trichophytosis is the most seldom revealed mycosis. Most of the patients with onychomycoses are women, the age group is older 40 years. Most of the patients with microsporia are female persons, occurred more often at the age of 0–14. Most of the patients with trichophytosis are males, the most vulnerable age group is 0–14 years.

For the purpose of improvement of epidemiological situation in Novosibirsk the conducted research allows to recommend holding sanitary and educational actions and ensuring sufficient quality of preventive measures in places of public use that will allow to reduce incidence of mycoses at the territorial level.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ния, что позволит снизить заболеваемость микозами на территориальном уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baran R., Hay R., Haneke E., Tosti A. Onychomycosis: The Current Approach to Diagnosis and Therapy. London: Taylor & Francis Group, 2006. P. 160.
2. Потекаев Н.Н., Корсунская И.М., Серов Д.Н. Микотическая инфекция в России: заболеваемость, клинические характеристики, опыт терапии отечественными антимикотиками // Клиническая дерматология и венерология. 2006. Т. 4, № 3. С. 92–95.
3. Schmid-Wendtner M.H., Korting H. Topical terbinafine. Reduction of duration of therapy for tinea pedis // Hautarzt. 2008. Vol. 59 (12). P. 986–991.
4. Martinez Roig A., Torres Rodriguez J.M. Dermatophytosis in children and adolescents: epidemiological study in the city of Barcelona, Spain // Mykosen. 1986. Vol. 29 (7). P. 311–315.
5. Cojocaru I., Dulgheru L. Considerations a propos de l'incidence de certaines dermatomycoses chez des maladies de different groups d'ages // Mycosen. Barcelona, Spain. 1986. Vol. 30. P. 434–439.
6. Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // Mycoses. 2008. Vol. 51 (4). P. 2–15.
7. Rataporn Ungpakorn. Nondermatophyte infections of the skin and nails: Implications for therapy: Abstracts of the 17th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, May 25–29. 2009. Tokyo, Japan. P. 224.

REFERENCES

1. Baran R., Hay R., Haneke E., Tosti A. (2006). *Onychomycosis: The Current Approach to Diagnosis and Therapy*. London: Taylor & Francis Group, 160 p.
2. Potekayev N.N., Korsunskaya I.M., Serov D.N. (2006). Mycotic infection in Russia: incidence, clinical characteristics, experience of therapy of domestic antimycotics. *Clinical Dermatology and Venereology*, 4, 3, 92–95. In Russ.
3. Schmid-Wendtner M.H., Korting H. (2008). Topical terbinafine. Reduction of duration of therapy for tinea pedis, *Hautarzt*, 59, 12, 986–991.
4. Martinez Roig A., Torres Rodriguez J.M. (1986). Dermatophytosis in children and adolescents: epidemiological study in the city of Barcelona, Spain. *Mykosen*, 29, 7, 311–315.
5. Cojocaru I., Dulgheru L. (1986). Considerations a propos de l'incidence de certaines dermatomycoses chez des maladies de different groups d'ages. *Mycosen. Barcelona, Spain*, 30, 434–439.
6. Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M. (2008). Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 51, 4, 2–15.
7. Rataporn Ungpakorn. (2009). Nondermatophyte infections of the skin and nails: Implications for therapy: Abstracts of the 17th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Tokyo, Japan, May 25–29.

8. Соколова Т.В., Малярчук Т.А. Эпидемиология микозов стоп (Обзор литературы) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 1. С. 70–74.
9. Бендриковская И.А. Ситуация по дерматомицетам и качество жизни больных: Тезисы докладов 2-го съезда микологов России, 16–18 апреля. 2008. С. 413–414.
10. Кунгуров Н.В. Некоторые аспекты организации специализированной помощи больным онихомикозами // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002. № 3. С. 83–85.
11. Новикова В.В., Кучевасова М.В., Коломойцев А.В. Структура дерматомикозов в Пермском крае: клинико-эпидемиологический анализ // Совр. проблемы науки и образования. 2016. № 2. С. 30.
12. Касымов О.И., Амакджанов М.Р., Таджибаев У.А. Атипичные варианты зооантропонозных форм трихофитии и микроспории // Проблемы мед. микологии. 2010. Т. 12, № 2. С. 96.
13. Romano C., Paccagnini E., Difonso E.M. Onychomycosis caused by *Alternaria* spp. in Tuscany, Italy from 1985 to 1999 // *Mycoses*. 2001. Vol. 44 (3–4). P. 73–76.
14. Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б. Современные клинико-эпидемиологические особенности микроспории и трихофитии // Сиб. мед. обозрение. 2012. № 1. С. 93–96.
8. Sokolova T.V., Malyarchuk T.A. (2015). Epidemiology of foot mycoses (review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 14, 1, 70–74.
9. Bendrikovskaya I.A. (2008). A Situation on dermatomycete and quality of life of patients: Theses of reports of the 2nd Congress of Mycologists of Russia, 16–18th April. 2008, pp. 413–414. In Russ.
10. Kungurov N.V. (2002). Some aspects of the organization of the specialized help to patients with onychomycoses. *Immunopathology, Allergology, Infectology*, 3, 83–85.
11. Novikova V.V., Kuchevasova M.V., Kolomoytsev A.V. (2016). Structure of dermatomycoses in Perm Region: clinical-epidemiological analysis. *Modern Problems of Science and Education*, 2, 30.
12. Kasymov O.I., Amakdzhanov M.R., Tadzhibayev U.A. (2010). Atypical options zooantroponoze forms of trichophytosis and microsporia. *Problems of Medical Mycology*, 12, 2, 96. In Russ.
13. Romano C., Paccagnini E., Difonso E.M. (2001). Onychomycosis caused by *Alternaria* spp. in Tuscany, Italy from 1985 to 1999. *Mycoses*, 44, 3–4, 73–76.
14. Shchelkunova O.A., Reshetnikova T.B. (2012). Modern clinical and epidemiological peculiarities of microsporia and dermatophytosis. *Siberian Medical Review*, 1, 93–96.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Позднякова Ольга Николаевна — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чебыкин Дмитрий Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Бычков Станислав Германович — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Позднякова О.Н., Чебыкин Д.В., Бычков С.Г. Современные особенности эпидемиологии зооантропофильных дерматомикозов, микозов стоп и кистей, онихомикозов в г. Новосибирске // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 2. С. 71–78.

ABOUT THE AUTHORS

Pozdnyakova Olga Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Chebykin Dmitriy Viktorovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Public Health and Health Service, Novosibirsk State Medical University.

Bychkov Stanislav Germanovich — 6th year student of the Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Pozdnyakova O.N., Chebykin D.V., Bychkov S.G. (2019). Modern epidemiological features of zooanthrophilic dermatomycoses, mycoses of the feet and the hands, onychomycoses in Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 71–78.

Негативное влияния каннабиноидов на течение параноидной шизофрении

Климова И.Ю., Овчинников А.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Negative effect of cannabinoids on the course of paranoid schizophrenia

Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Для исследования, в ходе которого изучалось влияние каннабиноидов на течение параноидной шизофрении, в период с 2013 по 2018 г. было отобрано 113 пациентов с установленным диагнозом «Параноидная шизофрения (стаж заболевания более пяти лет), ассоциированная с синдромом зависимости от употребления каннабиноидов», начавших употребление каннабиноидов до манифестации параноидной шизофрении (средний возраст в группе 32 ± 4 года). Контрольную группу составили 113 больных параноидной шизофренией, не употреблявших психоактивные вещества, в том числе каннабиноиды (средний возраст 34 ± 2 года). Выявлено, что раннее употребление каннабиноидов является фактором, значительно повышающим риск развития параноидной шизофрении и усугубляющим ее течение, что подтверждается более ранней манифестацией заболевания (16 ± 4 года в основной группе против 22 ± 3 года в контрольной), быстрой сменой синдромов с формированием негативной симптоматики и значительным снижением уровня социального функционирования (продолжительность госпитализации в стационаре до года в основной группе — 82 % случаев, в контрольной — 13 %).

Ключевые слова: параноидная шизофрения, каннабиноиды, синдром, негативная симптоматика.

ABSTRACT

Over the period of 2013–2018 113 patients with approved diagnosis of paranoid schizophrenia (suffering for more than five years) associated with the cannabinoid use dependency syndrome who had taken up the cannabinoid use before the paranoid schizophrenia manifestation (mean age in the group was 32 ± 4) were chosen for the investigation during which the effect of cannabinoids on the course of paranoid schizophrenia was studied. The control group consisted of 113 patients with paranoid schizophrenia who did not use psychoactive drugs including cannabinoids (mean age in the group was 34 ± 2). It was revealed that the early cannabinoid use is the factor that significantly increases the risk of paranoid schizophrenia development and aggravates its course that is proved by the earlier manifestation of the disease (at the age of 16 ± 4 in the main group versus 22 ± 3 in the control group), a rapid change of syndromes with the forming of negative symptomatology and the significant decrease of a social activity level (the time of hospital stay was less than a year in the main group — 82 % of cases, in the control group — 13 % of cases).

Keywords: paranoid schizophrenia, cannabinoids, syndrome, negative symptomatology.

ВВЕДЕНИЕ

Каннабиноидная наркомания на сегодняшний день — широко распространенная форма химической зависимости. Согласно докла-

INTRODUCTION

Nowadays the cannabinoid drug abuse is a widespread form of chemical dependence. According to the report of United Nation Office on Drugs

Поступила 29.01.2019
Принята 24.02.2019

*Автор, ответственный за переписку
Климова Ирина Юрьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: iri.c2012@yandex.ru

Received 29.01.2019
Accepted 24.02.2019

*Corresponding author
Klimova Irina Yuryevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: iri.c2012@yandex.ru

ду Управления ООН по наркотикам и преступности (UNODC), в настоящее время в мире около 180 млн человек являются потребителями каннабиноидов [1–8].

Клинические и социальные последствия коморбидности шизофрении и каннабиноидной зависимости изучены недостаточно. Каннабиноиды часто связывают с психотическими эпизодами, сохраняющимися вне периода интоксикации. Работ, касающихся зависимости от каннабиноидов, немного [4, 5, 8]. Имеющиеся исследования не отражают всей полноты проблемы, многие ее аспекты трактуются противоречиво, нет единого мнения в отношении первичности развития наркологического или психического заболевания у пациентов с коморбидной патологией, отсутствуют эффективные терапевтические программы [3, 5–7, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние каннабиноидов на течение параноидной шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проводившемся в период с 2013 по 2018 г., приняло участие 226 пациентов с установленным диагнозом «Параноидная шизофрения» (стаж заболевания более пяти лет). В основную группу вошли 113 пациентов, начавших употребление каннабиноидов до манифестации параноидной шизофрении. Средний возраст в группе 32 ± 4 года, в основном мужчины. Контрольную группу составили 113 больных параноидной шизофренией, не употреблявших психоактивные вещества (ПАВ), в том числе каннабиноиды. Средний возраст в группе 34 ± 2 года.

Критерии исключения: обострение психопродуктивной симптоматики, психомоторное возбуждение, отказ от исследования, клиническая картина острой интоксикации каннабиноидами, употребление наркотических препаратов других групп, интоксикация другими психоактивными веществами, тяжелые сопутствующие соматические заболевания, терапия типичными антипсихотиками.

Каждому пациенту предоставлялась стандартная форма информированного согласия на участие в исследовании с разъяснением целей, задач и используемых методов. Психический статус пациентов оценивался с помощью шкал PANSS и PSP.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст начала употребления каннабиноидов в основной группе составил 12 ± 3

and Crime (UNODC) at present about 180 million people worldwide are cannabinoid users [1–8].

Clinical and social consequences of comorbidity of schizophrenia and cannabinoid dependence are not clearly studied. Cannabinoids are often associated with psychotic episodes retaining beyond of the intoxication period. The literature represents few studies concerning the cannabinoid dependence [4, 5, 8]. Studies on this issue do not reflect all the completeness of the problem, its many aspects are interpreted contradictorily, there is no the consensus of opinion regarding the development priority of narcological disease or mental one in the patients with comorbid pathology, there are no effective therapeutic programs [3, 5–7, 9].

AIM OF THE RESEARCH

To estimate the effect of cannabinoids on the course of paranoid schizophrenia.

MATERIALS AND METHODS

226 patients with approved diagnosis of paranoid schizophrenia (suffering for more than five years) took part in the investigation carried out over the period of 2013–2018. The main group consisted of 113 patients who had taken up the cannabinoid use before the paranoid schizophrenia manifestation. The mean age in the group was 32 ± 4 , males in the main. The control group consisted of 113 patients with paranoid schizophrenia who did not use psychoactive drugs (PAD) including cannabinoids. The mean age in the group was 34 ± 2 .

Criteria of exclusion: the exacerbation of psychoproduktive symptomatology, psychomotor agitation, the refusal of investigation, clinical presentation of the cannabinoid intoxication, the abuse of drugs referring to other groups, the intoxication caused by another psychoactive drugs, severe associated somatic diseases, the therapy with typical antipsychotics.

Each patient was provided with a standardized consent form for the investigation participation with the explanation of goals, objectives and applied methods. Patients' mental status was estimated by PANSS and PSP scales.

RESULTS AND DISCUSSION

The mean age of taking up the cannabinoids use in the main group was 12 ± 3 . The manifestation of paranoid schizophrenia in the main group was at the age of 16 ± 4 and in the control group was at the age of 22 ± 3 .

Таблица 1. Продолжительность госпитализации за год в исследуемых группах, чел. (%)
Table 1. Length of hospital stay during a year in the studied groups, persons (%)

Продолжительность госпитализации Length of hospital stay	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
До 3 мес / Till 3 months	12 (10)	56 (49)
До 6 мес / Till 6 months	19 (17)	44 (38)
До года / Till a year	82 (73)	13 (13)

года. Манифестация параноидной шизофрении в основной группе — в возрасте 16 ± 4 года, в контрольной группе — 22 ± 3 года.

Продолжительность госпитализации за год. В основной группе: до 3 мес — 10 % случаев ($p < 0.005$), до 6 мес — 17 % ($p < 0.005$), до года — 73 % ($p < 0.005$); в контрольной группе: до 3 мес — 49 % ($p < 0.005$), до 6 мес — 38 % ($p < 0.005$), до года — 13 % случаев ($p < 0.005$) (табл. 1).

Продолжительность ремиссии. В основной группе: до 1 мес — 85 % ($p < 0.005$), до 3 мес — 13 % ($p < 0.005$), до 6 мес — 2 % случаев ($p < 0.005$); в контрольной группе: до 1 мес — 1 % ($p < 0.005$), до 3 мес — 4 % ($p < 0.005$), до 6 мес — 57 % ($p < 0.005$), до одного года — 21 % ($p < 0.005$), более года — 17 % случаев ($p < 0.005$) (табл. 2).

Ведущими симптомами в основной группе пациентов являются снижение аффективности и активности. Трудоспособность больных значительно ограничена, отмечается повышенная утомляемость. Пациенты, как правило, не проявляют должной инициативы и энергии (71 % ($p < 0.005$)). Апатия и безразличие к окружающему в целом характеризуют образ жизни пациентов данной группы.

Установлено, что по мере формирования дефекта происходит стабилизация клинической картины и приспособление личности к дефекту (53 % ($p < 0.005$)). Другим видом компенсации в основной группе (39 % ($p < 0.005$)) являются диссимилиация и ассимиляция, позволяющие больному при отсутствии критики к патологическим переживаниям стойко удерживаться в привычной обстановке.

Length of hospital stay during a year. In the main group: till 3 months — 10 % of cases ($p < 0.005$), till 6 months — 17 % ($p < 0.005$), till a year — 73 % ($p < 0.005$); in the control group: till 3 months — 49 % ($p < 0.005$), till 6 months — 38 % ($p < 0.005$), till a year — 13 % of cases ($p < 0.005$) (Table 1).

Length of remission. In the main group: till 1 month — 85 % ($p < 0.005$), till 3 months — 13 % ($p < 0.005$), till 6 months — 2 % of cases ($p < 0.005$); in the control group: till 1 month — 1 % ($p < 0.005$), till 3 months — 4 % ($p < 0.005$), till 6 months — 57 % ($p < 0.005$), till a year — 21 % ($p < 0.005$), more than a year — 17 % of cases ($p < 0.005$) (Table 2).

The cardinal symptoms in the patients' main group are the decrease of affectivity and activity. Patients' working ability is significantly limited, undue fatiguability is noted. As a rule, patients do not show the due initiative and energy (71 % ($p < 0.005$)). Apathy and indifference to surroundings define the lifestyle of this patients' group as a whole.

One estimated as the defect is forming the stabilizing of clinical presentation and patient's adaptation to the defect occur (53 % ($p < 0.005$)). Another kind of compensation in the main group (39 % ($p < 0.005$)) is dissimilation and assimilation allowing the patient to hold his habitual ground firmly in the absence of criticism for abnormal emotional experience.

The results of estimating on PANSS scale. In the main group: positive syndromes — 24 % of cases ($p < 0.005$), negative syndromes — 65 % ($p < 0.005$),

Таблица 2. Продолжительность ремиссии за год в исследуемых группах, %
Table 2. Length of remission during a year in the studied groups, %

Продолжительность ремиссии за последний год Length of remission during last year	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
До 1 мес / Till 1 month	85	1
До 3 мес / Till 3 months	13	4
До 6 мес / Till 6 months	2	57
До одного года / Till a year	0	21
Более года / More than a year	0	17

Таблица 3. Результаты оценки по шкале PANSS, %
Table 3. The results of estimating on PANSS scale, %

Показатель / Characteristic	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
Позитивные синдромы Positive syndromes	24	35
Негативные синдромы Negative syndromes	65	32
Общие психопатологические синдромы General psychopathological syndromes	11	33

Результаты оценки по шкале PANSS. В основной группе: позитивные синдромы — 24 % случаев ($p < 0.005$), негативные синдромы — 65 % ($p < 0.005$), общие психопатологические синдромы — 11 % ($p < 0.005$); в контрольной группе: позитивные синдромы — 35 % ($p < 0.005$), негативные синдромы — 32 % ($p < 0.005$), общие психопатологические синдромы — 33 % случаев ($p < 0.005$) (табл. 3).

Результаты оценки по шкале PSP. В основной группе: небольшие затруднения социального функционирования — 13 % случаев ($p < 0.005$), более серьезные затруднения различной степени тяжести — 29 % ($p < 0.005$), больные нуждаются в постоянном надзоре — 58 % ($p < 0.005$); в контрольной группе: затруднения социального функционирования — 79 % ($p < 0.005$), более серьезные затруднения различной степени тяжести — 18 % ($p < 0.005$), больные нуждаются в постоянном надзоре — 3 % случаев ($p < 0.005$) (табл. 4).

В целом по течению параноидная шизофрения пациентов в основной группе отличается злокачественностью (81 % ($p < 0.005$)). В инициальном периоде болезни наблюдаются отчетливые изменения всего психического строя личности. В короткие сроки утрачиваются прежние интересы, любознательность, происходит резкое обеднение эмоциональной сферы, исчезает стремление к общению, симпатии. Пациенты в короткие сроки становятся грубыми, враждебными (избирательная привязанность к близким часто сочетается с тираническим отношением).

general psychopathological syndromes — 11 % ($p < 0.005$); in the control group: positive syndromes — 35 % ($p < 0.005$), negative syndromes — 32 % ($p < 0.005$), general psychopathological syndromes — 33 % of cases ($p < 0.005$) (Table 3).

The results of estimating on PSP scale. In the main group: moderate difficulties of social activity — 13 % of cases ($p < 0.005$), more serious difficulties of varying severity — 29 % ($p < 0.005$), patients require a regular supervision — 58 % ($p < 0.005$); in the control group: difficulties of social activity — 79 % ($p < 0.005$), more serious difficulties of varying severity — 18 % ($p < 0.005$), patients require a regular supervision — 3 % of cases ($p < 0.005$) (Table 4).

As a whole according to the course paranoid schizophrenia of the patients in the main group excels by the malignancy (81 % ($p < 0.005$)). During the initial period of the disease clear changes of the entire person's mental system are observed. Shortly the previous interests and curiosity are lost, the sharp impoverishment of the emotional sphere takes place, an aspiration for communication and sympathy vanishes. In a short period of time the patients become rude and hostile (selective attachment to the immediate people often goes with tyrannical relations).

The drop in mental productiveness increases rapidly. "Particular interests" appear that are rather multifarious in their content (mostly they are pretentious).

Таблица 4. Результаты оценки по шкале PSP, %
Table 4. The results of estimating on PSP scale, %

Показатель / Characteristic	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Небольшие затруднения социального функционирования Moderate difficulties of social activity	13	79
Более серьезные затруднения различной степени тяжести More serious difficulties of varying severity	29	18
Больные нуждаются в постоянном надзоре Patients require a regular supervision	58	3

Быстро нарастает падение психической продуктивности. Появляются «особые интересы», весьма разнообразные по своему содержанию (чаще всего они вычурные).

Манифестации параноидной шизофрении в основной группе, как правило, предшествует появление отрывочных бредовых идей преследования, отравления. Психотический дебют — острый (74 % ($p < 0.005$)) с полиморфной, изменчивой картиной.

Отмечена последовательность развития симптоматики (72 % ($p < 0.005$)): сначала преобладают бредовые идеи, затем галлюцинаторная симптоматика, затем кататонические проявления. Эти этапы развития психоза сжаты во времени, при этом отдельные синдромы наслаиваются друг на друга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее употребление каннабиноидов в значительной степени повышает риск манифестации параноидной шизофрении, а также является фактором, усугубляющим ее течение, что подтверждается более ранней манифестацией заболевания (16 ± 4 года в основной группе против 22 ± 3 года в контрольной) в сочетании с быстрой сменой синдромов. Отмечено быстрое формирование негативной симптоматики и значительное снижение уровня социального функционирования, что требует постоянного надзора в условиях стационара.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Блонский К.А., Лаврова У.А. Особенности социально-психологической адаптации пациентов с параноидной формой шизофрении, страдающих зависимостью от синтетических каннабиноидов (спайсов) // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). С. 93–98.
2. Иванова С.А., Османова Д.З., Бойко А.С. и др. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). С. 21–27.
3. Климова И.Ю., Овчинников А.А. Патоморфоз каннабиноидной зависимости у лиц, страдающих шизофренией // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3. С. 37.
4. Климова И.Ю., Овчинников А.А. Особенности ремиссии при шизофрении коморбидной каннабиноидной зависимостью // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 6. С. 29.
5. Невиdimова Т.И., Савочкина Д.Н., Мастерова Е.И., Бохан Н.А. Итоги и перспективы исследований взаимодействия сенсорных и иммунной систем при аддиктивных расстройствах // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). С. 56–63.

As a rule, the appearance of fragmentary delusions of persecution and poisoning precedes the manifestation of paranoid schizophrenia in the main group. The psychotic debut is acute (74 % ($p < 0.005$)) with a polymorphic, changeable picture.

The succession of symptomatology development is noted (72 % ($p < 0.005$)): first delusions prevail, next hallucinatory symptomatology appears, then catatonic manifestations occur. These stages of psychosis development are compressed over the time besides the individual syndromes superimpose each other.

CONCLUSION

The early cannabinoid use significantly increases the risk of paranoid schizophrenia manifestation and also is the factor aggravating its course that is proved by the earlier manifestation of the disease (at the age of 16 ± 4 in the main group *versus* 22 ± 3 in the control group) coupled with a rapid change of syndromes. The rapid forming of negative symptomatology and the significant decrease of a social activity level are noted that require a constant hospital supervision.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Bohan N.A., Selivanov G.Y., Blonskiy K.A., Lavrova U.A. (2018). Features of socio-psychologic adaptation of the patients with paranoid form of schizophrenia complicated with synthetic cannabinoids (spice) dependancy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2, 99, 93–98.
2. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S. et al. (2018). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pharmacogenetic aspects. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2, 99, 21–27.
3. Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A. (2015). Pathomorphism of cannabinoid abuse at patients suffering from schizophrenia. *Medicine and Education in Siberia*, 3, 37.
4. Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A. (2015). Features of remission at schizophrenia of comorbid cannabinoid abuse. *Medicine and Education in Siberia*, 6, 29.
5. Nevidimova T.I., Savochkina D.N., Masterova E.I., Bokhan N.A. (2018). Results and perspectives of research of between sensory and immune system in addictive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2, 99, 56–63.
6. Tandon R., Gaebel W., Barch D. M. et al. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr. Res.*, 150, 3–10.

6. Tandon R., Gaebel W., Barch D.M. et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 150. P. 3–10.
7. Iseger T.A., Bossong M.G. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 162. P. 153–161.
8. Radhakrishnan R., Wilkinson S.T., D'Souza D.C. Gone to pot — a review of the association between cannabis and psychosis // *Front. Psychiatry*. 2014. Vol. 5. P. 54.
9. Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Сорокина В.А., Семке А.В. Клинико-динамические и клинико-социальные факторы при акатизии у больных психозами, получающих антипсихотическую терапию // *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии*. 2018. № 3 (100). С. 46–52.
7. Iseger T.A., Bossong M.G. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr. Res.*, 162, 153–161.
8. Radhakrishnan R., Wilkinson S.T., D'Souza D.C. (2014). Gone to pot — a review of the association between cannabis and psychosis. *Front. Psychiatry*, 5, 54.
9. Goncharova A.A., Kornetova E.G., Dubrovskaya V.V., Sorokina V.A., Semke A. V. (2018). Clinical dynamic and clinico-social factors in akathisia in patients with schizophrenia, receiving antipsychotic therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 3, 100, 46–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Ирина Юрьевна — ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Овчинников Анатолий Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Климова И.Ю., Овчинников А.А. Негативное влияние каннабиноидов на течение параноидной шизофрении // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 2. С. 79–84.

ABOUT THE AUTHORS

Klimova Irina Yuryevna — Teaching Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Ovchinnikov Anatoliy Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A. (2019). Negative effect of cannabinoids on the course of paranoid schizophrenia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 79–84.

Пористый никелид титана в пломбировании секвестральных полостей у больных хроническим остеомиелитом

Трушин П.В., Штофин А.С., Головнев А.В., Штофин С.Г.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Porous titanium nickelide in sequestral filling cavities of patients with chronic osteomyelitis

Trushin P.V., Shtofin A.S., Golovnev A.V., Shtofin S.G.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Представлены данные о клиническом использовании при хирургическом лечении больных с хроническим остеомиелитом (ХО) пластики постостеомиелитической полости биосовместимым мелкогранулированным пористым никелидом титана. В исследовании участвовали 90 больных ХО в возрасте от 17 до 60 лет (67 мужчин и 23 женщины). У 60 пациентов (группа наблюдения) после выполнения секвестрэктомии костную полость заполняли гранулами никелида титана; 30 пациентам (группа сравнения) для заполнения костной полости после секвестрэктомии использовали традиционный способ — гемопломбу. Установлено, что лечение хронического остеомиелита путем секвестрэктомии с последующей пластикой гранулами никелида титана дает большее количество положительных результатов по сравнению с традиционным методом. Использование новой технологии позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений и отрицательных результатов в отдаленные сроки, сократить период стационарного лечения, обеспечить восстановление дефекта костной ткани в более короткие сроки, уменьшает число рецидивов заболевания и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, пластика, постостеомиелитическая полость, никелид титана.

ABSTRACT

The data on the clinical use in surgical treatment of patients with chronic osteomyelitis (CO) of plasty of postosteomyelitic cavity by biocompatible fine-grained porous titanium nickelide are presented. The study involved 90 patients aged 17 to 60 years (67 men and 23 women). 60 patients (observation group) after the implementation of sequestrectomy bone cavity filled with granules of titanium nickelide; 30 patients (comparison group) to fill the bone cavity after sequestrectomy used the traditional method — hemofilling. It was found that the treatment of chronic osteomyelitis by sequestrectomy followed by plasty granules of titanium nickelide gives more positive results compared to the traditional method. The use of the new technology allows to reduce the number of postoperative complications and negative results in the long term, to reduce the period of inpatient treatment, to ensure the restoration of the bone defect in a shorter time, reduces the number of relapses of the disease and improves the quality of life of patients.

Keywords: chronic osteomyelitis, plasty, postosteomyelitic cavity, titanium nickelide.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический остеомиелит (ХО) — патология костной системы, сопровождающая не только местными проявлениями, но и изменениями со стороны всего организма. Поскольку средний

INTRODUCTION

Chronic osteomyelitis (CO) is pathology of the bone system, which accompanies not only local manifestations, but also changes from the whole body. Since the average age of patients is 30–40

Поступила 25.12.2018
Принята 19.01.2019

*Автор, ответственный за переписку
Трушин Павел Викторович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: tpv1974@rambler.ru

Received 25.12.2018
Accepted 19.01.2019

*Corresponding author
Trushin Pavel Viktorovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: tpv1974@rambler.ru

возраст больных с ХО составляет 30–40 лет, это не только медицинская, но и социальная проблема. В общей структуре заболеваний органов опоры доля ХО — 3–6.5 %. ХО занимает первое место среди осложнений при оперативном лечении закрытых переломов [1, 2]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты заболевания ХО. Среди прочих гнойно-септических заболеваний ХО характеризуется длительностью и прогрессирующим течением, резистентностью к лечению, склонностью к рецидивам [2, 3]. Кроме того, в последние годы возросло поступление больных в стационар с послеоперационным остеомиелитом — до 34 % случаев [4].

В настоящее время не существует единых критериев в оценке эффективности методов лечения ХО, в частности ликвидации остеомиелитических костных полостей. Мнения хирургов сходятся в вопросе радикального хирургического воздействия на остеомиелитический очаг [2–5]. Это выполнение секвестрэктомии, которая должна включать четыре момента: во-первых, удаление из секвестральной полости некротических тканей, секвестров, гноя, грануляций; во-вторых, удаление склерозированной секвестральной капсулы до появления четко кровоснабжающихся участков кости; в-третьих, вскрытие костномозгового канала и раскрытие его просвета ниже и выше очага поражения; в-четвертых, обработка оставшейся полости в виде пластической операции.

Частота рецидивов заболевания после пластики костного дефекта гемопломбой составляет от 3.2 до 20.6 %, при пластике мышечным лоскутом — от 3.8 до 28.5 %, кожно-надкостнично-костным лоскутом — от 3.9 до 31.3 %, при свободной костной пластике — от 4.9 до 38.4 % [1–4]. Для заполнения секвестральных полостей используют различные биологические, минеральные, синтетические и прочие материалы, однако они рассцениваются как инородные тела [5–7]. Все это обуславливает совершенствование методов пластического замещения остаточной костной полости при ХО. Так, был разработан новый класс пористых сверхэластичных материалов на основе никелида титана, которые обладают уникальными свойствами: биохимическая совместимость (биоинертность); физико-химические свойства, близкие к характеристикам костной ткани; достаточно хороший антикоррозионный потенциал. Кроме того, они не канцерогенны, не токсичны, хорошо подвергаются стерилизации; обладают заданной пористой структурой, проницаемостью, смачиваемостью. Живые ткани легко прорастают в порах никелида титана, при этом между костью и им-

years, this is not only a medical, but also a social problem. In the total number of diseases of the supporting organs, the proportion of CO is 3–6.5 %. It takes the first place among complications in surgical treatment of closed fractures [1, 2]. In recent years, there is a tendency to increase the frequency of chronic osteomyelitis. Among other purulent-septic diseases, CO is characterized by a long and progressive course, resistance to treatment, and a tendency to relapse [2, 3]. In addition, in recent years, the admission of patients to the hospital with postoperative osteomyelitis has increased to 34 % of cases [4].

Currently, there are no common criteria in assessing the effectiveness of methods of treatment of chronic osteomyelitis, in particular the elimination of osteomyelitic bone cavities. The opinions of surgeons agree in the issue of radical surgical impact on the osteomyelitis focus [2–5]. Is the implementation of sequestrectomy, which should include four things: first, the removal of sequestral cavity of necrotic tissue, sequestra, pus, granulations; second, the removal sclerosed sequestral capsule before the appearance of clearly blood-supplying areas of the bone; third, the opening of the medullary canal and the uncovering of its lumen below and above the lesion focus; fourth, the treatment of the remaining cavity in the form of plastic surgery.

The frequency of recurrence of the disease after plasty of bone defect by hemofilling is from 3.2 to 20.6 %, in plasty by muscle flap — from 3.8 to 28.5 %, skin-periosteal-bone flap — from 3.9 to 31.3 %, in free bone plasty — from 4.9 to 38.4 % [1–4]. Various biological, mineral, synthetic and other materials are used to fill the sequestral cavities, but they are regarded as foreign bodies [5–7]. All this leads to the improvement of methods of plastic replacement of the residual bone cavity in CO. Thus, a new class of porous superelastic materials based on titanium nickelide was developed, which have unique properties: biochemical compatibility (bioinertness); physical and chemical properties close to the characteristics of bone tissue; good enough anticorrosion potential. In addition, they are not carcinogenicity, non-toxic, well sterilized; have a given porous structure, permeability, wettability. Living tissues easily germinate in the pores of titanium nickelide, and a direct bond is formed between the bone and the implant [6, 8–15]. This allows them to function in the tissues of the body for a long time without rejecting,

плантатом формируется непосредственная связь [6, 8–15]. Это позволяет им длительно, не отторгаясь, функционировать в тканях организма, что обеспечивает стабильную регенерацию и возможность использования имплантатов из пористых проницаемых сплавов на основе никелида титана в условиях инфицированного костного ложа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести клиническую оценку эффективности использования пористого никелида титана при хирургическом лечении больных с хроническим остеомиелитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели проанализированы результаты реконструктивных операций с ХО с применением пластики мелкогранулированным никелидом титана. В исследовании приняли участие 90 больных ХО в возрасте от 17 до 60 лет (в среднем 37.1 года), мужчин — 67, женщин — 23. У 60 пациентов (группа наблюдения) после секвестрэктомии костную полость заполняли гранулами никелида титана; 30 пациентам (группа сравнения) для заполнения костной полости после секвестрэктомии использовали традиционный способ — гемопломбу. В исследование включались больные с ХО с одной и более секвестральными полостями (табл. 1).

Стаж болезни составлял от 3 мес до 13 лет. Критерии исключения: осложнения основного заболевания, такие как ложный сустав и неконсолидированный перелом. Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, локализации патологического процесса, количеству перенесенных ранее операций, что позволило обосновать достоверность получен-

which ensures stable regeneration and the possibility of using implants from porous permeable alloys based on titanium nickelide in an infected bone bed.

AIM OF THE RESEARCH

To conduct a clinical evaluation of the effectiveness of the use of porous titanium nickelide in the surgical treatment of patients with chronic osteomyelitis.

MATERIALS AND METHODS

To achieve this goal, the results of reconstructive operations with CO using plastic surgery with fine-grained titanium nickelide were analyzed. The study involved 90 patients with CO aged 17 to 60 years (on average, it was 37.1 years), men — 67, women — 23. 60 patients (observation group) after sequestrectomy bone cavity filled with granules of titanium nickelide; 30 patients (comparison group) to fill the bone cavity after sequestrectomy used the traditional method — hemofilling. The study included patients with chronic osteomyelitis with one or more sequestral cavities (Table 1).

Experience of the disease ranged from 3 months to 13 years. Exclusion criteria: complications of the underlying disease such as false joint and unconsolidated fracture. The formed groups were comparable by sex, age, duration of the disease, localization of the pathological process, the number of previous operations, which allowed justifying the reliability of the results. All patients had a clinical form of chronic osteomyelitis: chronic posttraumatic osteomyelitis had 69 patients (76.7 %), chronic hematogenous osteomyelitis — 21 (23.3 %). In 5 (7.8 %) cases of posttraumatic osteomyelitis, it was caused

Таблица 1. Локализация патологического очага у больных с хроническим остеомиелитом

Table 1. The localization of the pathological focus of patients with chronic osteomyelitis

Локализация / Localization	Группа наблюдения (n = 60) Observation group (n = 60)		Группа сравнения (n = 30) Comparison group (n = 30)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Бедренная кость / Thigh bone	22	36.7	7	23.3
Большеберцовая кость / Tibia	21	35.0	12	40.0
Плечевая кость / Humerus	5	8.3	2	6.7
Пяточная кость / Heel bone	4	6.7	2	6.7
Малоберцовая кость / Fibula	2	3.3	3	10.0
Таранная кость / Talus	2	3.3	3	10.0
Ногтевая фаланга пальца кисти Nail phalanx of the finger	2	3.3	0	0.0
Лучевая кость / Radius	2	3.3	1	3.3

ных результатов. У всех больных была установлена клиническая форма ХО: хронический посттравматический остеомиелит — у 69 пациентов (76.7 %), хронический гематогенный остеомиелит — у 21 (23.3 %). В 5 (7.8 %) случаях посттравматического остеомиелита причиной его послужило неадекватное лечение местного инфекционного процесса. Ранее больные неоднократно оперировались в связи с осложнениями, за исключением двух случаев хронического гематогенного остеомиелита у больных, которым выполнялись необходимые оперативные вмешательства впервые. В плановом порядке в стационар поступили 69 больных, экстренно — 21. Свищевая форма ХО была у 69 (76.7 %) больных, причем размеры свищей выявлены от точечных до обширных остеомиелитических язв с костью в дне (со средней площадью 20.3 см²). Объем секвестральных полостей составил в среднем 18.6 см³.

Для объективной оценки состояния больных проводили комплексное обследование, включающее клинико-лабораторные, бактериологические, рентгенологические (в том числе фистулографию), томографические и морфологические исследования. Культуры бактерий высеяны у 80 % больных: *Staphylococcus aureus* — у 52 (72.2 %), *Streptococcus haemolyticus* — у 9 (12.5 %), *Pseudomonas aeruginosa* — у 3 (4.2 %), *Escherichia coli* — у 3 (4.2 %) и смешанная флора *Enterococcus faecalis* + *Streptococcus pyogenes* — у 5 (6.9 %). Всем 60 пациентам из группы клинического наблюдения на базе хирургической клиники был применен одномоментный способ пластического замещения остаточных костных полостей, при котором производились иссечение свищей, секвестрэктомия с пластикой секвестральной полости гранулами никелида титана. В случаях поступления больных в экстренном порядке (с флегмонами) первично выполнялись раскрытие, дренирование флегмоны, санация в течение 8–10 сут, затем, вторым этапом — секвестрэктомия с пластикой гранулами никелида титана. Операция начиналась с выделения и иссечения свищевых ходов до кости, измененная надкостница иссекалась, вскрывалась секвестральная коробка и удалялись секвестры с грануляционными тканями (рис. 1).

Далее производился тщательный кюретаж полости до появления симптома «кровяной росы» из просвета полости наружу для стимуляции остеогенеза. Затем секвестральная полость промывалась растворами антисептиков и заполнялась сухими стерильными гранулами никелида титана в количестве не менее одной трети объема секвестральной полости (рис. 2).

by inadequate treatment of the local infectious process. Previously, patients were repeatedly operated on due to complications, except for two cases of chronic hematogenous osteomyelitis in patients who underwent the necessary surgery for the first time. As planned, 69 patients were admitted to the hospital, 21 — urgently. Fistulous form of chronic osteomyelitis was found in 69 (76.7 %) patients, with fistula sizes revealed from point to extensive osteomyelitis ulcers with bone in the bottom (with an average area of 20.3 cm²). The volume of sequestral cavities averaged 18.6 cm³.

For an objective assessment of the patients' condition, a comprehensive examination was carried out, including clinical, laboratory, bacteriological, radiological (including fistulography), tomographic and morphological studies. Cultures of bacteria were sown in 80 % of patients: *Staphylococcus aureus* had 52 patients (72.2 %), *Streptococcus haemolyticus* — 9 (12.5 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 3 (4.2 %), *Escherichia coli* — 3 (4.2 %) and mixed flora *Enterococcus faecalis* + *Streptococcus pyogenes* had 5 patients (6.9 %). All 60 patients from the group of clinical observations at the surgical clinic were applied simultaneously, the method of plastic substitution of the residual bone cavities, which made excision of the fistulas, sequestrectomy with the plastic sequestral cavity with granules of titanium nickelide. In cases of admissions of patients on an emergency basis (with phlegmons) initially performed the opening, phlegmon drainage, sanitation for 8–10 days, and then the second stage — sequestrectomy with the plastic granules of titanium nickelide. The operation began with the isolation and excision of the fistulous passages to the bone, the modified periosteum was excised, the sequestral box was opened and sequestera with granulation tissues were removed (Fig. 1).

Next, a thorough curettage of the cavity was performed before the appearance of the symptom of “blood dew” from the lumen of the cavity outwards to stimulate osteogenesis. Then the sequestral cavity was washed with antiseptic solutions and filled with dry sterile granules of titanium nickelide in an amount of not less than one third of the volume of the sequestral cavity (Fig. 2).

The wound was sutured tightly with leaving a rubber exhaust valve for 24 hours. In the postoperative period, bandagings were made, antibiotics (cefotaxime, ceftriaxone — 5 days) and physiotherapy were prescribed. The stitches were removed on the 10th day. After the operation, a plaster immobiliza-

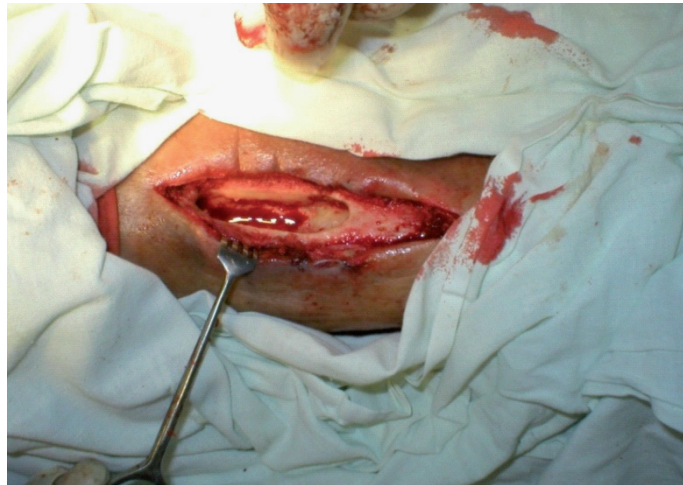


Рис. 1. Большеберцовая кость с удаленным секвестром
Fig. 1. Tibia with a remote sequestrum

Рана зашивалась наглухо с оставлением резинового выпускника на 24 ч. В послеоперационном периоде делали перевязки, назначали антибиотики (цефотаксим, цефтриаксон — 5 дней), физиолечение. Швы снимали на 10-е сутки. После операции проводилась гипсовая иммобилизация конечности в физиологическом положении в течение 6 нед.

Настоящее исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике городской клинической больницы № 25 г. Новосибирска. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Статистическую обработку материала производили с использованием вариационных методов Фишера — Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 с вычислением среднего арифметического (M), его ошибки (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Достоверность отличия исследования установлена с помощью критерия Стьюдента (t) и критерия согласия (χ^2) с определением уровня вероятности (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение стационарного лечения на 5-е сутки после операции у пациентов группы наблюдения такие клинические проявления, как отек в области операции (74.1 %), болезненность в месте послеоперационного шва (58.8 %), констатированы с меньшей частотой, чем в группе сравнения: 89.3 и 85.7 % соответственно ($p < 0.05$). В раннем послеоперационном периоде нами зафиксированы осложнения у больных обеих групп. Так, в группе наблюдения нагноение послеоперационной раны установлено у 4 пациентов (6.7 %), формирование гематомы в области послеоперационной раны — у 2 (3.3 %), в группе сравнения — у 4 (13.2 %) и

tion of the limb in the physiological position was carried out for 6 weeks.

This study was approved by the Committee on biomedical ethics of the Novosibirsk Clinical Hospital No. 25. All patients signed informed consent.

Statistical processing of the material was performed using Fisher — Student variational methods using Microsoft Excel 7.0 software package with calculation of arithmetic mean (M), its error (m), standard deviation (σ). The reliability of the difference between the study was established using the Student test (t) and the criterion of agreement (χ^2) with the definition of the probability level (p).

RESULTS AND DISCUSSION

During the inpatient treatment on the 5th day after the operation in patients of the observation group, such clinical manifestations as edema in the area of operation (74.1 %), pain in the place of postoperative suture (58.8 %), were found with a lower frequency than in the comparison group: 89.3 and 85.7 % respectively ($p < 0.05$). In the early postoperative period we recorded complications in patients of both groups. Thus, in the observation group, postoperative wound suppuration was found in 4 patients (6.7%), hematoma formation in the postoperative wound area — 2 (3.3%), in the comparison group — 4 (13.2 %) and 2 (3.3 %) patients respectively, as well as necrosis of the wound edges — 3 persons (10 %). The reason for postoperative complications was the presence of extensive tissue defect before the intervention: after excision of the cicatricial edges of the wound, there was a lack of tissue to close the defect. Revision of the fistulous passage and drug therapy allowed eliminating com-



Рис. 2. Секвестральная полость, заполненная гранулами никелида титана
Fig. 2. Sequestral a cavity filled with granules of titanium nickelide

2 (3.3 %) пациентов соответственно, а также некроз краев раны — у 3 (10 %) лиц. Причина послеоперационных осложнений состояла в наличии до вмешательства обширного дефекта тканей: после иссечения рубцовых краев раны возник недостаток тканей для закрытия дефекта. Ревизия свищевого хода и медикаментозная терапия позволили устранить осложнения. Следовательно, в группе наблюдения отмечено меньшее количество осложнений при сопоставлении с группой сравнения.

Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии. Заживление первичным натяжением в группе наблюдения наблюдалось у 55 (92 %) пациентов, в группе сравнения — у 21 (70 %). Средняя продолжительность лечения в стационаре в группе наблюдения составила при плановом поступлении 11.6 койко-дня, у экстренно поступивших — 17.7, в группе сравнения — 14.8 и 23.6 койко-дня соответственно.

Отдаленные результаты прослежены в сроки от 4 мес до 5 лет. В группе наблюдения констатируется отсутствие болей в конечности, пальпаторно определялась плотная, гладкая поверхность кости, болезненные ощущения при пальпации отсутствовали у всех пациентов. У 3 больных



Рис. 3. Рентгенограмма большеберцовой кости через 6 мес после пластики секвестральной полости мелкогранулированным никелидом титана

Fig. 3. X-ray film of the tibia 6 months after the plasty of the sequestral cavity with fine-grained titanium nickelide

plications. Consequently, fewer complications were observed in the observation group when compared with the comparison group.

All patients were released from the hospital in satisfactory condition. Healing by primary tension in the observation group was observed in 55 patients (92 %), in the comparison group — in 21 (70 %). The average duration of treatment in the hospital in the observation group was 11.6 bed days at routine admission, in emergency patients — 17.7, in the comparison group — 14.8 and 23.6 bed days respectively.

Long-term results were observed in the period from 4 months to 5 years. The observation group found no pain in the limb, palpation determined dense, smooth bone surface, pain when palpation was absent in all patients. 3 patients (5 %) had fistula in the area of postoperative suture. In the comparison group, intermittent pain in the limb was revealed in 4 (13.3 %) patients, fistulas — in 5 (16.7 %), pastosity soft tissues — also in 5 (16.7 %) patients. Radiologically bone regeneration was observed in both groups, but it was significantly prevalent in the observation group. Periosteal bone reaction in the destruction zone in the observation group was in all 60 patients, and in the comparison group —

(5 %) наблюдалось наличие свища в области послеоперационного шва. В группе сравнения выявлены периодически возникающие боли в конечности у 4 (13.3 %) пациентов, наличие свищей — у 5 (16.7 %), пастозность мягких тканей — также у 5 (16.7 %) больных. Рентгенологически регенерация кости наблюдалась в обеих группах, однако она значительно превалировала в группе наблюдения. Периостальная костная реакция в зоне деструкции в группе наблюдения была у всех 60 больных, а в группе сравнения — лишь у 24 (42.1 %) чел., эндостальная реакция — у 23 (40.3 %) и 10 (35.7 %) больных соответственно. Через месяц после операции у всех пациентов группы наблюдения рентгенологически в зоне бывших костных дефектов определялась тень имплантационного материала, четкость их контуров утрачивалась. В дальнейшем интенсивность тени со стороны краев дефекта усиливалась и к 6 мес достигала критериев нормальной костной ткани, которая в последующем не изменялась (рис. 3).

В группе сравнения к этому сроку полной облитерации костной полости не наблюдали ни у одного пациента. Клинически и рентгенологически в отдаленные сроки рецидивов остеомиелита в группе наблюдения не выявлено, результат проведенного лечения можно расценивать как хороший. Функция оперированных конечностей восстановлена полностью, достигнут хороший косметический эффект. В группе сравнения рецидив ХО зафиксирован у 3 (10.7 %) больных.

Клинический опыт свидетельствует, что применение метода лечения ХО путем секвестрэктомии с последующей пластикой гранулами никелида титана дает большее количество положительных результатов по сравнению с традиционным методом. Он малотравматичен, более прост в выполнении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования показана возможность клинического использования пористого никелида титана в гранулах при оперативном лечении патологии скелета. Применение биосовместимого мелкогранулированного никелида титана при лечении остеомиелита позволяет сократить время проведения операции, способствует уменьшению сроков восстановления дефекта костной ткани и длительности реабилитационного периода. Кроме того, клиническое использование пористого никелида титана в грану-

лах позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и отрицательных результатов в отдаленные сроки, а также уменьшает число рецидивов заболевания и улучшает качество жизни пациентов.

only in 24 (42.1 %) people, endosteal reaction — in 23 (40.3 %) and 10 (35.7 %) patients respectively. A month after the operation, all patients of the observation group radiologically in the area of former bone defects were determined by the shadow of the implant material, the clarity of their contours was lost. In the future, the intensity of the shadow from the edges of the defect increased and by 6 months reached the criteria of normal bone tissue, which subsequently did not change (Fig. 3).

In the comparison group, by this time complete obliteration of the bone cavity was not observed in any patient. Clinically and radiologically in the long term recurrence of osteomyelitis in the observation group was not revealed, the result of the treatment can be regarded as good. The function of the operated limbs is fully restored, a good cosmetic effect is achieved. In the comparison group, a relapse of chronic osteomyelitis was recorded in 3 (10.7 %) patients.

CONCLUSION

Clinical experience shows that the use of the method of treatment of chronic osteomyelitis by sequestrectomy followed by plasty granules of titanium nickelide gives more positive results compared to the traditional method. It is less traumatic, easier to perform.

The study showed the possibility of clinical use of porous titanium nickelide in granules in the surgical treatment of skeletal pathology. The use of biocompatible fine-grained titanium nickelide in the treatment of osteomyelitis can reduce the time of the operation, reduces the recovery time of bone defect and the duration of the rehabilitation period. In addition, the clinical use of porous titanium nickelide in granules reduces the number of postoperative complications and negative results in the long term, as well as reduces the number of relapses of the disease and improves the quality of life of patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гостищев В.К. Основные принципы этиотропной терапии хронического остеомиелита // Хирургия. 1999. № 9. С. 38–42.
2. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., Николаев В.Ф., Никитин Д.Г. Костная и мышечно-костная пластика при лечении хронического остеомиелита и гнойных ложных суставов. СПб., 2002.
3. Кутин А.А., Мосиенко Н.И. Гематогенный остеомиелит у взрослых. М., 2000.
4. Носков В.Н., Агарков В.П., Гостинцев А.А., Дзюба Г.Г., Положенцев А.А. Опыт лечения больных с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей // Гнойные осложнения в травматологии и ортопедии: Материалы науч.-практ. конф. Новосибирск, 2005. С. 25–26.
5. Чечнев Е.Ю., Якушенко В.К., Чеканов М.Н. и др. Способ пломбировки секвестральных полостей мелкогранулированным пористым никелидом титана в лечении хронического остеомиелита // Имплантаты с памятью формы. 2004. № 1–2. С. 19–21.
6. Борисов И.В., Амирасламов Ю.А., Блатун Л.А. Антибактериальная терапия при остеомиелите (систематизированный обзор) // Антибиотики и химиотерапия. 2003. № 9. С. 37–40.
7. Фомичев Н.Г. Новые технологии в хирургии позвоночника с использованием имплантатов с памятью формы. Томск, 2002.
8. Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Сысолятин П.Г. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Томск, 1998.
9. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. проф. В.Э. Гюнтера. Томск: НПП МИЦ, 2014. 342 с.
10. Радкевич А.А., Ходоренко В.Н., Гюнтер В.Э. Репаративный остеогенез в костных дефектах после замещения мелкогранулированным пористым никелидом титана // Имплантаты с памятью формы. 2005. № 1–2. С. 30–34.
11. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes // Materials Today. 2010. Vol. 13. P. 24–30.
12. Cripps M., Shirliff M.E., Mader J.T. The treatment of osteomyelitis with hydroxyapatite antibiotic implant in a rabbit model // 8th Intersc. Conf. Antimicrobial Agents Chemother. San Diego, 1998. P. 324–329.
13. Ирянов Ю.М., Стрелков Н.С., Кирьянов Н.А., Дюрягина О.В. Лечение полостного дефекта кости в условиях имплантации сетчатых конструкций из никелида титана // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2017. Т. 12, вып. 2. С. 152–156.
14. Климовицкий В.Г., Жилицын Е.В., Чугуй Е.В., Илюшенко Ю.К., Аleshchenko И.Е. Лечение костных кист различной локализации у детей // Травма. 2012. Т. 13, № 3. С. 9–11.
15. Штофин А.С., Шеголев М.Б., Трушин П.В. и др. Применение пористого никелида титана для лечения больных хроническим остеомиелитом // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2017. № 12, вып. 3. С. 281–284.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трушин Павел Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной и детской хирургии

REFERENCES

1. Gostishchev V.K. (1999). Basic principles of etiotropic therapy of chronic osteomyelitis. *Surgery*, 9, 38–42. In Russ.
2. Nikitin G.D., Rak A.V., Linnik S.A., Nikolaev V.F., Nikitin D.G. (2002). *Bone and Muscle-bone Plasty in the Treatment of Chronic Osteomyelitis and Purulent False Joints*. St. Petersburg. In Russ.
3. Kutin A.A., Mosienko N.I. (2000). *Hematogenous Osteomyelitis in Adults*. Moscow. In Russ.
4. Noskov V.N., Agarkov V.P., Gostintsev A.A., Dzyuba G.G., Polozhentsev A.A. (2005). Experience in the treatment of patients with chronic osteomyelitis of long tubular bones. *Purulent Complications in Traumatology and Orthopedics: Materials of Scientific Practical Conference*. Novosibirsk, p. 25–26. In Russ.
5. Chechnev E.Y., Yakushenko V.K., Chekanov M.N. et al. (2004). Method of filling of sequestral cavities with fine-grained porous titanium nickelide in the treatment of chronic osteomyelitis. *Implants with Shape Memory*, 1–2, 19–21. In Russ.
6. Borisov I.V., Amiraslamov Yu.A., Blatun L.A. (2003). Antibacterial therapy for osteomyelitis (systematic review). *Antibiotics and Chemotherapy*, 9, 37–40. In Russ.
7. Fomichev N.G. (2002). *New Technologies in Spine Surgery Using Shape Memory Implants*. Tomsk. In Russ.
8. Gunter V.E., Dambaev G.C., Sysolyatin P.G. (1998). *Medical Materials and Implants with Shape Memory*. Tomsk. In Russ.
9. Gunter V.E. (ed.) (2014). *Biocompatible Materials with Shape Memory and New Technologies in Medicine*. Tomsk, 342 p. In Russ.
10. Radkevich A.A., Khodorenko V.N., Gunter V.E. (2005). Reparative osteogenesis in bone defects after substitution by fine-grained porous titanium nickelide. *Implants With Shape Memory*, 1–2, 30–34. In Russ.
11. Bohner M. (2010). Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Materials Today*, 13, 24–30.
12. Cripps M., Shirliff M.E., Mader J.T. (1998). The treatment of osteomyelitis with hydroxyapatite antibiotic implant in a rabbit model. *8th Intersc. Conf. Antimicrobial Agents Chemother*. San Diego, p. 324–329.
13. Iryanov Yu.M., Strelkov N.S., Kiryanov N.A., Dyuryagina O.V. (2017). Treatment of cavitory bone defects under implantation of the mesh structures made of titanium nickelide. *Medical News of the North Caucasus*, 12, 2, 152–156. doi: 10.14300/mnnc.2017.12043.
14. Klimovitsky V.G., Zhilitsyn Ye.V., Chuguy Ye.V., Ilyushenko Yu.K., Aleschenko I.Ye. (2012). Treatment of bone cysts of different localization in children. *Trauma*, 13, 3, 9–11. In Russ.
15. Shtofin A.S., Shegolev M.B., Trushin P.V. et al. (2017). Application of porous titanium nickelide for treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Medical News of the North Caucasus*, 12, 3, 281–284. doi: 10.14300/mnnc.2017.12098. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Trushin Pavel Viktorovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital and

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Штофин Андрей Сергеевич — ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Головнев Андрей Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Штофин Сергей Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Трушин П.В., Штофин А.С., Головнев А.В., Штофин С.Г. Пористый никелид титана в пломбировании секвестральных полостей у больных хроническим остеомиелитом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 85–93.

Pediatric Surgery, Novosibirsk State Medical University.

Shtofin Andrey Sergeevich — Teaching Assistant of the Department of General Surgery, Novosibirsk State Medical University.

Golovnev Andrey Vladimirovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Novosibirsk State Medical University.

Shtofin Sergey Grigoryevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Trushin P.V., Shtofin A.S., Golovnev A.V., Shtofin S.G. (2019). Porous titanium nickelide in sequestral filling cavities of patients with chronic osteomyelitis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 85–93.

Клиническая оценка тяжести течения хронического цистита у женщин разных возрастных групп

Нотов К.Г.^{1,2}, Новикова Е.Г.³, Феофилов И.В.¹, Еркович А.А.^{1,2}, Севрюков Ф.А.⁴, Нотов И.К.¹, Митрофанов И.М.^{1,3}, Селятицкая В.Г.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» (Новосибирск)

³НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород)

Clinical assessment of the severity of chronic cystitis in women of different age groups

Notov K.G.^{1,2}, Novikova E.G.³, Feofilov I.V.¹, Erkovich A.A.^{1,2}, Sevryukov F.A.⁴, Notov I.K.¹, Mitrofanov I.M.^{1,3}, Selyatitskaya V.G.³

¹Novosibirsk State Medical University

²Road Clinical Hospital on the Station Novosibirsk-Glavniy, "RR" OJSK (Novosibirsk)

³Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk)

⁴Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod)

АННОТАЦИЯ

В исследование, целью которого была клиническая оценка течения хронического цистита (ХЦ) у женщин разного возраста, включено 334 женщины, больных ХЦ. Пациенток распределили на 3 возрастные группы: группа 1 — от 20 до 39 лет; группа 2 — от 40 до 59 лет; группа 3 — пожилой возраст (60 лет и старше). Проводили цистоскопию, оценивали частоту обострений цистита, результаты анкетирования по опроснику «Шкала симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания» (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale — PUF Scale), данные дневников мочеиспускания пациенток. Во всех возрастных группах выявлена более высокая выраженность симптоматики у больных с лейкоплакией, встречаемость которой, однако, значительно снижалась с возрастом. В этой связи наблюдаемое возрастное нарастание клинической симптоматики ХЦ, скорее всего, обусловлено присоединением связанных с возрастом факторов патогенеза. Установлена обратная корреляционная связь между наличием лейкоплакии и отеком слизистой у женщин с одинаковой симптоматикой. При проведении двухфакторного дисперсионного анализа выявлены два фактора, связанные с нарастанием выраженности симптомов хронического цистита: возрастной и наличие плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии).

Ключевые слова: женщины; хронический цистит; тяжесть заболевания; шкала симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания; возраст; лейкоплакия мочевого пузыря.

ABSTRACT

The aim of the study was to estimate course the peculiarities of chronic cystitis in women of different ages. The study included 334 women with chronic cystitis (CC). The patients were divided into 3 age groups: group 1 — 20 to 39 years old; group 2 — 40 to 59 years old; group 3 — elderly age (60 years old and older). Cystoscopy was performed, the frequency of

Поступила 17.01.2019
Принята 08.02.2019

*Автор, ответственный за переписку
Нотов Константин Геннадьевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: notov@inbox.ru

Received 17.01.2019
Accepted 08.02.2019

*Corresponding author
Notov Konstantin Gennadyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: notov@inbox.ru

cystitis exacerbations was estimated, a survey was carried out using the PUF Scale (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale) questionnaire, and urination diaries were evaluated. A higher severity of symptoms was revealed in patients with leukoplakia in all age groups. However, the incidence of leukoplakia significantly decreased with age. In this regard, the observed age-related increase in clinical symptoms of CC is most likely associated with the emergence of age-related pathogenesis factors. An inverse correlation between the presence of leukoplakia and mucosal edema was detected in women with the same symptoms. The two-way analysis of variance revealed two factors associated with increasing severity of chronic cystitis symptoms: age and the presence of squamous metaplasia (leukoplakia).

Keywords: women; chronic cystitis; disease severity; Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale; age; bladder leukoplakia.

ВВЕДЕНИЕ

Встречаемость цистита у женщин увеличивается с возрастом. В детородном возрасте он встречается у 5 % женщин, в период менопаузы — у 10–15 %, в пожилом возрасте — у 15–20 % [1]. При анализе структуры амбулаторного приема уролога выяснено, что острый цистит был диагностирован в 7.5 % случаев, а хронический — в 20.6 % случаев, при этом острый цистит выявлялся преимущественно у молодых женщин в возрастных группах 20–29 лет (41.2 %) и 30–39 лет (46 %). Хронический цистит был наиболее распространен у женщин старше 60 лет (46 %) и в возрасте 20–29 лет (20.8 %) [2].

Большое значение в патогенезе хронического цистита имеет лейкоплакия мочевого пузыря, которая развивается преимущественно у пациенток с рецидивирующими и устойчивыми к лечению формами хронического цистита. Морфологически она проявляется плоскоклеточной метаплазией эпителия с различной степенью ороговения. При лейкоплакии описаны идентичные интерстициальному циститу механизмы проникновения компонентов мочи в подслизистый слой с развитием болевого симптома [3]. При развитии лейкоплакии в сравнении с ее отсутствием происходит более грубое повреждение слизистой в области треугольника Льюиса, в задней стенке мочевого пузыря.

Для оценки выраженности симптоматики при циститах и других причинах синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) разработана анкета «Шкала симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания» (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale — PUF Scale) [4]. Группа российских авторов [5] оценила валидность русскоязычной версии анкеты у пациентов с СХТБ. Те же авторы [6] использовали опросник PUF Scale и дневники мочеиспускания у женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли. Авторы обнаружили, что при наличии лейкоплакии мочевого пузыря наблюдаются более выраженные боли и раздражительная симптоматика.

INTRODUCTION

The incidence of cystitis in women increases with age. In the childbearing age it is detected in 5 % of women, in menopause — in 10–15 %, in old age — in 15–20 % [1]. When analyzing the structure of the outpatient urologist's attendance, it was found that acute cystitis was diagnosed in 7.5 % of cases and chronic — in 20.6 % of cases. At that, acute cystitis was detected mainly in young women in the age groups of 20–29 years old (41.2 %) and 30–39 years old (46 %). Chronic cystitis was most common in women older than 60 years old (46 %) and at the age of 20–29 years old (20.8 %) [2].

Of great importance in the pathogenesis of chronic cystitis is leukoplakia of the bladder, which develops predominantly in patients with recurrent and treatment-resistant forms of chronic cystitis. Morphologically, it is manifested by squamous metaplasia of the epithelium with varying degrees of keratinization. In leukoplakia, the mechanisms of penetration of urine components into the submucosal layer with the development of a pain symptom are identical to the interstitial cystitis [3]. In development of leukoplakia in comparison with its absence more rough damage of the mucous membrane occurs in the area of trigone of the bladder in its posterior wall.

A questionnaire has been developed on the Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale (PUF Scale) to assess the severity of symptoms in cystitis and other causes of chronic pelvic pain syndrome (CPPS) [4]. A group of Russian authors [5] assessed the validity of the Russian-language version of the questionnaire in patients with CPPS. The same authors [6] used the PUF Scale questionnaire and urination diaries in women of reproductive age with chronic pelvic pain syndrome. The authors found out that more prolonged pain and irritative symptoms are observed in the presence of bladder leukoplakia.

There are the neurological causes of the development of symptoms of the lower urinary tract,

Указывается на неврологические причины развития симптомов нижних мочевых путей, в том числе учащенного мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию и ургентного недержания мочи. Нарушение кровообращения в спинном мозге приводит к ишемии передних и боковых рогов спинного мозга и нарушению функции промежуточных нейронов вегетативной парасимпатической рефлекторной дуги, что вызывает повышенную чувствительность интрамуральных ганглиев стенки мочевого пузыря к раздражителям. В свою очередь, гиперактивность симпатических ганглиев приводит к длительной вазоконстрикции и ишемии детрузора. Частота таких нарушений увеличивается с возрастом [7].

Имеются сведения о нарастании у женщин климактерического периода частоты появления расстройств мочеиспускания в зависимости от длительности постменопаузы. Это связывается со снижением уровня эстрогенов и на этом фоне — инволюцией переходного эпителия мочевого пузыря и уретры, при этом нарушаются свойства слизистой, в том числе устойчивость к инфекционным агентам. Следовательно, у женщин постменопаузального периода, пожилого возраста появляется дополнительный гормональный фактор, предрасполагающий к нарушениям мочеиспускания и развитию хронического цистита [8]. Особенностью течения цистита в этой возрастной группе является развитие явлений воспаления, симптомов нижних мочевых путей без колонизации мочевой системы патогенной микрофлорой, которая, однако, может присоединяться, усугубляя состояние больной [9].

Гормональную регуляцию мочевого пузыря можно обсуждать только с учетом возрастного фактора. Влияние метаболического статуса рассматривается в рамках современной эндокринно-аутокринно-паракринной теории регуляции функций мочевого пузыря. Мочевой пузырь у женщин является гормонозависимым органом, и нормальный клеточный уровень гормонов представляется одним из ключевых условий, необходимых для обеспечения всех физиологических функций мочевого пузыря, включая его природную антибактериальную функцию [10].

Таким образом, рассматриваются отдельные связанные с возрастом составляющие патогенеза хронического цистита у женщин, заключающиеся в изменениях стенки мочевого пузыря вследствие неврологических, метаболических, гормональных нарушений.

including frequent urination, imperative urination and urgent incontinence of urine. Disturbed circulation in the spinal cord leads to ischemia of the anterior and lateral horns of the spinal cord and impaired function of the interneurons of the vegetative parasympathetic reflex arc. It causes an increased sensitivity of the intramural ganglia of the bladder wall to stimuli. In its turn, hyperactivity of the sympathetic ganglia leads to prolonged vasoconstriction and detrusor ischemia. The frequency of such disorders increases with age [7].

There is an evidence of an increase in women's menopausal period in the frequency of appearance of urination disorders depending on the duration of postmenopausal period. It is associated with a decrease in the level of estrogen and against this background with the involution of the transitional epithelium of the bladder and urethra. At that, the properties of mucosa are disturbed, including resistance to infectious agents. Consequently, an additional hormonal factor predisposes to impaired urination and the development of chronic cystitis appears in postmenopausal women in the elderly age [8]. A specific feature of cystitis is the development of inflammation, lower urinary tract symptoms without colonization of the urinary system by pathogenic microflora in this age group. However, it can join, aggravating the patient's condition [9].

Hormonal regulation of the bladder can be discussed only with regard to the age factor. The influence of metabolic status is considered in the framework of the modern endocrine-autocrine-paracrine theory of regulation of bladder functions. In women the bladder is a hormone-dependent organ. The normal cellular hormone level appears to be one of the key conditions necessary for ensuring all the physiological functions of the bladder, including its natural antibacterial function [10].

Thus, individual age-related components of the pathogenesis of chronic cystitis in women involves in changes in the bladder wall due to neurological, metabolic, and hormonal disorders.

AIM OF THE RESEARCH

Identification of the clinical features of chronic cystitis in women of different ages is based on the analysis of cystoscopy data, testing, and urination diaries.

MATERIALS AND METHODS

The study included 334 women with chronic cystitis. The disease was characterized by frequent

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинические особенности хронического цистита у женщин разного возраста на основе анализа данных цистоскопии, тестирования и дневников мочеиспускания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 334 женщины с хроническим циститом. Заболевание характеризовалось частыми рецидивами, сопровождавшимися нарушениями мочеиспускания, преимущественно симптомами накопления, болями над лонном, в области уретры, появлением мутной мочи, примеси крови в моче. Возраст женщин составлял от 20 до 83 лет. Все женщины были ознакомлены с целью работы и дали информированное согласие на включение в исследование, которое соответствовало требованиям Хельсинкской декларации и приказам Минздрава РФ.

Пациенток распределили на 3 возрастные группы: группа 1 — от 20 до 39 лет; группа 2 — от 40 до 59 лет; группа 3 — пожилой возраст (60 лет и старше). В группу 1 включили 137 пациенток, в группу 2 — 115 и в группу 3 — 82 пациентки. Также внутри возрастных групп выделялись по две подгруппы: пациентки с лейкоплакией мочевого пузыря, выявленной по результатам цистоскопии, и пациентки без лейкоплакии.

Всем пациенткам проводили цистоскопию с использованием цистоскопа и видеосистемы Telepak (Karl Storz, Германия). Оценивали распространенность гиперемии, отека, метаплазии (лейкоплакии) слизистой мочевого пузыря. В возрастных группах учитывали частоту обострений цистита по градации до двух и более двух обострений в год.

Выраженность болевого синдрома и нарушений мочеиспускания оценивали по результатам анкетирования. Использовали опросник PUF Scale, содержащий 8 стандартных вопросов, касающихся степени интенсивности болевого симптома и нарушения мочеиспускания. Определяли средний балл, полученный в исследуемых группах.

Оценивали дневники мочеиспускания, в которых пациентки регистрировали частоту мочеиспусканий в дневные и ночные часы, объем порций мочи, императивных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи в течение трех суток.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, их описывали в

recurrences, accompanied by urinary disorders, predominantly, by symptoms of accumulation, pain in the pubis (the area of urethra), the appearance of turbid urine, blood additives in the urine. The age of women ranged from 20 to 83 years old. All women were familiarized themselves with the purpose of the work and gave informed consent for inclusion in the study, which complied with the requirements of the Declaration of Helsinki and the orders of the Ministry of Health of the Russian Federation.

The patients were divided into 3 age groups: group 1 — from 20 to 39 years old; group 2 — from 40 to 59 years old; group 3 — elderly age (60 years old and older). In first group 137 patients were included, in second group — 115 patients and in third group — 82 patients. Also, within the age groups two subgroups were distinguished: patients with leukoplakia of the bladder identified by cystoscopy and patients without leukoplakia.

All patients underwent cystoscopy using a cystoscope and a “Telepak” video system (“Karl Storz”, Germany). The prevalence of hyperemia, edema, and metaplasia (leukoplakia) of the bladder mucosa were evaluated. In the age groups the frequency of exacerbations of cystitis was taken into account according to the gradation to two or more exacerbations per year.

The severities of pain and urination disorders were assessed by the results of the survey. A PUF Scale questionnaire was used. It contained 8 standard questions, concerning the degree of intensity of the pain symptom and urinary disorders. It was determined the average point obtained in the studied groups.

Urinary diaries were evaluated. The patients recorded the frequency of urination during the day and night hours, the volume of urine portions, imperative feeling of urination and episodes of urgent urinary incontinence for three days.

Statistical analysis was performed using the statistical software package STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). Since the distribution of all quantitative signs differed from the normal, they were described as a median indicating the upper and lower quartiles ($Me [Q_i; Q_h]$). Qualitative signs are presented in absolute numbers (n) and percent (%). It was performed a comparative analysis between two groups with the presence and absence of leukoplakia Mann — Whitney U -test was applied according to quantitative variables. Two-sided version of F -test was performed according to the quality. For multiple comparisons of age groups by quantitative

виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Качественные признаки представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для сравнительного анализа между двумя группами с наличием и отсутствием лейкоплакии по количественным переменным был применен U -критерий Манна — Уитни, по качественным — двусторонний вариант точного критерия Р. Фишера. Для множественного сравнения возрастных групп по количественным признакам использовали непараметрический вариант критерия Ньюмена — Кейлса, а по качественным — двусторонний вариант точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали значение ошибки первого рода (p), а уровень статистической значимости принимали равным 0.05 ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам цистоскопии у части пациенток выявлены гиперемия, отек, наличие метаплазии эпителия мочевого пузыря. В разных возрастных группах встречаемость этих признаков отличалась. Лейкоплакия (плоскоклеточная метаплазия эпителия с разной степенью ороговения) встречалась в виде очагов белого, рыхлого налета на слизистой. Гиперемия и отек слизистой мочевого пузыря у пациенток были выражены в разной степени. Эти три состояния стенки мочевого пузыря фиксировались как наличие/отсутствие признака. Внешне метаплазия с ороговением и без него не отличалась, не было различий и в клинических проявлениях заболевания. Существенных отличий встречаемости гиперемии между группами не отмечено, при этом гиперемия оказалась самым часто обнаруживаемым признаком. Отек слизистой, который локализовался преимущественно в области треугольника Льюиса и шейки мочевого пузыря, встречался чаще у женщин средней и старшей групп. Частота этого признака увеличивалась с возрастом (51, 60, 74 %). Обратная зависимость выявлена по встречаемости метаплазии (лейкоплакии) эпителия (71, 50, 11 %) (табл. 1).

Отдельного внимания заслуживает выявленная обратная корреляционная связь между наличием лейкоплакии и отеком слизистой ($R = -0.28$, $p < 0.0001$). У женщин с одинаковой симптоматикой при цистоскопическом исследовании наблюдалась различная картина. У ряда женщин выявлен отек — проявление выраженного воспалительного ответа со стороны слизистой мочевого пузыря, а у других обнаружена плоскоклеточная метаплазия/лейкоплакия. Метаплазия является иным, нежели отек слизистой, ответом пере-

characteristics it was used the nonparametric variant of Newman — Keuls test. Two-sided version of F -test corrected by Bonferroni was used by qualitative characteristics. In all procedures of statistical analysis the error value of the first kind (p) was calculated. The level of statistical significance was 0.05 ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

Hyperemia, edema and the presence of metaplasia of the epithelium of the bladder were revealed in some patients according to the results of cystoscopy. The incidence of these signs had a distinction in different age groups. Leukoplakia (squamous metaplasia of the epithelium with different degrees of keratinization) was found in the form of foci of white, doughy pellicle on the mucosa. Hyperemia and edema of the bladder mucosa were expressed in varying degrees in patients. These three states of the bladder wall were recorded as the presence / absence of a sign. Externally, metaplasia with keratinization and without it did not differ. There were no differences in the clinical manifestations of the disease. There were no significant differences in the occurrence of hyperemia between the groups, however, hyperemia was the most frequently detected symptom. Mucosal edema, which was localized mainly in the area of the trigone of the bladder and bladder neck, was more common in women of the middle and senior groups. The frequency of this feature increased with age (51, 60, 74 %). An inverse relationship was found out in the occurrence of metaplasia (leukoplakia) of epithelium (71, 50, 11 %) (Table 1).

The identified inverse correlation between the presence of leukoplakia and mucosal edema ($R = -0.28$, $p < 0.0001$) deserves high attention. Different outcome was observed in women with the same symptoms during cystoscopy. A number of women had edema (a manifestation of a pronounced inflammatory response from the bladder mucosa). Other patients had squamous metaplasia / leukoplakia. Unlike with mucosal edema, metaplasia is different response of transitional cell epithelium. This pathological condition can be regarded as a consequence of prolonged chronic inflammation. Clinically, both mucosal responses lead to similar symptoms, which are reflected in the test results. At the same time, the incidence of metaplasia / leukoplakia decreases and mucosal edema increases with age.

It was revealed that frequent exacerbations (3 or more per year) were more specific for women of young and middle age. In the younger group

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с хроническим циститом разных возрастных групп (число случаев (%); $Me [Q_p; Q_h]$)**Table 1.** Clinical characteristics of patients with chronic cystitis of different age groups (incidence (%); $Me [Q_p; Q_h]$)

Показатель / Indicator	20–39 лет (1-я группа) (n = 137) 20–39 years old (1 st group) (n = 137)	40–59 лет (2-я группа) (n = 115) 40–59 years old (2 nd group) (n = 115)	60 лет и старше (3-я группа) (n = 82) 60 years old and older (3 rd group) (n = 82)
Гиперемия слизистой мочевого пузыря Hyperemia of the urinary bladder mucosa	131 (97)	112 (98)	81 (99)
Отек слизистой мочевого пузыря Edema of the bladder mucosa	67 (51)	68 (60)	61 (74)**
Метаплазия (лейкоплакия) Metaplasia (leukoplakia)	99 (71)	58 (50)**	9 (11)***
Оценка по PUF Scale, баллы Score on the PUF Scale, points	10 [7; 14]	13 [10; 17]***	17 [15; 20]***
Количество мочеиспусканий за сутки Number of urination per day	7.66 [6.60; 9.66]	8.33 [7.33; 10.00]*	10.33 [9.00; 11.66]***
Количество ночных мочеиспусканий за сутки Number of night-time urination per day	0.66 [0.00; 1.00]	1.00 [0.66; 1.66]***	1.66 [1.00; 2.33]***
Среднеэффективный объем мочеиспускания, мл Average volume of urination, ml	211.5 [180; 248]	190.0 [170; 233]	161.5 [140; 175]***

*Статистическая значимость отличий от группы 20–39 лет при $p < 0.05$.

Statistical significance of differences from the group of 20–39 years old at $p < 0.05$.

**Статистическая значимость отличий от группы 20–39 лет при $p < 0.01$.

Statistical significance of differences from the group of 20–39 years old at $p < 0.01$.

***Статистическая значимость отличий от группы 20–39 лет при $p < 0.001$.

Statistical significance of differences from the group of 20–39 years old at $p < 0.001$.

ходноклеточного эпителия. Это патологическое состояние можно рассматривать как следствие длительного хронического воспаления. Клинически оба ответа слизистой приводят к схожей симптоматике, что отражается в результатах тестирования, при этом встречаемость метаплазии/лейкоплакии с возрастом падает, а отека слизистой — увеличивается.

Выявлено, что частые обострения (3 и более в год) были более характерны для женщин молодого и среднего возраста. В младшей группе женщин частые обострения фиксировались в 69 % случаев, в средней — в 59 % и в старшей — лишь в 25 % случаев.

Полученные результаты показали, что частота обострений цистита, как и встречаемость метаплазии у женщин разных возрастных групп, с возрастом снижались. Следовательно, можно сделать вывод, что метаплазия характерна для более молодого возраста и её появление можно связать с более частыми обострениями цистита.

Данные анкетирования (PUF Scale) показали нарастание выраженности симптомов хронического цистита у женщин с возрастом. В млад-

ой группе, частые обострения были зафиксированы в 69 % случаев, в средней — в 59 % и в старшей — лишь в 25 % случаев.

Результаты показали, что частота обострений цистита, как и встречаемость метаплазии у женщин разных возрастных групп, с возрастом снижались. Следовательно, можно сделать вывод, что метаплазия характерна для более молодого возраста и её появление можно связать с более частыми обострениями цистита.

Анализ данных (PUF Scale) показал увеличение интенсивности симптомов хронического цистита у женщин с возрастом. В младшей, средней и старшей группах средний балл составлял 10, 13, 17 соответственно. Было выявлено увеличение частоты мочеиспускания в течение дня и ночных, а также уменьшение эффективного объема мочеиспускания с возрастом согласно данным дневников мочеиспускания (см. табл. 1).

Анализ среднего балла по PUF Scale, частоты мочеиспускания и среднего эффективного объема мочеиспускания подтверждает возрастное увеличение тяжести симптоматики хронического цистита у женщин.

Во всех возрастных группах результаты PUF Scale и данные дневников мочеиспускания указывают на

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток с хроническим циститом разных возрастных групп при наличии или отсутствии лейкоплакии (ЛП) мочевого пузыря ($Me [Q; Q_h]$)**Table 2.** Clinical characteristics of patients with chronic cystitis of different age groups in the presence or absence of bladder leukoplakia (Lp) ($Me [Q; Q_h]$)

Показатель / Indicator	20–39 лет (1-я группа) (n = 137) 20–39 years old (1 st group) (n = 137)		40–59 лет (2-я группа) (n = 115) 40–59 years old (2 nd group) (n = 115)		60 лет и старше (3-я группа) (n = 82) 60 years old and older (3 rd group) (n = 82)	
	ЛП есть (n = 99) Lp is present (n = 99)	ЛП нет (n = 38) Lp is absent (n = 38)	ЛП есть (n = 58) Lp is present (n = 58)	ЛП нет (n = 57) Lp is absent (n = 57)	ЛП есть (n = 9) Lp is present (n = 9)	ЛП нет (n = 73) Lp is absent (n = 37)
Оценка по PUF Scale, баллы Score on the PUF Scale, points	12 [8; 15] **	7 [5; 10]	17 [14; 18] ****	10 [9; 13] *	22 [18; 24] *	17 [15; 19]**
Количество мочеиспусканий за сутки Frequency of urination per day	8 [7; 10] **	7 [6; 8]	9.495 [8; 11] ****	7.33 [7; 8.66]	12.66 [11; 14]**	10 [9; 11.66]**
Количество ночных мочеиспусканий Frequency of night-time urination per day	0.66 [0.33; 1.33] **	0 [0; 1]	1.33 [1; 2] ****	0.66 [0.33; 1]	2 [1.33; 2.66]*	1.66 [1; 2.33]**
Среднеэффективный объем мочеиспускания, мл Average volume of urination, ml	210 [170; 234] **	245 [210; 300]	174 [160; 193] ***	220 [190; 263]	150 [120; 160]**	165 [140; 180]**

*Статистическая значимость отличий от группы 20–39 лет при $p < 0.01$.Statistical significance of differences from the group of 20–39 years old at $p < 0.01$.**Статистическая значимость отличий от группы 20–39 лет при $p < 0.001$.Statistical significance of differences from the group of 20–39 years old at $p < 0.001$.*Статистическая значимость отличий от группы без лейкоплакии при $p < 0.05$.Statistical significance of differences from the group without leukoplakia at $p < 0.05$.*Статистическая значимость отличий от группы без лейкоплакии при $p < 0.01$.Statistical significance of differences from the group without leukoplakia at $p < 0.01$.

шей, средней и старшей группах средний балл составил 10, 13, 17 соответственно. По данным дневников мочеиспускания выявлено нарастание частоты мочеиспусканий в дневные и ночные часы, а также уменьшение эффективного объема мочевого пузыря с возрастом (см. табл. 1).

Анализ среднего балла по PUF Scale, частоты мочеиспусканий и среднего эффективного объема мочеиспускания убедительно доказывает возрастное нарастание тяжести симптоматики хронического цистита у женщин.

Во всех возрастных группах результаты анкетирования по PUF Scale и данные дневников мочеиспускания свидетельствуют о большей выраженности симптоматики у пациенток с лейкоплакией. У пациенток с лейкоплакией во всех возрастных группах оказался более высокий балл по PUF Scale, обнаружена большая частота мочеиспусканий и меньший среднеэффективный объем мочеиспускания (табл. 2).

Эти данные свидетельствуют о более тяжелой симптоматике у пациенток с лейкоплакией. Связь между лейкоплакией и выраженностью симптоматики описывается и в литературных источни-

greater intensity of symptoms in patients with leukoplakia. A higher PUF Scale point was in patients with leukoplakia of all age groups. A higher frequency of urination and a smaller average effective volume of urination were found (Table 2).

These data indicate more severe symptoms in patients with leukoplakia. The relationship between leukoplakia and intensity of symptoms is described in the literature [1]. The increase in severity of symptoms may have been associated with metabolic systemic disorders that develop and increase after menopause, which contributes to the impairment of the anatomical and functional state of the bladder with age [11].

When conducting a correlation analysis of the age and intensity of the studied clinical signs, the following was established: age has an inverse correlation relationship with the presence of leukoplakia according to cystoscopy ($R = -0.45$, $p < 0.0001$), which confirms data on the decrease of the incidence of leukoplakia with age. Age has a direct correlation with the average point on the PUF Scale ($R = 0.47$, $p < 0.0001$). A direct correlation was found be-

ках [1]. Нарастание тяжести симптоматики с возрастом, возможно, связано с метаболическими системными нарушениями, развивающимися и усиливающимися после менопаузы, что способствует ухудшению анатомо-функционального состояния мочевого пузыря [11].

При проведении корреляционного анализа величин возраста и выраженности изучаемых клинических признаков установлено следующее: возраст имеет обратную корреляционную связь с наличием лейкоплакии по данным цистоскопии ($R = -0.45, p < 0.0001$), что подтверждает данные о снижении встречаемости лейкоплакии с возрастом. Возраст имеет прямую корреляционную связь со средним баллом по PUF Scale ($R = 0.47, p < 0.0001$). Выявлена прямая корреляционная связь возраста с количеством мочеиспусканий за сутки ($R = 0.37, p < 0.0001$), с количеством ночных мочеиспусканий ($R = 0.42, p < 0.0001$) и обратная корреляционная связь со среднеэффективным объемом мочеиспускания за сутки ($R = -0.40, p < 0.0001$). Полученные результаты подтверждают нарастание симптоматики с возрастом.

При проведении двухфакторного дисперсионного анализа результатов обследования пациенток с хроническим циститом обращает на себя внимание повышение с возрастом балла по PUF Scale в обеих группах, при этом при наличии лей-

коплакии с возрастом (связь между возрастом и количеством мочеиспусканий за сутки ($R = 0.37, p < 0.0001$), ночными мочеиспусканиями ($R = 0.42, p < 0.0001$) и обратная корреляционная связь с объемом мочеиспускания за сутки ($R = -0.40, p < 0.0001$)). The obtained results confirm the increase in symptomatology with age.

Two-factor analysis of the results of examination of patients with chronic cystitis shows an increase in the PUF Scale point in both groups with age. In case of leukoplakia, this indicator increases in all age groups (Fig. 1). The number of urinations per day is more frequent in patients with leukoplakia and increases with age, both in the group with and without leukoplakia (Fig. 2). The average effective volume of urination with leukoplakia is lower than without it, and decreases with age in both groups (Fig. 3).

As a result of the evaluation of the obtained data, there were two factors associated with the worsening of symptoms in chronic cystitis in women: age factor and the presence of squamous metaplasia (leukoplakia).

Thus, metaplasia with varying degrees of keratinization of the epithelium (leukoplakia) is considered to be a sign of chronic inflammation and leads to a greater intensity of urination disorders and pain syndrome. It was detected a significant difference in the

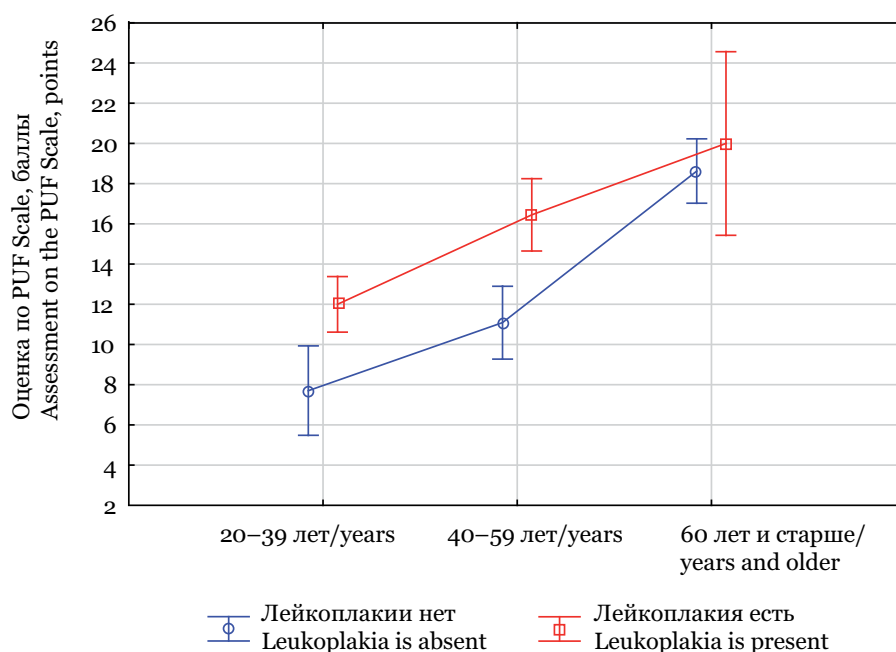


Рис. 1. Динамика нарастания симптомов тазовой боли и императивного, учащенного мочеиспускания в возрастных группах пациенток с лейкоплакией и без нее

Fig. 1. Dynamics of increase in symptoms of pelvic pain and imperative, frequent urination in age groups of patients with leukoplakia and without it

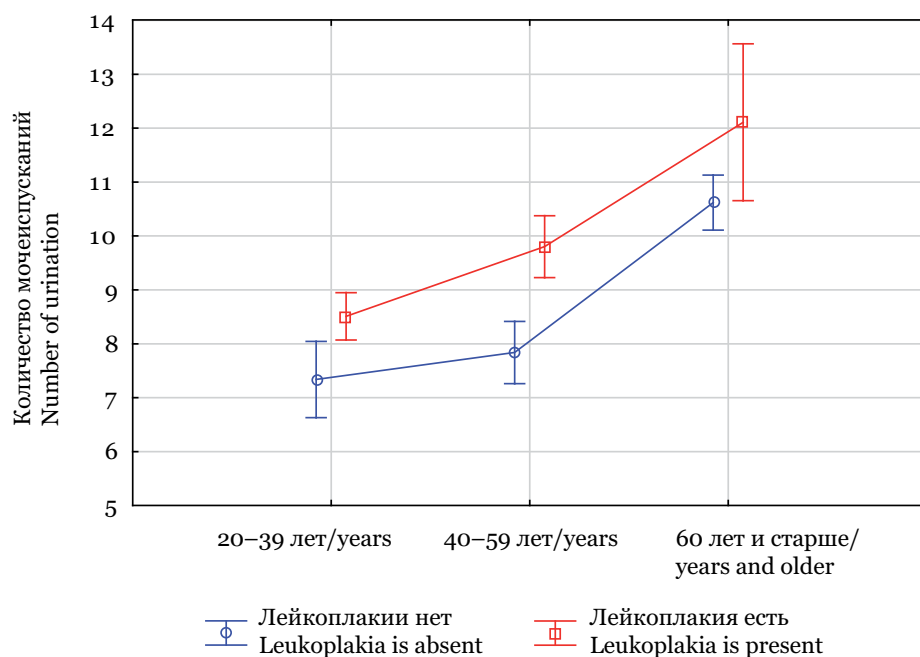


Рис. 2. Динамика нарастания количества мочеиспусканий за сутки в возрастных группах пациенток с лейкоплакией и без нее

Fig. 2. Dynamics of the increase in the number of urination per day in the age groups of patients with leukoplakia and without it

коплакии этот показатель увеличивается во всех возрастных группах (рис. 1). Количество мочеиспусканий за сутки больше у больных с лейкоплакией и повышается с возрастом, как в группе с лейкоплакией, так и без нее (рис. 2). Средний эффективный объем мочеиспускания при лейкоплакии ниже, чем без нее, и снижается с возрастом в обеих группах (рис. 3).

В результате проведенной оценки полученных данных было установлено два фактора, связанных с утяжелением симптоматики при хроническом цистите у женщин: возрастной и наличие плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии).

Таким образом, метаплазия с разной степенью ороговения эпителия (лейкоплакия) считается признаком хронического воспаления и приводит к большей выраженности нарушений мочеиспускания и болевого синдрома. В нашем исследовании выявлена существенная разница по встречаемости лейкоплакии в различных возрастных группах, частота которой значительно снижалась с возрастом.

Обнаруженная тенденция высокой встречаемости метаплазии и частоты обострений цистита у женщин молодого возраста может быть связана с преобладанием кататоксического, высоко реактивного типа реагирования переходного эпителия мочевого пузыря. В этом случае снижение распространенности лейкоплакии в старших возраст-

occurrence of leukoplakia in different age groups, the frequency of which significantly decreased with age.

The revealed tendency of high occurrence of metaplasia and the frequency of exacerbations of cystitis in young women may be associated with the predominance of the catatoxic, highly reactive type of response of the transitional epithelium of the bladder. In this case, the decrease in the prevalence of leukoplakia in older age groups can be interpreted as an increase in the syntoxic type of response. In spite of the decrease in the incidence of leukoplakia, the intensity of the clinical symptoms of the disease increases with age in women with chronic cystitis, which is associated with the addition of age-related factors of pathogenesis.

Two-factor analysis of variance confirmed the presence of two factors of increasing the burden of chronic cystitis in patients. There were a high incidence of leukoplakia in young women and an increase in the intensity of symptoms in women of older age groups. In addition, it was confirmed the association of bladder leukoplakia with a greater degree of symptomatology in all age groups.

The components of the pathogenesis of cystitis associated with age require additional study and consideration from the standpoint of their contribution to the severity of the symptoms of chronic cystitis in elderly women.

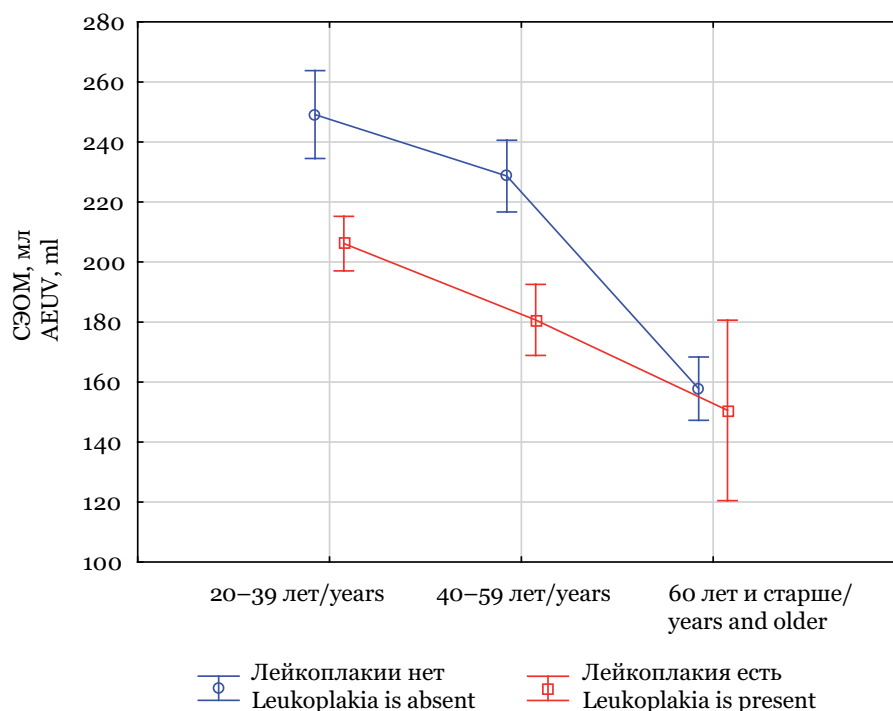


Рис. 3. Динамика среднеэффективного объема мочеиспускания (СЭОМ) в возрастных группах пациенток с лейкоплакией и без нее

Fig. 3. Dynamics of the average effective urination volume (AEUV) in the age groups of patients with leukoplakia and without it

ных группах можно интерпретировать как нарастание синтоксического типа реагирования. Выраженность клинической симптоматики заболевания при хроническом цистите у женщин увеличивается с возрастом, несмотря на снижение встречаемости лейкоплакии, что связано с присоединением связанных с возрастом факторов патогенеза.

Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил наличие двух факторов утяжеления хронического цистита у пациенток: большая частота встречаемости лейкоплакии у молодых женщин и нарастание выраженности симптомов у женщин старших возрастных групп. Кроме того, во всех возрастных группах подтвердилась связь лейкоплакии мочевого пузыря с большей выраженностью симптоматики.

Компоненты патогенеза цистита, связанные с возрастом, требуют дополнительного изучения и рассмотрения с позиции их вклада в тяжесть симптоматики хронического цистита у женщин пожилого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате клинической оценки тяжести течения хронического цистита у женщин разного возраста во всех возрастных группах была выявлена более высокая выраженность симптоматики

CONCLUSION

A clinical assessment of the severity of chronic cystitis in women of different ages in all age groups revealed a higher intensity of symptoms in patients with leukoplakia. It was established an inverse correlation between the presence of leukoplakia and edema of the mucosa in women with the same symptoms, as well as a direct correlation between the intensity of symptoms of chronic cystitis and age, and the presence of squamous metaplasia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

у пациенток с лейкоплакией. Установлена обратная корреляционная связь между наличием лейкоплакии и отеком слизистой у женщин с одинаковой симптоматикой, а также прямая корреляционная связь выраженности симптомов хронического цистита с возрастом и наличием плоскоклеточной метаплазии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скрыбин В.П., Александров Г.Н., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. СПб., 2006. С. 6.
2. Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В., Зулин Я.В. Инфекции мочевыводящих путей в структуре поликлинического приема уролога // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5. С. 21.
3. Parsons C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain // BJU Int. 2011 Feb. Vol. 107 (3). P. 370–375.
4. Parsons C.L., Dell J., Stanford E.J. et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity // Urology. 2002. Vol. 60 (4). P. 573–578.
5. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Применение русскоязычной версии шкалы симптомов тазовой боли, urgency и частоты мочеиспускания (PUF Scale) у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря // Уролог. ведомости. 2017. Т. 7, № 2. С. 5–9.
6. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Игнашов Ю.А. Расстройство мочеиспускания у больных с синдромом хронической тазовой боли и лейкоплакией мочевого пузыря // Уролог. ведомости. 2016. Т. 6, № 2. С. 5–10.
7. Данилов В.В., Лоран О.Б. Диагностика и лечение стрессовой и смешанной форм недержания мочи у женщин. Владивосток, 2012. С. 29–64.
8. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройство мочеиспускания. М.: Литерра, 2006. 208 с. (Серия «Опыт клинической практики»).
9. Суфияров А.Д. Менопаузальный цистит, цисталгия: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Алгоритмы. Казань, 2008.
10. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты // Эксперимент. и клин. урология. 2016. № 3. С. 120–126.
11. Тюзиков И.А., Гусакова Д.А., Калинин С.Ю. Особенности метаболического статуса и его влияние на частоту рецидивов хронического цистита у женщин (пилотное исследование) // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 2. С. 10–15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нотов Константин Геннадьевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель Урологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» (Новосибирск).

Новикова Елена Геннадьевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, главный врач клиники НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Skryabin V.P., Aleksandrov G.N., Korenkov D.G., Nazarov T.N. (2006). *Cystitis*. St. Petersburg, p. 6. In Russ.
2. Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Zulin Ya.V. (2013). Infections of urinary tracts in the structure of a polyclinic consultation at urologist. *Medicine and Education in Siberia*, 5, 21.
3. Parsons C.L. (2011 Feb.). The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.*, 107, 3, 370–375.
4. Parsons C.L., Dell J., Stanford E.J. et al. (2002). Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology*, 60, 4, 573–578.
5. Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Ignashov Yu.A. (2017). Use of the russian version of pelvic pain, urgency frequency patient symptom scale (PUF Scale) in patients with bladder pain syndrome. *Urologicheskie Vedomosti*, 7, 2, 5–9.
6. Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Sokolov A.V., Ignashov Yu.A. (2016). Disorders of urination in patients with chronic pelvic pain syndrome and bladder leukoplakia. *Urologicheskie Vedomosti*, 6, 2, 5–10.
7. Danilov V.V., Loran O.B. (2012). *Diagnosis and Treatment of Stressful and Mixed forms of Enuresis in Women*. Vladivostok, pp. 29–64. In Russ.
8. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Gadzhieva Z.K. (2006). *Urinary Disorders*. Moscow, 208 p. Series "Experience of clinical practice". In Russ.
9. Sufiyarov A.D. (2008). *Menopausal Cystitis, Cystalgia: Practical Recommendations on Diagnostics, Treatment and Prevention. Algorithms*. Kazan. In Russ.
10. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu. (2016). Endocrinological aspects of chronic cystitis in women. *Experimental and Clinical Urology*, 3, 120–126.
11. Tyuzikov I.A., Gusakova D.A., Kalinchenko S.Yu. (2018). Features of metabolic status and its influences on chronic cystitis recurrence frequency in women (pilot research). *Effective Pharmacotherapy*, 2, 10–15.

ABOUT THE AUTHORS

Notov Konstantin Gennadyevich — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University; Head of Urology Center, Railway Clinical Hospital at Novosibirsk Main Railway Station (Novosibirsk).

Novikova Elena Gennadyevna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Physician in Chief, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk).

Feofilov Igor Viktorovich — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University.

Erkovich Andrey Anatolyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University; Urologist of Urology Center, Railway Clinical Hospital at Novosibirsk Main Railway Station (Novosibirsk).

Феофилов Игорь Викторович — д-р мед. наук, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Еркович Андрей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог Урологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» (Новосибирск).

Севрюков Федор Анатольевич — профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород).

Нотов Иван Константинович — клинический ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Митрофанов Игорь Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Селятицкая Вера Георгиевна — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Образец цитирования: Нотов К.Г., Новикова Е.Г., Феофилов И.В., Еркович А.А., Севрюков Ф.А., Нотов И.К., Митрофанов И.М., Селятицкая В.Г. Клиническая оценка тяжести течения хронического цистита у женщин разных возрастных групп // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 94–105.

Sevryukov Fedor Anatolyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology named after E.V. Shachov, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod).

Notov Ivan Konstantinovich — Clinical Resident of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University.

Mitrofanov Igor Mikhailovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Children Diseases, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher of Laboratory for Somatic Diseases Pathogenesis, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk).

Selyatitskaya Vera Georgievna — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of Laboratory of Endocrinology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk).

Citation example: Notov K.G., Novikova E.G., Feofilov I.V., Erkovich A.A., Sevryukov F.A., Notov I.K., Mitrofanov I.M., Selyatitskaya V.G. (2019). Clinical assessment of the severity of chronic cystitis in women of different age groups. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 94–105.

Современные аспекты острого гастроэнтерита вирусной этиологии

Капустин Д.В.¹, Хохлова Н.И.¹, Краснова Е.И.¹, Помогаева А.П.², Куимова И.В.¹, Панасенко Л.М.¹, Извекова И.Я.¹, Евстропов А.Н.¹, Кузнецова В.Г.¹, Лукашова Л.В.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

Modern aspects of acute gastroenteritis of viral etiology

Kapustin D.V.¹, Khokhlova N.I.¹, Krasnova E.I.¹, Pomogayeva A.P.², Kuimova I.V.¹, Panasenکو L.M.¹, Izvekova I.Ya.¹, Evstropov A.N.¹, Kuznetsova V.G.¹, Lukashova L.V.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Siberian State Medical University (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

В литературном обзоре представлены современные данные об остром гастроэнтерите (ОГЭ) вирусной этиологии. Доля вирусного ОГЭ в этиологической структуре острых кишечных инфекций по данным зарубежных и отечественных авторов варьирует от 25 до 60 %. Рассмотрены особенности наиболее частых возбудителей ОГЭ — норовирусов, ротавирусов, астровирусов, их генетическое разнообразие и изменчивость. Отражены особенности эпидемиологии, клиники, современные методы лабораторной диагностики и подходы в терапии ОГЭ вирусной этиологии.

Ключевые слова: ротавирусы, норовирусы, астровирусы, острый гастроэнтерит, генетическая изменчивость.

ABSTRACT

The literature review presents current data on acute gastroenteritis (AG) of viral etiology. The share of AG in the etiological structure of acute intestinal infections according to foreign and domestic authors varies from 25 to 60 %. The features of the most common pathogens of AG — NV, rotaviruses, astroviruses, their genetic diversity and variability are considered. The features of epidemiology, clinics, modern methods of laboratory diagnostics and approaches in the treatment of AG of viral etiology are reflected.

Keywords: rotaviruses, noroviruses, astroviruses, acute gastroenteritis, genetic variability.

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно в развивающихся странах [1]. Заболеваемость ОГЭ представляет социально-экономическую проблему и в экономически развитых странах [2]. Он наиболее часто регистрируется у детей до 5 лет, пожилых и иммунокомпromетированных лиц [3]. Доля ОГЭ вирусной

Acute gastroenteritis (AG) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide, especially in developing countries [1]. The incidence of AG is a socio-economic problem in economically developed countries [2]. It is most often registered in children under 5 years old, elderly and immunocompromised persons [3]. The share of AG of viral etiology is very significant and varies from 20 to

Поступила 15.05.2019
Принята 30.05.2019

*Автор, ответственный за переписку
Капустин Дмитрий Вячеславович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

Received 15.05.2019
Accepted 30.05.2019

*Corresponding author
Kapustin Dmitriy Vyacheslavovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

этиологии весьма значительна и в разных странах колеблется от 20 до 70 %. Лидирующими возбудителями вирусного ОГЭ являются норовирусы и ротавирусы, а также подтверждена этиологическая роль астровирусов человека, кишечных аденовирусов, саповирусов, пикорнавирусов и др. [4].

Норовирусный ОГЭ. В настоящее время норовирусы (НВ) считаются самой частой причиной спорадических случаев и вспышек ОГЭ в мире. В странах с эффективными программами вакцинации против ротавирусной инфекции (РВИ) заболеваемость последней существенно снизилась, что привело к преобладанию норовирусного ОГЭ [5]. По данным метаанализа за 2008–2014 годы суммарная частота норовирусной инфекции (НВИ) у пациентов с ОГЭ составляет 17–20 % вне зависимости от возраста больных. Показано, что НВ могут вызывать тяжелые случаи болезни с неблагоприятным исходом у детей и пожилых, обуславливая более 200 тыс. летальных исходов в мире ежегодно [5].

Норовирусы содержат одноцепочечную молекулу РНК, относятся к семейству *Caliciviridae*. Род НВ включает в себя более 40 различных штаммов, которые подразделяются на 7 геногрупп. Заболевание у человека вызывают вирусы, входящие в состав геногрупп I, II, IV. Установлено, что генотипы доминирующей II геногруппы норовирусов характеризуются быстрой изменчивостью. Около 5 % норовирусов GII.4 каждый год эволюционируют в новые генетические варианты, и полагают, что у них есть механизм уклонения от иммунной системы. Более того, генетическая рекомбинация, которая не является редкостью для геногруппы GII.4, увеличивает разнообразие норовирусов [6].

Норовирусный ОГЭ — высококонтагиозное антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Источником инфекции является больной человек или вирусовыделитель. Каждый больной с НВ ОГЭ заражает в среднем 14 чел. Пик выделения НВ приходится на острый период болезни (10^6 вирусных копий на 1 г фекалий) с последующей продолжительной (до 7 нед) их экскрецией. Описано длительное (до 19–380 дней) выделение НВ у иммунокомпрометированных больных без клинических симптомов ОГЭ [7]. Рвота может также играть роль в реализации аэрозольного механизма распространения инфекции. Мелкодисперсный аэрозоль рвотных масс, распыляясь, контаминирует предметы ухода, попадает в верхние дыхательные пути и проглатывается вместе со слюной [8].

70 % in different countries. The leading causative agents of viral AG are noroviruses and rotaviruses and also confirmed the etiological role of astroviruses human, enteric adenoviruses, sapoviruses, picornaviruses, etc. [4].

Norovirus AG. Noroviruses (NV) are now considered the most common cause of sporadic cases and outbreaks of AG in the world. In countries with effective vaccination programmes against rotavirus infection (RVI) the incidence of RVI has significantly decreased, leading to the prevalence of norovirus AG [5]. According to meta-analysis data for 2008–2014 the total incidence of norovirus infection (NVI) in patients with AG is 17–20 % regardless of the age of patients. It is shown that NV can cause severe cases with adverse outcomes in children and the elderly, causing more than 200 thousand deaths in the world annually [5].

Norovirus contain a single-chain molecule of RNA, belong to the family *Caliciviridae*. Genus of NV includes more than 40 different strains, which are divided into 7 genogroups. The disease in humans is caused by viruses that are part of the genogroups I, II, IV. It was found that the genotypes of the dominant genogroup II of NV are characterized by rapid variability. About 5 % of NV GII.4 each year evolve into new genetic variants and believe that they have a mechanism of evasion from the immune system. Moreover, genetic recombination, which is not uncommon for the GII.4 genogroup, increases the variety of NV [6].

Norovirus AG is a highly contagious anthropo-zoonotic disease with fecal-oral transmission mechanism. The source of infection is a sick person or person who sheds of a virus. Every sick person with NV AG infects an average of 14 people. Peak shedding of NV falls on the acute period of the disease (10^6 viral copies per 1 g of feces) followed by a long (up to 7 weeks) of their excretion. Long-term (up to 19–380 days) shedding of NV in immunocompromised patients without clinical symptoms of AG was described [7]. Vomiting may also play a role in the implementation of the aerosol mechanism of infection. Fine-dispersed aerosol of vomit being sprayed contaminates the objects of care, gets into the upper respiratory tract and swallowed together with saliva [8].

NV spread in typical ways for AG — water, food, contact and household.

It is proved that NV multiply faster in cold environments ($+3^{\circ}\text{C}$) [9]. NV were often detected in frozen semi-finished products — raspberries, cab-

НВ распространяются типичными для ОГЭ путями — водным, пищевым, контактно-бытовым.

Доказано, что НВ размножаются быстрее в холодных средах (+3 °C) [9]. Норовирусы часто выявляли в замороженных полуфабрикатах — малине, капусте и других, употребление в пищу которых вызывало локальные вспышки по всему миру. Сообщается о случаях передачи НВ через лед, используемый в пищевых целях [10].

Вспышки НВ ОГЭ часто возникают в местах большого скопления людей, таких как дома ухода, детские сады, больницы, круизные корабли, рестораны, отели, лагеря отдыха. Более подвержены заболеванию дети младшего возраста и пожилые люди, путешественники, военнослужащие, пациенты, страдающие иммунодефицитом и после трансплантации органов. Чувствительность к НВИ зависит от генотипа вируса и наличия или отсутствия групповых антигенов гистосовместимости человека на поверхности эпителия кишечника [11]. Высока доля НВ ОГЭ в структуре внутрибольничных острых кишечных инфекций — 38–56 % [12].

Давно признана зимняя сезонность норовирусного ОГЭ. Циклическое сезонное течение НВИ характерно для стран северного полушария, где имеется отчетливая смена времен года [13].

В последние годы были получены две разные системы культивирования *in vitro* для НВ человека. Некоторые линии В-клеток человека (BJAB, Raji, Namalwa) поддерживали инфекцию штаммом GII.4 Сидней НВ человека [14]. Недавний прорыв связан с использованием энтероидных культур, полученных из стволовых клеток двенадцатиперстной кишки, тощей кишки или подвздошной кишки, которые оказались *in vitro* восприимчивы к человеческой НВИ и продемонстрировали цитопатические эффекты норовирусов [15].

Последние исследования привели к признанию того, что инфекция, вызванная кишечными вирусами, включая НВ, зависит от комменсальной микробиоты [14]. Про- или противовирусные функции микробиоты являются прямыми и косвенными. В случае НВ одним из примеров прямого эффекта является усиление GII.4 норовирусной инфекции В-лимфоцитов комменсальной бактерией SENG-6, штаммом *Enterobacter cloacae* [14].

В отличие от провирусных эффектов микробиоты, по крайней мере один бактериальный род, *Lactobacillus*, может играть защитную роль против НВИ. S. Nagata et al. [16] показали, что у больных НВ ОГЭ более высокое количество *Lactobacillus* в

bage and others, the consumption of which caused local outbreaks around the world. Cases of transmission of NV through ice used for food purposes are reported [10].

Outbreaks of NV AG often occur in crowded areas, such as nursing homes, kindergartens, hospitals, cruise ships, restaurants, hotels, holiday camps. Younger children and elderly people, travelers, military personnel, patients suffering from immunodeficiency and after organ transplantation are more susceptible to the disease. Sensitivity to NVI depends on the virus genotype and the presence or absence of group histocompatibility antigens on the intestinal epithelium surface [11]. A high proportion of NV AG in the structure of nosocomial acute intestinal infections is 38–56 % [12].

Winter seasonality of norovirus AG has long been recognized. The cyclic seasonal course of norovirus infection is typical for the countries of the Northern hemisphere, where there is a distinct change of seasons [13].

In recent years two different *in vitro* culture systems for human NV have been obtained. Some of the lines of B-cells (BJAB, Raji, Namalwa) were supported by infection by strain of GII.4 Sydney human NV [14]. A recent breakthrough is associated with the use of enteroid cultures derived from duodenum, jejunum or ileum stem cells that have been found to be *in vitro* susceptible to human NVI and have demonstrated cytopathic effects of NV [15].

Recent studies have led to the recognition that infection caused by intestinal viruses, including NV, depends on the commensal microbiota [14]. The proviral or antiviral functions of the microbiota are direct and indirect. In the case of NV, one example of a direct effect is GII.4 amplification norovirus infection of B-lymphocytes commensally bacteria SENG-6, *Enterobacter cloacae* strain [14].

Unlike the proviral effects of microbiota at least one bacterial genus, *Lactobacillus*, can play a protective role against NVI. S. Nagata et al. [16] showed that in patients with NV AG a higher amount of *Lactobacillus* in the intestine due to the administration of milk fermented with probiotic correlated with a faster recovery [16].

During the first verified outbreak of NV AG in schoolchildren in 1968 the disease manifested itself in the majority of vomiting (92 %), 58 % — abdominal pain, 52 % — weakness, 38 % — diarrhea, 34 % — fever. The disease lasted from 1 to 24 hours with a full recovery in all cases. The occur-

кишечнике вследствие приема ферментированного пробиотиком молока коррелировало с более быстрым выздоровлением [16].

Во время первой верифицированной вспышки норовирусного ОГЭ у школьников в 1968 г. заболевание проявлялось у большинства рвотой (92 %), у 58 % — болями в животе, у 52 % — слабостью, у 38 % — диареей, у 34 % — лихорадкой. Болезнь длилась от 1 до 24 ч, с полным выздоровлением во всех случаях. Возникновение вторичных случаев ОГЭ (у 32 %) при семейных контактах позволило оценить длительность периода инкубации — до 48 ч [17]. Наблюдения последующих лет показали, что для НВ ОГЭ характерны умеренно выраженный интоксикационный синдром, лихорадка различной выраженности, чаще непродолжительная. Наиболее частыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта являются боли в животе и многократная рвота, у большинства больных продолжительностью 1–2 дня. Почти у половины больных диарейный синдром отсутствует или выражен минимально, длительностью от 1 до 4 дней. Стул водянистый, желтого или зеленого цвета без патологических примесей, в количестве от 4 до 8 раз в день. У 1/3 пациентов в кале обнаруживают примеси слизи и прожилки крови [18]. Отмечаются умеренные, ноющие, реже схваткообразные боли в эпигастрии и мезогастррии.

Данные о проявлениях НВ ОГЭ у взрослых немногочисленны. В исследовании Е.И. Красновой и соавт. [19] норовирусного ОГЭ у госпитализированных взрослых без признаков иммуносупрессии было установлено, что он в целом имел характерные для вирусных ОГЭ черты и в большинстве случаев протекал в среднетяжелой форме (98.4 %). Наряду с этим, при НВ ОГЭ у взрослых выявлены большая частота умеренной лихорадки, по сравнению с ротавирусным и астровирусным ОГЭ, большая частота рвоты, чем при астровирусной инфекции, и большая встречаемость болей в эпигастрии по сравнению с РВИ. Также при НВ ОГЭ чаще регистрировался относительный лимфоцитоз по сравнению с другими вирусными ОГЭ.

В настоящее время доказано существование хронической НВИ длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Так, у ВИЧ-инфицированных она характеризуется тяжелой энтеропатией, приводящей к атрофии ворсинчатого эпителия кишечника и мальабсорбции [7]. У пациентов с первичным иммунодефицитом установлена предрасположенность к хронической НВИ, выражающая

существование вторичных случаев ОГЭ (in 32 %) в family contacts made it possible to estimate the duration of the incubation period — up to 48 hours [17]. Observations of subsequent years have shown that NV AG is characterized by moderately pronounced intoxication syndrome, fever of various severity, often short-lived. The most common symptoms of damage to the gastrointestinal tract are abdominal pain and repeated vomiting, in most patients lasting 1–2 days. Almost in half of patients diarrheal syndrome is absent or minimal, lasting from 1 to 4 days. Watery stool yellow or green color without pathological impurities is in an amount of 4 to 8 times a day. In 1/3 of patients feces find with admixtures of mucus and blood streaks [18]. Observed moderate, aching, less cramping pain is in the epigastrium and mesogastric.

Data on manifestations of NV AG in adults are few. In the study of E.I. Krasnova et al. [19] norovirus AG in hospitalized adults without signs of immunosuppression was found to have generally characteristic features of viral AG and in most cases to be of moderate severity (98.4 %). Along with this, in NV AG in adults a higher frequency of moderate fever was detected, compared with rotavirus and astrovirus AG, a higher frequency of vomiting than in astrovirus infection and a higher incidence of pain in epigastrium compared with RVI. Also, in NV AG relative lymphocytosis was more often recorded compared to other viral AG.

Currently, the existence of chronic NVI lasting from several months to several years has been proven, especially in patients with immunosuppression. Thus, in HIV-infected it is characterized by severe enteropathy, leading to atrophy of the villous epithelium of the intestine and malabsorption [7]. In patients with primary immunodeficiency a predisposition to chronic NVI was established, which is expressed in continued diarrhea, weight loss and the need for parenteral nutrition [20].

The absence of a specific clinical picture of NV AG determines the need for laboratory verification of the diagnosis. The most widely used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect antigens of NV of genogroups GI and GII, the sensitivity of which is estimated as 60–90 %, with a specificity close to 100 % [21].

In the last decade, the reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) method has been used to detect NV RNA. With a known high sensitivity and specificity of the method, it should be taken into account that the detection of NV in

яся в продолжающейся диарее, потере веса и потребности в парентеральном питании [20].

Отсутствие специфической клинической картины НВ ОГЭ определяет необходимость лабораторной верификации диагноза. Наиболее широко используется иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антигенов НВ геногрупп GI и GII, чувствительность которого оценивается как 60–90 %, при специфичности, близкой к 100 % [21].

В последнее десятилетие для обнаружения РНК НВ получил распространение метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ). При известной высокой чувствительности и специфичности метода необходимо учитывать, что обнаружение НВ в фекалиях методом ПЦР-ОТ может быть ограничено такими факторами, как низкие концентрации вируса, неправильное хранение образцов, неэффективность вирусной экстракции РНК, а также наличие фекальных ингибиторов обратной транскриптазы [22].

Ротавирусный ОГЭ. Частота выявления ротавируса (РВ) среди госпитализированных по поводу ОГЭ значительно колеблется — от 6 до 83 % [23]. Различия в частоте выявления РВИ могут определяться многими факторами: особенностями забора проб и режимом их хранения, чувствительностью лабораторных методов, возрастом обследуемых, интенсивностью эпидемического процесса (спорадическая заболеваемость, очаг, вспышка), временем года, географической зоной и т. д. [24].

Возбудитель относится к роду *Rotavirus* семейства *Reoviridae*. Геном РВ представлен двухнитчатой РНК. Выделяют 7 серогрупп РВ (А, В, С, D, E, F, G), объединяющих большое число серотипов. Групповые и подгрупповые свойства РВ определяются основным компонентом внутреннего капсида — VP6. Белки наружного капсида VP4 и VP7 обуславливают процесс проникновения вируса в клетку, а также клеточный тропизм и вирулентность РВ. Самой многочисленной является серогруппа А, к ней относится большинство РВ человека [25]. Двойная система классификации РВ группы А основана на структурных белках VP7 (G-генотип) и VP4 (P-генотип) внешнего капсида, которые в организме человека вызывают выработку вируснейтрализующих антител и определяют индуцирование противовирусного иммунитета [25]. Различают 27 G- и 35 P-генотипов РВ группы А.

Главным источником ротавирусной инфекции (РВИ) является больной ОГЭ, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц. Вирус обнаруживается в фекалиях за 48 ч

feces by RT-PCR may be limited by factors such as low virus concentrations, improper storage of samples, inefficiency of viral extraction of RNA, and the presence of fecal reverse transcriptase inhibitors [22].

Rotavirus AG. The detection rate of rotavirus (RV) among hospitalized patients with AG varies significantly — from 6 to 83 % [23]. Differences in the frequency of detection of RVI can be determined by many factors: the peculiarities of sampling and the mode of their storage, the sensitivity of laboratory methods, the age of the subjects, the intensity of the epidemic process (sporadic disease, focus, outbreak), the time of year, geographical area, etc. [24].

The pathogen belongs to the *Rotavirus* genus of the family *Reoviridae*. The RV genome is represented by a two-bit RNA. There are 7 serogroups RV (A, B, C, D, E, F, G), combining a large number of serotypes. The group and subgroup properties of RV are determined by the main component of the internal capsid — VP6. Proteins of the external capsid VP4 and VP7 cause the process of virus penetration into the cell, as well as cell tropism and virulence of the RV. The most numerous is serogroup A, it includes the majority of human RV [25]. The dual classification system of RV group A is based on the structural proteins VP7 (G-genotype) and VP4 (P-genotype) of the external capsid, which in the human body cause the production of viral neutralizing antibodies and determine the induction of antiviral immunity [25]. There are 27 G- and 35 P-genotypes of rotavirus group A.

The main source of RVI is a patient with AG, which sheds a significant amount of virus particles with feces. The virus is detected in the feces 48 hours before the first clinical symptoms, the maximum of its shedding falls on the first 3–6 days of the disease. Most children (70 %) excretion of RV lasts from 4th to 20th day from the beginning of the clinical manifestations of the disease, however, there were cases of shedding of the virus (on the background of immunodeficiency) more than 30 days, as well as the detection of RV in children on the background of prolonged mild diarrhea for 66–450 days [26].

The shed virus has a high resistance to environmental factors. The transmission of RVI is carried out by water, contact-household and food routes and the presence of an airborne transmission pathway cannot be excluded. Often, the pathway through water is the leading route of RV transmission. The possibility of infection by ingestion of infected rota-

до первых клинических симптомов, максимум его выделения приходится на первые 3–6 дней болезни. У большинства детей (70 %) экскреция РВ продолжается от 4-го до 20-го дня от начала клинических проявлений заболевания, однако описаны случаи выделения вируса (на фоне иммунодефицита) свыше 30 дней, а также случаи обнаружения РВ у детей на фоне длительной слабовыраженной диареи в течение 66–450 дней [26].

Выделяемый вирус обладает высокой устойчивостью к факторам внешней среды. Передача РВИ осуществляется водным, контактно-бытовым и пищевым путями, нельзя исключить и наличие воздушно-капельного пути передачи. Нередко в качестве ведущего пути передачи РВ называют водный. Допускается возможность инфицирования путем проглатывания инфицированной РВ пыли [26]. Обсуждается возможность вертикальной передачи ротавирусов от матери к ребенку. РВ обнаружены в околоплодных водах (13.3 %), антитела к РВ выявлены в 70 % проб пуповинной крови.

В странах с низкими доходами населения средний возраст первичного заболевания РВИ колеблется от 6 до 9 мес (80 % случаев наблюдается среди детей младше 1 года), тогда как в странах с высокими доходами первый эпизод инфекции может проявляться в возрасте 2–5 лет [24]. До настоящего времени большинство авторов связывают РВИ с детским возрастом. Вследствие этого в мире взрослые практически не обследуются на наличие РВ при ОГЭ. Это приводит к большому количеству случаев ОГЭ неустановленной этиологии.

Особенностью эпидемического процесса ротавирусного ОГЭ является выраженная сезонность. В странах с умеренным климатом он регистрируется чаще в холодное время года, а в странах с жарким климатом — в период дождей [27].

Инфицирование РВ стимулирует гуморальное звено иммунного ответа, в результате чего вырабатываются нейтрализующие антитела против VP7 и VP4, главным образом иммуноглобулины классов G и A (IgG и IgA). Наряду с гомотипическими антителами (т. е. нацеленными против вируса того типа, который вызвал инфекцию), при первичной РВИ обнаруживают и гетеротипические, способные нейтрализовать другие варианты РВ [28]. Перекрестно-реагирующие антитела являются одним из факторов, объясняющих снижение частоты и тяжести инфекции после повторных заражений. Важнейшим защитным механизмом от РВИ является выработка мукозальных антител IgA в кишечнике. Эффективная защита обеспечивается активным иммунным ответом на РВ.

virus dust is allowed [26]. The possibility of vertical transmission of RV from mother to child is discussed. RV was detected in amniotic fluid (13.3 %), antibodies to RV were detected in 70 % of umbilical cord blood samples.

In low-income countries the average age of primary RVI ranges from 6 to 9 months (80 % of cases are among children under 1 year of age), while in high-income countries the first episode of infection may occur between the ages of 2 and 5 years [24]. To date most authors associate RVI with childhood. As a result, adults in the world are practically not examined for the presence of RV in AG. This leads to a large number of cases of AG of unknown etiology.

The peculiarity of the epidemic process of rotavirus AG is a pronounced seasonality. In countries with a temperate climate it is recorded more often in the cold season and in countries with a hot climate — in the rainy season [27].

Infection with RV stimulates the humoral link of the immune response resulting in the production of neutralizing antibodies against VP7 and VP4, mainly immunoglobulins of classes G and A (IgG and IgA). Along with homotypic antibodies (i.e. targeted against the virus of the type that caused the infection) heterotypic antibodies capable of neutralizing other variants of rotavirus are found in primary RVI [28]. Cross-reacting antibodies are one of the factors that explain the reduction in the frequency and severity of infection after reinfection. The most important protective mechanism against RVI is the production of mucosal IgA antibodies in the intestine. Effective protection is provided by an active immune response to RV. Passive immunity due to maternal antibodies provides only weak resistance to RV in the first months of life [29].

RV is susceptible to people of all ages, especially children from 6 months to 2 years and the elderly. During rotavirus AG there is an incubation period — from 1 to 5 days (more than 80 % of patients — from 12 to 24 hours), an acute period — from 3 to 7 days and a period of convalescence — 4–5 days [23]. RV AG is characterized by relative constancy of clinical manifestations in all age categories of patients. The leading symptoms are manifestations of intoxication, fever, vomiting and diarrhea accompanied by abdominal pain [30]. Intestinal dysfunction in both children and adults occurs as enteritis or gastroenteritis and is characterized by a watery stools of yellow or yellow-green color

Пассивный иммунитет за счет материнских антител дает лишь слабую устойчивость к РВ в первые месяцы жизни [29].

К РВ восприимчивы люди всех возрастов, особенно дети от 6 мес до 2 лет и пожилые лица. В течении ротавирусного ОГЭ выделяют инкубационный период — от 1 до 5 сут (более чем 80 % больных — от 12 до 24 ч), острый период — от 3 до 7 сут и период реконвалесценции — 4–5 сут [23]. РВ ОГЭ характеризуется относительным постоянством клинических проявлений во всех возрастных категориях больных. Ведущими симптомами являются проявления интоксикации, повышение температуры тела, рвота и диарея, сопровождающиеся болями в животе [30]. Кишечная дисфункция как у детей, так и у взрослых протекает по типу энтерита или гастроэнтерита и характеризуется водянистым стулом желтой или желто-зеленой окраски, со зловонным запахом, без патологических примесей или обильным кашицеобразным [31]. По данным Е.И. Красновой и соавт. [19], у госпитализированных взрослых с РВ ОГЭ регистрировалась преимущественно средне-тяжелая форма болезни (98.4 %).

У 70–80 % РВИ протекает как моноинфекция, а у 20–30 % — как микст-инфекция в сочетании с клебсиеллезной, шигеллезной, сальмонеллезной, стафилококковой, эшерихиозной и др. Наиболее часто отмечается сочетание выделения РВ с представителями условно-патогенной флоры, которые составляют до 45 % от всех комбинаций РВ с другими патогенами [32].

Вакцинация является ведущим способом профилактики РВИ, она не исключает повторных заболеваний, но приводит к легкому или бессимптомному течению болезни [33]. В настоящее время в мире зарегистрировано 2 вакцины — моновалентная Rotarix (GSK Bio) и пентавалентная RotaТек (Merck), которая с 2012 г. используется и в России. На январь 2014 г. 53 страны включили вакцинацию против РВИ в национальные календари прививок. В России вакцинация против РВИ впервые внедрена согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №125н от 21 марта 2014 г. по эпидемическим показаниям. Однако на сегодняшний день не определены критерии неблагополучия территорий в отношении РВИ. Независимо от того, какая вакцина используется, вакцинация против РВИ считается экономически эффективной.

Астровирусный ОГЭ. Доля астровирусов (АВ) в этиологической структуре острых кишечных инфекций в РФ колеблется от 1.3–2.2 % [19].

with a fetid smell without pathological impurities or abundant mushy [31]. According to E.I. Krasnova et al. [19] in hospitalized adults with RV AG mainly moderate form of the disease was registered (98.4 %).

In 70–80 % of patients RVI proceeds as monoinfection and in 20–30 % — as a mixed infection in combination with klebsiellosis, shigellosis, salmonellosis, staphylococcal, Escherichia, etc. Most common is combination of shedding of RV with representatives of opportunistic pathogenic flora, which make up to 45 % of all combinations of RV with other pathogens [32].

Vaccination is the leading method of prevention of RVI, it does not exclude repeated diseases, but leads to mild or asymptomatic course of the disease [33]. Currently, there are 2 vaccines registered in the world — monovalent Rotarix (GSK Bio) and pentavalent RotaTek (Merck), which has been used in Russia since 2012. As of January 2014, 53 countries have included RV vaccination in their national vaccination calendars. In Russia vaccination against rotavirus infection was introduced for the first time according to the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 125n of March 21, 2014 for epidemic indications. However, to date the criteria for the problem of territories with respect to RVI have not been defined. Regardless of which vaccine is used, RV vaccination is considered cost-effective.

Astrovirus AG. The share of astroviruses (AstV) in the etiological structure of acute intestinal infections in Russia ranges from 1.3–2.2 % [19].

Human astroviruses, RNA-containing small viruses, are classical representatives of the *Mamastrovirus* genus, *Astroviridae* family, causing diarrhea in children of the first years of life [34]. Until 2008 *Mamastrovirus* was considered the only possible causative agent of human astrovirus infection (AstVI). However, in 2008 2 new groups of AstV (VA/MO and MLB) not belonging to classical human AstV (non-HAstV) were isolated from patients with AG [35]. AstV is highly stable in the environment [36].

The higher prevalence of AstV AG is noted in developing countries, such as Chile (up to 20 %), Mexico (26 %), as well as in Asia and Africa, where outbreaks of this disease are increasingly recorded [37]. In 2013 Calcutta (India) was a new recombinant strain AstV IDH1300, which combines genes from multiple types of AstV. In developed countries, due to the introduction of mass vaccination against

Астровирусы человека, РНК-содержащие мелкие вирионы, являются классическими представителями рода *Mamastrovirus*, семейства *Astroviridae*, вызывающие диарею у детей первых лет жизни [34]. До 2008 г. *Mamastrovirus* считались единственными возможными возбудителями астровирусной инфекции (АВИ) у человека. Однако в 2008 г. от пациентов с ОГЭ были изолированы 2 новые группы АВ (VA/НМО и MLB), не относящихся к классическим человеческим АВ (non-HAstV) [35]. АВ высоко устойчивы в окружающей среде [36].

Более высокая распространенность АВ ОГЭ отмечена в развивающихся странах, таких как Чили (до 20 %), Мексика (26 %), а также в странах Азии и Африки, где все чаще регистрируются вспышки данного заболевания [37]. В 2013 г. в Калькутте (Индия) зарегистрирован новый рекомбинантный штамм АВ IDH1300, который сочетал в себе гены сразу нескольких типов АВ. В развитых странах в связи с введением массовой вакцинации от РВИ этиологическая роль АВ во вспышках ОГЭ возросла до 20 % [38].

Резервуар и источник астровирусов — человек (больной или носитель). Фекально-оральный механизм передачи АВИ реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями. Особенно часто вспышки этого заболевания отмечаются в детских садах, школах, больницах и домах престарелых. Заболеваемость АВИ регистрируется в течение всего года вне зависимости от сезона, носит преимущественно вспышечный характер, но отмечаются и спорадические случаи [39].

АВ обладают низкой патогенностью, клинические признаки заболевания регистрируются у незначительного числа лиц, тогда как продукция антител в ответ на инфицирование выявляется достаточно часто. Для АВ ОГЭ характерен короткий инкубационный период (1–2 дня) и быстрое обратное развитие симптомов заболевания (2–3 дня). Клинически картина астровирусного ОГЭ напоминает ротавирусный, хотя протекает более легко с превалированием водянистой диареи. Заболевание характеризуется умеренно выраженной интоксикацией, подъемом температуры до 37.5–38.5 °С, сохраняющимся от нескольких часов до 2–3 дней. Диспепсические проявления в виде рвоты и диареи выражены умеренно и сохраняются 1–3 дня. В ряде случаев у больных одновременно с признаками ОГЭ могут выявляться изменения со стороны респираторного тракта. По течению заболевания выделяют острую (до 1 мес), затяжную (до 3 мес) и хроническую (более 3 мес) АВ кишечную инфекцию [39].

RVI, the etiological role of AstV in outbreaks of AG increased to 20 % [38].

The reservoir and the source of astroviruses — the person (patient or carrier). The fecal-oral mechanism of transmission of AstVI AG is realized by water, food and contact-household routes. Outbreaks are particularly frequent in kindergartens, schools, hospitals and nursing homes. The incidence of AstVI AG is recorded throughout the year, regardless of the season, is mainly of an outbreak nature, but there are also sporadic cases [39].

AstV have low pathogenicity, clinical signs of the disease are registered in a small number of persons, while the production of antibodies in response to infection is detected quite often. AstV AG is characterized by a short incubation period (1–2 days) and rapid reverse development of symptoms (2–3 days). Clinically, the pattern of astrovirus AG resembles rotavirus, although proceeds more easily with the prevalence of watery diarrhea. The disease is characterized by moderate intoxication, temperature rise to 37.5–38.5°C, persisting from several hours to 2–3 days. Dyspeptic manifestations in the form of vomiting and diarrhea are moderate and persist for 1–3 days. In some cases patients simultaneously with signs of AG may be detected changes in the respiratory tract. According to the course of the disease there are acute (up to 1 month), prolonged (up to 3 months) and chronic (more than 3 months) intestinal AstV infection [39].

In the treatment of AG of viral etiology the main focus is the relief of dehydration and electrolyte disorders. According to the indications, antiemetic agents and inhibitors of intestinal motility are used. According to the recommendations of the The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Society for Pediatric Infectious Diseases for the management of patients with AG in children effective therapeutic intervention, along with rehydration hypoosmotic solutions, include the prescription of specific probiotics such as *Lactobacillus GG* or *Saccharomyces boulardii*, diosmectite and racecadotril [40].

Virus-specific monoclonal antibodies are considered as therapeutic potential for the treatment of NV AG. Currently, protease inhibitors of the virus are also under development [41].

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

В лечении ОГЭ вирусной этиологии основным направлением является купирование дегидратации и электролитных нарушений. По показаниям используются противорвотные средства и ингибиторы моторики кишечника. Согласно Рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, диетологов и Европейского общества детских инфекционных болезней, для ведения больных ОГЭ у детей эффективные терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами,

включают назначение специфических пробиотиков, таких как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii*, диосмектита и рацекадотрила [40].

В качестве терапевтического потенциала для лечения НВ ОГЭ рассматриваются вирусспецифические моноклональные антитела. В настоящее время также находятся в разработке ингибиторы протеаз вируса [41].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Walker C.L., Rudan I., Liu L. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea // *Lancet*. 2013. Vol. 381. P. 1405–1416.
2. Manges M.J., Bouwknegt M., Friesema I.H. et al. Cost-of-illness and disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2011 // *Int. J. Food Microbiol.* 2011. Vol. 196. P. 84–93.
3. Franck K.T., Fonager J., Ersbøll A.K. et al. Norovirus epidemiology in community and health care settings and association with patient age, Denmark // *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20. P. 1123–1131.
4. Oude Munnink B.B., Hoek van der L. Viruses causing gastroenteritis: the known, the new and those beyond // *Viruses*. 2016. Vol. 8 (2). pii: E. 42.
5. Ahmed S.M., Lopman B.A., Levy K.A. Systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (10). e75922.
6. Eden J.S., Hewitt J., Lim K.L. et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012 // *Virology*. 2014. Vol. 450–451. P. 106–113.
7. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency // *Clin. Exp. Immunol.* 2017. Vol. 188 (3). P. 363–370.
8. Booth C.M., Frost G. Potential distribution of viable Norovirus post simulated vomiting // *J. Hosp. Infect.* 2019 Feb 21. pii: S0195-6701(19)30093-3. doi: 10.1016/j.jhin.2019.02.010 [Epub ahead of print].
9. Kauppinen A., Miettinen I.T. Persistence of norovirus GII genome in drinking water and wastewater at different temperatures // *Pathogens*. 2017. Vol. 6 (4). pii: e48.
10. Michel A., FitzGerald R., Whyte D. et al. Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland // *Eurosurveillance*. 2007. Vol. 12 (7). e11-2.
11. Nordgren J., Svensson L. Genetic susceptibility to human norovirus infection: an update // *Viruses*. 2019 Mar 6. Vol. 11 (3). pii: E226. doi: 10.3390/v11030226.
12. Lopman B., Vennema H., Kohli E. et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant // *Lancet*. 2004. Vol. 363 (9410). P. 682–688.
13. Kraut R.Y., Snedeker K.G., Babenko O. et al. Influence of school year on seasonality of norovirus outbreaks in developed countries // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2017. doi: 10.1155/2017/9258140.

REFERENCES

1. Walker C.L., Rudan I., Liu L. et al. (2013). Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet*, 381, 1405–1416.
2. Manges M.J., Bouwknegt M., Friesema I.H. et al. (2011). Cost-of-illness and disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2011. *Int. J. Food Microbiol.*, 196, 84–93.
3. Franck K.T., Fonager J., Ersbøll A.K. et al. (2014). Norovirus epidemiology in community and health care settings and association with patient age, Denmark. *Emerg. Infect. Dis.*, 20, 1123–1131.
4. Oude Munnink B.B., Hoek van der L. (2016). Viruses causing gastroenteritis: the known, the new and those beyond. *Viruses*, 8, 2, 42.
5. Ahmed S.M., Lopman B.A., Levy K.A. (2013). Systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus. *PLoS One*, 8, 10, 75922.
6. Eden J.S., Hewitt J., Lim K.L. et al. (2014). The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology*, 450–451, 106–113.
7. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. (2017). Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 188, 3, 363–370.
8. Booth C.M., Frost G. (2019 Feb 21). Potential distribution of viable Norovirus post simulated vomiting. *J. Hosp. Infect.*, 0195-6701(19)30093-3. doi: 10.1016/j.jhin.2019.02.010 [Epub ahead of print].
9. Kauppinen A., Miettinen I.T. (2017). Persistence of norovirus GII genome in drinking water and wastewater at different temperatures. *Pathogens*, 6, 4, 48.
10. Michel A., FitzGerald R., Whyte D. et al. (2007). Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland. *Eurosurveillance*, 12, 7, 11-2.
11. Nordgren J., Svensson L. (2019 Mar 6). Genetic susceptibility to human norovirus infection: an update. *Viruses*, 11, 3, 226. doi: 10.3390/v11030226.
12. Lopman B., Vennema H., Kohli E. et al. (2004). Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*, 363, 9410, 682–688.
13. Kraut R.Y., Snedeker K.G., Babenko O. et al. (2017). Influence of school year on seasonality of norovirus outbreaks in developed countries. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* doi: 10.1155/2017/9258140.

14. Jones M.K., Watanabe M., Zhu S. et al. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells // *Science*. 2014. Vol. 346 (6210). P. 755–759.
15. Ettayebi K., Crawford S.E., Murakami K. et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids // *Science*. 2016. Vol. 353 (6306). P. 1387–1393.
16. Nagata S., Asahara T., Ohta T. et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 106 (4). P. 549–556.
17. Adler J.L., Zickl R. Winter vomiting disease // *J. Infect. Dis.* 1969 Jun. Vol. 119 (6). P. 668–673.
18. Dolin R., Treanor J.J., Madore H.P. Novel agents of viral enteritis in humans // *J. Infect. Dis.* 1987. Vol. 155. P. 365–376.
19. Краснова Е.И., Капустин Д.В., Хохлова Н.И. и др. Острый норовирусный гастроэнтерит у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 145 (9). С. 25–29.
20. Brown L.K., Clark I., Brown J.R., Breyer J., Lowe P.H. Norovirus infection in primary immune deficiency // *Rev. Med. Virol.* 2017 Mar 8. doi: 10.1002/rmv.1926. [Epub ahead of print].
21. Dimitriadis A., Marshall J.A. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005. Vol. 24. P. 615–618.
22. Beal S.G., Tremblay E.E., Toffel S. et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs // *J. Clin. Microbiol.* 2017 Dec 26. Vol. 56 (1). pii: e01457-17. doi: 10.1128/JCM.01457-17.
23. Безроднова С.М. Клинико-эпидемиологические черты ротавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае // *Совр. педиатрия*. 2013. № 1. С. 134–135.
24. Sanderson C., Clark A., Taylor D., Bolanos B. Global Review of rotavirus morbidity and mortality data by age and region. 2011. URL: http://cdrwww.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Sanderson_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf.
25. Estes M.K., Kapikian A.Z. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Vol. 1. P. 1917–1974.
26. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция: монография. СПб.: Лань, 2000. 268 с.
27. Pitzer V.E., Viboud C., Ben A. et al. Influence of birth rates and transmission rates on the global seasonality of rotavirus incidence // *R. Soc. Interface*. 2011. No. 8. P. 1584–1593. doi: 10.1098/rsif.2011.0062.
28. Jaimes M.C., Rojas O.L., Kunkel E.J. et al. Maturation and trafficking markers on rotavirus-specific B cells during acute infection and convalescence in children // *J. Virol.* 2004 Oct. Vol. 78 (20). P. 10967–10976.
29. Greenberg H.B., Estes M.K. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination // *Gastroenterology*. 2009 May. Vol. 136 (6). P. 1939–1951. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.076.
30. Денисюк Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей: моно и сочетанные формы, особенности клиники и течения // *Журнал инфектологии*. 2012. № 4. С. 20–24.
14. Jones M.K., Watanabe M., Zhu S. et al. (2014). Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science*, 346, 6210, 755–759.
15. Ettayebi K., Crawford S.E., Murakami K. et al. (2016). Replication of human NV in stem cell-derived human enteroids. *Science*, 353, 6306, 1387–1393.
16. Nagata S., Asahara T., Ohta T. et al. (2011). Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br. J. Nutr.*, 106, 4, 549–556.
17. Adler J.L., Zickl R. (1969 Jun). Winter vomiting disease. *J. Infect. Dis.*, 119, 6, 668–673.
18. Dolin R., Treanor J.J., Madore H.P. (1987). Novel agents of viral enteritis in humans. *J. Infect. Dis.*, 155, 365–376.
19. Krasnova E.I., Kapustin D.V., Khokhlova N.I. et al. (2017). Acute norovirus gastroenteritis in adults. *Experiment. and Clin. Gastroenterology*, 145, 9, 25–29.
20. Brown L.K., Clark I., Brown J.R., Breyer J., Lowe P.H. (2017 Mar 8). Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev. Med. Virol.* doi: 10.1002/rmv.1926. [Epub ahead of print].
21. Dimitriadis A., Marshall J.A. (2005). Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 24, 615–618.
22. Beal S.G., Tremblay E.E., Toffel S. et al. (2017 Dec 26). A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. *J. Clin. Microbiol.*, 56, 1, 01457-17. doi: 10.1128/JCM.01457-17.
23. Bezrodnova S.M. (2013). Clinical and epidemiological features of rotavirus infection in children in Stavropol Region. *Modern Pediatrics*, 1, 134–135. In Russ.
24. Sanderson C., Clark A., Taylor D., Bolanos B. (2011). Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and region. URL: http://cdrwww.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Sanderson_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf.
25. Estes M.K., Kapikian A.Z. (2007). *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1, pp. 1917–1974.
26. Vasilyev B.Ya., Vasilyeva R.I., Lobzin Yu.V. (2000). *Acute Intestinal Diseases. Rotaviruses and Rotavirus Infection: Monograph*. St. Petersburg. In Russ.
27. Pitzer V.E., Viboud C., Ben A. et al. (2011). Influence of birth rates and transmission rates on the global seasonality of rotavirus incidence. *R. Soc. Interface*, 8, 1584–1593. doi: 10.1098/rsif.2011.0062.
28. Jaimes M.C., Rojas O.L., Kunkel E.J. et al. (2004 Oct). Maturation and trafficking markers on rotavirus-specific B cells during acute infection and convalescence in children. *J. Virol.*, 78, 20, 10967–10976.
29. Greenberg H.B., Estes M.K. (2009 May). Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*, 136, 6, 1939–1951. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.076.
30. Denisyuk N.B. (2012). Rotavirus infection in children: mono and combined forms, clinical features and course. *Journal of Infectology*, 4, 20–24. In Russ.

31. Семена А.В. Особенности клиники и диагностики ротавирусной инфекции у взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 25 с.
32. Бобровицкая А.И., Голубова Т.Ф., Беломеря Т.А. и др. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на современном этапе // Актуальная инфектология. 2013. № 1. С. 61–64
33. Gunawan E., Utsumi T., Wahyuni R. et al. Post-vaccinated asymptomatic rotavirus infections: A community profile study of children in Surabaya, Indonesia // J. Infect. Public Health. 2019. pii: S1876-0341(19)30086-3.
34. Méndez E., Aguirre-Crespo G., Zavala G. et al. Association of the astrovirus structural protein VP90 with membranes plays a role in virus morphogenesis // J. Virol. 2007 Oct. Vol. 81 (19). P. 10649–10658.
35. Finkbeiner S.R., Li Y., Ruone S. et al. Identification of a novel astrovirus (astrovirus VA1) associated with an outbreak of acute gastroenteritis // J. Virol. 2009 Oct. Vol. 83 (20). P. 10836–10839. doi: 10.1128/JVI.00998-09.
36. Xavier Mda P., Carvalho Costa F.A., Rocha M.S. et al. Surveillance of human astrovirus infection in Brazil: the first Report of MLB1 Astrovirus // PLoS One. 2015 Aug 14. Vol. 10 (8). e0135687. doi: 10.1371/journal.pone.0135687.
37. Nadan S., Taylor M.B., Groome M.J. et al. Epidemiology of human astroviruses among children younger than 5 years: Prospective hospital-based sentinel surveillance in South Africa, 2009–2014 // J. Med. Virol. 2019 Feb. Vol. 91 (2). P. 225–234. doi: 10.1002/jmv.25308.
38. Bergallo M., Galliano I., Daprà V. et al. Molecular detection of human astrovirus in children with gastroenteritis, Northern Italy // Pediatr. Infect. Dis. J. 2018 Aug. Vol. 37 (8). P. 738–742. doi: 10.1097/INF.0000000000001899.
39. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным астровирусным гастроэнтеритом. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/2766f042-46cc-4cc9-9276-91e035addabe.pdf>.
40. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59 (1). P. 132–152.
41. Chang K.O., Kim Y., Lovell S. et al. Antiviral drug discovery: norovirus proteases and development of inhibitors // Viruses. 2019 Feb 25. Vol. 11 (2). pii: E197. doi: 10.3390/v11020197.
31. Semena A.V. (1999). *Peculiarities of clinics and diagnosis of rotavirus infection in adults*: Abstr. of theses ... Cand. Sci. (Med.). St. Petersburg, 25 p. In Russ.
32. Bobrovitskaya A.I., Golubova T.F., Belomerya T.A. et al. (2013). Some clinical and epidemiological aspects of rotavirus infection at the present stage. *Actual Infectology*, 1, 61–64.
33. Gunawan E., Utsumi T., Wahyuni R. et al. (2019). Post-vaccinated asymptomatic rotavirus infections: A community profile study of children in Surabaya, Indonesia. *J. Infect. Public Health*, 1876-0341(19)30086-3.
34. Méndez E., Aguirre-Crespo G., Zavala G. et al. (2007 Oct). Association of the astrovirus structural protein VP90 with membranes plays a role in virus morphogenesis. *J. Virol.*, 81, 19, 10649–10658.
35. Finkbeiner S.R., Li Y., Ruone S. et al. (2009 Oct). Identification of a novel astrovirus (astrovirus VA1) associated with an outbreak of AG. *J. Virol.*, 83, 20, 10836–10839. doi: 10.1128/JVI.00998-09.
36. Xavier Mda P., Carvalho Costa F.A., Rocha M.S. et al. (2015 Aug 14). Surveillance of human astrovirus infection in Brazil: the first Report of MLB1 Astrovirus. *PLoS One*, 10, 8, 0135687. doi: 10.1371/journal.pone.0135687.
37. Nadan S., Taylor M.B., Groome M.J. et al. (2019 Feb). Epidemiology of human astroviruses among children younger than 5 years: Prospective hospital-based sentinel surveillance in South Africa, 2009–2014. *J. Med. Virol.*, 91, 2, 225–234. doi: 10.1002/jmv.25308.
38. Bergallo M., Galliano I., Daprà V. et al. (2018 Aug). Molecular detection of human astrovirus in children with gastroenteritis, Northern Italy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 37, 8, 738–742. doi: 10.1097/INF.0000000000001899.
39. Clinical recommendations (treatment protocols) of rendering of medical aid to children suffering from astrovirus gastroenteritis (2015). URL: <http://niidi.ru/dotAsset/2766f042-46cc-4cc9-9276-91e035addabe.pdf>.
40. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. (2014). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of AG in children in Europe: update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 59, 1, 132–152.
41. Chang K.O., Kim Y., Lovell S. et al. (2019 Feb 25). Antiviral drug discovery: norovirus proteases and development of inhibitors. *Viruses*, 11, 2, 197. doi: 10.3390/v11020197.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капустин Дмитрий Вячеславович — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хохлова Наталья Игоревна — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Kapustin Dmitry Vyacheslavovich — Teaching Assistant of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Khokhlova Natalya Igorevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Pomogayeva Albina Petrovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University (Tomsk).

Помогаева Альбина Петровна — д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Куимова Ирина Валентиновна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Панасенко Людмила Михайловна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Извекова Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Евстропов Александр Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лукашова Лариса Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Образец цитирования: Капустин Д.В., Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Помогаева А.П., Куимова И.В., Панасенко Л.М., Извекова И.Я., Евстропов А.Н., Кузнецова В.Г., Лукашова Л.В. Современные аспекты острого гастроэнтерита вирусной этиологии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 106–117.

Kuimova Irina Valentinovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Panasenko Ludmila Mikchailovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutics Children's Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Izvekova Irina Yakovlevna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Evstropov Aleksandr Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Novosibirsk State Medical University.

Kuznetsova Vera Gavriilovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Lukashova Larisa Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases and Epidemiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk).

Citation example: Kapustin D.V., Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Pomogayeva A.P., Kuimova I.V., Panasenko L.M., Izvekova I.Ya., Evstropov A.N., Kuznetsova V.G., Lukashova L.V. (2019). Modern aspects of acute gastroenteritis of viral etiology. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 106–117.

Научная школа члена-корреспондента АМН СССР Ар.А. Дёмина и прогресс терапии в Новосибирском государственном медицинском университете (к 100-летию со дня рождения)

Дёмин Ал.А., Поспелова Т.И., Шпагина Л.А., Тов Н.Л., Дробышева В.П., Сентякова Т.Н., Чапаева Н.Н., Усенко Г.А., Макарова Л.И., Махмудян Д.А., Третьяков С.В., Верещагина Г.Н., Волошина Н.Б.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

The Scientific School of Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences Aristarkh A. Demin and the internal medicine progress at the Novosibirsk State Medical University (on the 100th anniversary of the birth)

Demin Al.A., Pospelova T.I., Shpagina L.A., Tov N.L., Drobysheva V.P., Sentyakova T.N., Chapaeva N.N., Usenko G.A., Makarova L.I., Makhmudyan D.A., Tretyakov S.V., Vereshchagina G.N., Voloshina N.B.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена 100-летию со дня рождения видного отечественного интерниста, создателя оригинальной терапевтической школы в Сибири, члена-корреспондента АМН СССР и основателя терапевтической клиники Новосибирской областной клинической больницы (1955–1977), почетного профессора НГМУ Аристарха Александровича Дёмина (1918–1977). Приводятся краткие биографические данные об ученом, в том числе в годы Великой Отечественной войны. Ар.А. Дёмин возглавлял кафедру госпитальной терапии НГМИ (ныне — НГМУ) в 1953–1977 гг. Он известен исследованиями послевоенного септического эндокардита (СЭ), соавторством многотомного «Руководства по внутренним болезням». Ар.А. Дёмин отстаивал возможность развития СЭ на неизмененных клапанах сердца, а не только на фоне ревматизма, как тогда считалось (Москва, 1962). Ар.А. Дёминым впервые в отечественной литературе описаны множественные врожденные артерио-венозные аневризмы конечностей, распознана полная врожденная блокада сердца при болезни Толочинова — Роже, впервые в Сибири диагностирована и описана системная красная волчанка. Разработанные Ар.А. Дёминым положения учения о СЭ нашли отражение в 60 докторских и кандидатских диссертациях его учеников. Созданная им в НГМУ оригинальная терапевтическая школа в настоящее время успешно решает современные задачи теоретической и практической медицины. Среди учеников и последователей Ар.А. Дёмина — известные ученые, заведующие (в прошлом и в настоящее время) кафедрами НГМУ акад. Л.Д. Сидорова, профессора В.А. Колаев, М.И. Лосева, В.А. Галенок, Ал.А. Дёмин, Т.И. Поспелова, Н.Л. Тов и Л.А. Шпагина.

Ключевые слова: Аристарх Александрович Дёмин, научная школа, НГМУ.

ABSTRACT

The article is devoted to the 100th birth anniversary of a prominent Russian internist, the creator of the original Siberian Scientific School of Internists, Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences and founder of the Internal Medicine Clinic of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital (1955–1977), Honorary Professor of the Novosibirsk State Medical University (NSMU) Aristarkh A. Demin (1918–1977). Brief biographical information on the scientist included the period of the Great Patriotic War (1941–1945). Ar.A. Demin headed the Internal Medicine Department of the

Поступила 27.03.2019
Принята 18.04.2019

*Автор, ответственный за переписку
Дёмин Александр Аристархович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: alexdemin2006@yandex.ru

Received 27.03.2019
Accepted 18.04.2019

*Corresponding author
Demin Aleksandr Aristarkhovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: alexdemin2006@yandex.ru

NSMI (now — NSMU) in 1953–1977. He is known for his studies of post-war septic endocarditis (SE), and co-author of the multivolume “Internal Medicine Guidelines.” Ar.A. Demin advocated the possibility of SE development on unchanged heart valves, and not only on the rheumatic fever background as was thought (Moscow, 1962). For the first time in Russia, Ar.A. Demin described multiple congenital arterio-venous aneurysms of the extremities, recognized a complete congenital heart block in Roger’s disease and for the first time in Siberia, he diagnosed and described systemic lupus erythematosus. The principles of SE treating designed by Ar.A. Demin are reflected in 60 doctoral and candidate dissertations of his followers. The original Internal Medicine Scientific School that he created at NSMU is now successfully solving current problems of theoretical and practical medicine. The scientific students and followers of Ar.A. Demin are now the famous scientists, Heads (in the past and now) of NSMU Departments, Professors — L.D. Sidorova, V.A. Kolayev, M.I. Loseva, V.A. Galenok, A.A. Demin, T.I. Pospelova, N.L. Tov and L.A. Shpagina.

Keywords: Aristarkh A. Demin, Scientific School, Novosibirsk State Medical University.

Понятие «школа» ученого иногда воспринимается как что-то архаичное. Может быть, потому, что жизнь и наука развиваются бурными темпами и ученые просто не успевают создать свои школы? Проф. Ар.А. Дёмин создал школу, которая существует уже в учениках его учеников... Его мысли и идеи современны и сегодня, но сохраняют при этом драгоценное наследие прошлого.

29 сентября 2018 г. исполнилось 100 лет со дня рождения Аристарха Александровича Дёмина (1918–1977), видного отечественного терапевта, создателя оригинальной терапевтической школы в Сибири, члена-корреспондента АМН СССР и основателя терапевтической клиники Новосибирской областной клинической больницы (1955–1977), почетного профессора НГМУ [1].

Ар.А. Дёмин родился в 1918 г. в Саратовской области в семье православного протодиакона Александра Ивановича Дёмина, расстрелянного в 1937 г. и реабилитированного, за отсутствием состава преступления, в 1956 г. Через 80 лет после гибели в Москве в Храме Петра и Павла, Лефортово, появилась новая икона «Покров Пресвятой Богородицы» с новомучеником Александром Ивановичем Дёминым.

В 1941 г. Аристарх Александрович окончил 5-й курс 3-го Московского мединститута и, как и весь курс, в звании зауряд-врача был направлен в действующую армию. Все четыре военных года (1941–1945) Ар.А. Дёмин провел на передовой, вначале старшим врачом стрелкового полка, затем — командиром медсанбата.

Вместе с бойцами капитан Дёмин прошел Украину, Чехословакию, Германию. Участвовал в боях за Москву, Воронеж, Курск, Киев, Житомир, Тернополь, Прагу. Провел немало сложных операций, спасая жизни сотням тяжелораненых. С фронта вернулся с тремя орденами Отечественной войны I (один) и II (два) степеней, орденом Красной Звезды и пятью медалями.

The “School” concept for a scientist is sometimes perceived as somewhat archaic. Maybe because life and science are developing to fast and scientists simply do not have time to create their own Schools? Prof. Ar.A. Demin created a School that already exists in the scientific students of his students... His thoughts and ideas are actual today, but at the same time preserve the precious heritage of the past.

September 29, 2018 marks the 100th anniversary of the birth of Aristarkh Aleksandrovich Demin (1918–1977), a prominent Russian internist, founder of the original Siberian Scientific School of Internists, Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences and founder of the Internal Medicine Clinic of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital (1955–1977), Honorary Professor of Novosibirsk State Medical University (NSMU) [1].

Ar.A. Demin was born in 1918 in the Saratov Region in the family of Orthodox protodeacon Aleksandr Ivanovich Demin, who was shot during the repression in 1937 and rehabilitated for lack of corpus delicti in 1956. 80 years after the death, the new icon “The Protection of the Most Holy Mother of God” with the new martyr Aleksandr Ivanovich Demin appeared in Moscow in the Temple of Peter and Paul, Lefortovo.

In 1941, Aristarkh Aleksandrovich graduated from the 5th course of the 3rd Moscow Medical Institute and with the rank of military doctor, was sent to the army in the field like all the students of his course. All four military years (1941–1945) Ar.A. Demin spent on the forefront, first as a senior surgeon in a rifle regiment, then as commander of the medical battalion.

Together with the soldiers, Captain Demin passed the Ukraine, Czechoslovakia, and Germany. He participated in the battles for Moscow, Voronezh, Kursk, Kiev, Zhytomyr, Ternopil and Prague. He performed many complex surgeries, saving the lives



Проф. Аристарх Александрович Дёмин (1918–1977) — известный российский терапевт, основатель Новосибирской терапевтической школы
Prof. Aristarkh Aleksandrovich Demin (1918–1977) — a famous Russian internist, founder of the Novosibirsk Internal Medicine Scientific School

После демобилизации Ар.А. Дёмин — врач-ординатор, затем ассистент и доцент кафедры терапии 1-го Московского мединститута им. И.М. Сеченова под руководством выдающегося отечественного интерниста, акад. АМН Е.М. Тареева. Ар.А. Дёмин творчески воспринял традиции этой крупнейшей терапевтической школы с ее клинико-физиологическим направлением и широким диапазоном научных исследований. Его клиническое исследование, ставшее кандидатской диссертацией, было посвящено влиянию бессолевого режима на течение гипертонической болезни. В 1948 г. ему присуждается ученая степень кандидата медицинских наук, а в 1951 г. — ученое звание доцента. По предложению Минздрава СССР (в рамках программы укрепления научных кадров в Сибири) и приглашению директора НГМИ (сейчас — НГМУ) проф. Г.Д. Залесского в 1953 г. Ар.А. Дёмин возглавил кафедру госпитальной терапии (1953–1977) этого института. За разработку метода диагностики и лечения фатального тогда заболевания сердца — затяжного септического эндокардита — в 1956 г. Ар.А. Дёмину присуждается ученая степень доктора медицинских наук и присваивается ученое звание профессора.

Характер, закаленный войной, воля и любовь к науке помогли ему стать одним из известных терапевтов в стране, перспективным и плодовитым ученым. Он исследовал затяжной септический эндокардит, диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ), гематологические заболевания, вопросы краевой патологии, нефрологии, профессиональной патологии (вибрационная болезнь),

of hundreds of seriously wounded and returned from the forefront with three Patriotic War Orders of the 1st (one) and 2nd (two) degrees, the Order of the Red Star and five medals.

After demobilization Ar.A. Demin was a Resident Physician, then Assistant and Associate Professor of the Internal Medicine Department of the 1st Sechenov Moscow Medical Institute. There, under the supervision of an outstanding Russian Clinician Internist, Acad. E.M. Tareev, Ar.A. Demin creatively assimilated the traditions of this largest Internal Medicine School with its clinical and physiological orientation and a wide range of scientific research. His clinical research which became a PhD thesis was devoted to the effect of a salt-free diet on the course of Essential Hypertension. In 1948, he was awarded the academic degree of Candidate of Medical Sciences, and in 1951 — the academic title of Assistant Professor. At the suggestion of the USSR Ministry of Public Health (as part of the programme to develop scientific staff in Siberia) and at the invitation of the Director of the NSMI (now NSMU) prof. G.D. Zalessky in 1953, Ar.A. Demin headed the Internal Medicine Department (1953–1977) of this Institute. In 1956, Ar.A. Demin was awarded the degree of Doctor of Medical Sciences and the title of Professor for the method of diagnosing and treating then-fatal heart disease — Septic Endocarditis (SE).

The character tempered by the War, the will and the love of science helped him to become one of the most famous internist in the country, a promis-

санаторно-курортного дела в Сибири, медицинской истории, клинической казуистики. Проф. Ар.А. Дёмин — автор 260 научных работ, главы «Септический эндокардит» многотомного «Руководства по внутренним болезням» (Москва, 1962), редактор сборников «Клиническая казуистика» (1972), «Эпидемиология, генетика, клиника и терапия гемобластозов» (1976) и др.

Под его руководством защищено 60 докторских и кандидатских диссертаций. Признанием авторитета ученого, его заслуг в развитии отечественной терапевтической школы стало присвоение ему в 1974 г. звания члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР.

Ар.А. Дёмин был организатором первой (1958), второй (1962), председателем третьей (1967) Сибирских конференций терапевтов, а также V Всероссийской научной конференции терапевтов по неотложным состояниям в клинике внутренних болезней.

Хотя проф. Ар.А. Дёмин с сотрудниками вел клиническую работу в нескольких лечебных учреждениях, являвшихся базами НГМИ (ГКБ № 2, 29, 34, Окружной военный госпиталь), *терапевтическая клиника Областной больницы* считалась главной. Ар.А. Дёмин был основателем этой клиники и руководил ею с 1953 по 1977 г. Это была хорошо оснащенная многопрофильная клиника с новым современным подходом к больному. В клинике были подготовлены первые в Новосибирске доктора наук — специалисты по гематологии, ревматологии, нефрологии и другим направлениям и впервые стали оказывать эффективную помощь при фатальных ранее заболеваниях — инфекционном эндокардите (ИЭ) и сепсисе (новые антибиотики), при ДБСТ и системных васкулитах (иммуносупрессанты), почечной недостаточности (заместительная терапия — диализ).

Разработанные проф. Ар.А. Дёминым положения учения об ИЭ нашли отражение в монографии «Септический эндокардит» (Москва, 1962) и 9 диссертациях его учеников: Диковская М.Н. — «Заболееваемость, клинические формы и течение ревматизма среди сельского и городского населения НСО» (1958); Ломанов Л.А. — «Влияние экспериментальных артерио-венозных аневризм на сердце» (1960); Колаев В.А. — «Анемия при затяжном септическом эндокардите» (1962); Хрупина А.Я. — «Поражение печени и нарушение ее функциональной деятельности при затяжном септическом эндокардите» (1963); Иерусалимская Л.А. — «Проницаемость капилляров и некоторые иммунологические реакции при затяжном септическом эндокардите» (1963); Тро-

инг and creative scientist. He investigated SE, diffuse connective tissue diseases (DCTD), blood diseases, regional pathology, nephrology, occupational pathology (vibration disease), health resort treatment in Siberia and History of Medicine. Prof. Ar.A. Demin is the author of 260 scientific works, the chapter “Septic Endocarditis” of the multivolume “Internal Diseases Guidelines” (Moscow, 1962), the editor of the collections of “Clinical Casuistry: Rare and Unusual Diseases” (1972), “Hemablastosis: Epidemiology, Genetics, Clinic and Treatment” (1976), etc.

Under his supervision, 60 doctoral and candidate dissertations were defended. In 1974, he became a Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences as the recognition of his scientific authority and his achievements in the development of the National School of Medicine.

Ar.A. Demin was the organizer of the first (1958), second (1962), chairman of the third (1967) Siberian Conference of Internists, as well as the 5th All-Russian Scientific Conference of Internists on Internal Diseases Emergencies.

Although Prof. Ar.A. Demin and his staff conducted clinical work in several medical institutions that were the clinical bases of the NSMI (City Hospitals No. 2, 29, 34, District Military Hospital), however, the Internal Medicine Clinic of the Regional Hospital was considered the main one. Ar.A. Demin was the founder of this Clinic and ran it from 1953 to 1977. It was a well-equipped multidisciplinary Clinic with a new modern approach to the patient. The clinic has prepared the first Doctors of Science — hematologists, rheumatologists, nephrologists and other specialists in Novosibirsk, and for the first time began to provide effective care in previously fatal diseases — SE and sepsis (new antibiotics), in DCTD and systemic vasculitis (immunosuppressants), renal failure (renal replacement therapy — dialysis).

Developed by Ar.A. Demin the postulates of the SE-theory were reflected in the monograph “Septic endocarditis” (Moscow, 1962) and in 9 dissertations of his disciples: Dikovskaya M.N. — “Incidence, clinical forms and course of rheumatic fever among the rural and urban population of the Novosibirsk Region” (1958); Lomanov L.A. — “The effect of experimental arterio-venous heart aneurysms” (1960); Kolayev V.A. — “Anemia in septic endocarditis” (1962); Hrupina A.Ya. — “Liver damage and the impairment of its functional activity in septic endocarditis” (1963); Ierusalimskaya L.A. — “The

стина Н.А. — «Применение стероидных гормонов в лечении затяжного септического эндокардита» (1965); Ушаков А.М. — «Клиническая картина, распознавание и лечение первичного затяжного септического эндокардита» (1966); Колесников В.А. — «Изменение показателей электро-, фоно- и баллисто-КГ при современном течении затяжного септического эндокардита» (1969); Ножица З.М. — «Характеристика и особенности течения митрального порока сердца после комиссуротомии (посткомиссуротомный митральный порок)» (1971).

Ар.А. Дёминым впервые в отечественной литературе описаны множественные врожденные артерио-венозные аневризмы конечностей, распознана полная врожденная блокада сердца при болезни Толочинова — Роже (без инструментальной визуализации), впервые в Сибири диагностирована и описана системная красная волчанка (СКВ).

В дальнейшем изучение ИЭ и СКВ на кафедре госпитальной терапии НГМУ было продолжено Александром Аристарховичем Дёминым и его сотрудниками. Другие ученики успешно занимались проблемами пульмонологии (акад. Л.Д. Сидорова), иммунологии и биофизики (проф. В.А. Колаев), гематологии (проф. М.И. Лосева), эндокринологии (проф. В.А. Галенок) и гастроэнтерологии (проф. А.Ф. Финченко).

Развитие научной школы проф. Ар.А. Дёмина обеспечило прогресс терапии в НГМУ, ускоренное формирование современных специальностей, улучшение лечения больных и медицинского образования в Сибирском регионе во второй половине XX в. Созданная им в НГМУ *оригинальная терапевтическая школа в настоящее время* успешно решает современные задачи теоретической и практической медицины. Среди учеников и последователей Ар.А. Дёмина — известные ученые, заведующие (в прошлом и в настоящее время) кафедрами НГМИ (НГМУ) акад. РАН Л.Д. Сидорова, профессора М.И. Лосева, В.А. Галенок, Ал.А. Дёмин, А.Ф. Финченко, Т.И. Пospelova, Н.Л. Тов и Л.А. Шпагина.

В судьбе Ар.А. Дёмина отразилась непростая история нашей страны. Его жизнь — пример служения людям, ориентир для молодого поколения медиков. В память об Ар.А. Дёмине, выдающемся враче, профессоре, участнике Великой Отечественной войны, в 2016 г. на здании Городской клинической больницы № 2 (гл. врач — проф. Л.А. Шпагина), где он также работал, была установлена мемориальная доска.

permeability of capillaries and some immunological responses in septic endocarditis” (1963); Troshtina N.A. — “The use of glucocorticosteroids in the treatment of septic endocarditis” (1965); Ushakov A.M. — “The clinical picture, recognition and treatment of primary septic endocarditis” (1966); Kolesnikov V.A. — “Changes in the indices of electro-, phono-, and ballisto-CG with the current course of septic endocarditis” (1969); Nozhina Z.M. — “Characteristics and features of the course of mitral heart disease after commissurotomy (post-commissurotomic mitral defect)” (1971).

For the first time in the Russian medical literature, Ar.A. Demin described multiple congenital arterio-venous aneurysms of the extremities, detected a complete congenital heart block in Roger’s disease (without instrumental visualization) and for the first time in Siberia, he diagnosed and described systemic lupus erythematosus (SLE).

Further, Aleksandr Aristarkhovich Demin and his disciples continued studying infective endocarditis and SLE at the NSMU Internal Medicine Department. Other disciples successfully dealt with the problems of pulmonology (Acad. L.D. Sidorova), immunology and biophysics (Prof. V.A. Kolayev), hematology (Prof. M.I. Loseva), endocrinology (Prof. V.A. Galenok) and gastroenterology (Prof. A.F. Finchenko).

The development of Prof. Ar.A. Demin’s Scientific School ensured the progress of Internal Medicine in NSMU, the accelerated formation of medical specialties, the improvement of the treatment patients and medical education in the Siberian Region in the 2nd half of the XX century. *The original Internal Medicine Scientific School* that he created at NSMU now is successfully solving current problems of theoretical and practical medicine. The disciples and followers of Ar.A. Demin are well-known scientists, Heads (in the past and at present) of NSMI (NSMU) Departments Acad. L.D. Sidorova, Prof. M.I. Loseva, V.A. Galenok, Al.A. Demin, A.F. Finchenko, T.I. Pospelova, N.L. Tov and L.A. Shpagina.

The fate of Ar.A. Demin reflected the difficult history of this country. His life is an example of service to people, a landmark for the younger generation of doctors. In memory of Ar.A. Demin, an outstanding Doctor, Professor, and participant in the Great Patriotic War, in 2016, a memorial tablet was installed on the building of the City Clinical Hospital No. 2 (Ch. Doctor — Prof. L.A. Shpagina), where he also worked.



Мемориальная доска в память о проф. Ар.А. Дёмине на здании ГКБ № 2 в Новосибирске
The tablet in memory of Prof. Ar.A. Demin on the building of the City Clinical Hospital No. 2 in Novosibirsk

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дёмин А.А., член-корреспондент АМН СССР (100 лет со дня рождения). Новосибирск: Изд-во Новосибир. гос. обл. науч. б-ки, 2017. 205 с.: ил. (НГОНБ и Госархив НСО).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дёмин Александр Аристархович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Шпагина Любовь Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Тов Никита Львович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Дробышева Вера Петровна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Demin A.A., Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences (100th Anniversary of Birth). Novosibirsk: Publishing House of Novosibirsk State Region Scientific Library, 2017. 205 p.

ABOUT THE AUTHORS

Demin Aleksandr Aristarkhovich — Dr. Sci. (Med.), Professor and Head of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Pospelova Tatyana Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), Professor and Head of the Internal Medicine, Hematology and Transfusiology Department, Novosibirsk State Medical University.

Shpagina Lubov Anatolyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor and Head of the Internal Medicine and Medical Rehabilitology Department, Novosibirsk State Medical University.

Tov Nikita Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Professor and Head of the Internal Diseases Department named after L. Sidorova, Novosibirsk State Medical University.

Drobysheva Vera Petrovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Sentyakova Tatyana Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Chapaeva Natalya Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Сентякова Татьяна Николаевна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чапаева Наталья Николаевна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Усенко Геннадий Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Макарова Лилия Ивановна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Махмудян Джамиля Азизовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Третьяков Сергей Владиславович — д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Верещагина Галина Николаевна — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Волошина Наталья Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Дёмин А.А., Пospelova T.I., Shpagina L.A., Tov N.L., Drobysheva V.P., Sentyakova T.N., Chapayeva N.N., Usenko G.A., Makarova L.I., Makhmudyan D.A., Tretyakov S.V., Vereshchagina G.N., Voloshina N.B. Научная школа члена-корреспондента АМН СССР Ар.А. Дёмина и прогресс терапии в Новосибирском государственном медицинском университете (к 100-летию со дня рождения) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 2. С. 118–124.

Usenko Gennady Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Makarova Liliya Ivanovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Makhmudyan Jamilya Azizovna — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Internal Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Tretyakov Sergey Vladislavovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Polyclinic Therapy and Family Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Vereshchagina Galina Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology Department, Novosibirsk State Medical University.

Voloshina Natalya Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Internal Diseases Propedeutics Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Demin A.A., Pospelova T.I., Shpagina L.A., Tov N.L., Drobysheva V.P., Sentyakova T.N., Chapayeva N.N., Usenko G.A., Makarova L.I., Makhmudyan D.A., Tretyakov S.V., Vereshchagina G.N., Voloshina N.B. (2019). The Scientific School of Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences Aristarkh A. Demin and the internal medicine progress at the Novosibirsk State Medical University (on the 100th anniversary of the birth). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 118–124.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: www.ngmu.ru/cozo/mos);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фами-

лия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет её по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
28 февраля 2018 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири», который был включен ВАК Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник — обязательна
Ответственность за достоверность сведений в рекламе несет рекламодатель

Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам:
<http://jsms.ngmu.ru>
<https://elibrary.ru>

Выпускающий редактор: *В.Г. Кузнецова*
Корректурa: *Е.В. Егоров*
Компьютерная верстка и дизайн: *О.В. Пустынникова, И.А. Тимошенко*
Дизайн обложки: *Ю.В. Студеникина*
Ответственный за перевод: *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 20.06.2019. Формат 60 × 84/8
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл. печ. л. 15,36. Тираж 1000 экз. Изд. 94 с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: sibmedizdat@mail.ru
Тел.: (383) 225-24-29

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29

ISSN 2542-1174



9 772542 117003