

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

4
2019

OPEN
ACCESS

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 4 (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)**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)**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>



СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
Современные методы лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М.	4 Modern methods of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M.
Оценка нутритивного статуса при артериальной гипертензии: роль диетолога Татарникова И.С., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А.	12 Assessment of nutritional status in arterial hypertension: the role of a dietitian Tatarnikova I.S., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A.
Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели Надеев А.П., Козьяев М.А., Абышев А.А., Чеканов М.Н., Благитко Е.М., Пешкова И.В., Овсянко Е.В.	20 Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical-morphological parallels Nadeev A.P., Kozyaev M.A., Abyshv A.A., Chekanov M.N., Blagitko E.M., Peshkova I.V., Ovsyanko E.V.
Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края Требухов А.В., Жижелева В.Ю., Мальцева М.В., Найдовская Н.А.	30 Features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory Trebukhov A.V., Zhizheleva V.Yu., Maltseva M.V., Naidovskaya N.A.
Влияние злоупотребления Интернетом на жизненные приоритеты подростков Короленко Ц.П., Шпикс Т.А., Кирсанова Ю.Ю., Турчанинова И.В., Хомякова М.В.	41 The influence of the abuse of the Internet on life priorities of the adolescents Korolenko Ts.P., Shpiks T.A., Kirsanova Yu.Yu., Turchaninova I.V., Khomyakova M.V.
Результативность системы качества в аптечной организации Харина И.А., Джупарова И.А.	54 Quality system effectiveness in a pharmacy organization Kharina I.A., Dzhuparova I.A.
Связь GATA3, FOXA1, ELF5 с клиничко-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Крахмаль Н.В., Паталяк С.В.	62 Link between GATA3, FOXA1, ELF5 and clinicopathologic parameters of luminal breast cancer Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Krakhmal' N.V., Patalyak S.V.
Морфометрическое исследование клеток соединительной ткани склеральных лоскутов при первичной глаукоме в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В., Волчек А.В., Черных В.В.	75 Morphometric study of the connective tissue cells of scleral flaps in primary glaucoma depending on the level of the aqueous humor retention Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V., Volchek A.V., Chernykh V.V.
Оценка психоэмоционального состояния детей и подростков с дерматологической патологией при избыточной массе тела и ожирении Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю., Новиков Ю.А., Свечникова Н.Н.	86 Assessment of psychoemotional state of children and adolescents with dermatological pathology in excess body weight and obesity Nemchaninova O.B., Dolgikh M.Yu., Novikov Yu.A., Svechnikova N.N.
Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации Яшникова М.В., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Чеканов М.Н., Благитко Е.М., Пешкова И.В., Смагин А.А.	98 A method for predicting the risk of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration Yashnikova M.V., Poteryaeva E.L., Doronin B.M., Maksimov V.N., Chekanov M.N., Blagitko E.M., Peshkova I.V., Smagin A.A.
Возможные факторы риска и предикторы развития пневмонии при коклюшной инфекции Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С.	109 Possible risk factors and predictors of pneumonia development in pertussis infection Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpovich G.S.

Современные методы лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста

Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Modern methods of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age

Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В целях улучшения показателей лечения бактериального вагиноза и удлинения безрецидивного периода была обследована 81 женщина репродуктивного возраста (18–45 лет) с подтвержденным диагнозом бактериального вагиноза. Все пациентки распределены на 2 группы в зависимости от чувствительности возбудителей к препарату поливалентных бактериофагов (фагогин): пациентки I группы с низкой чувствительностью к фагогину ($n = 41$) санированы комбинированным препаратом, обладающим противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием (эльжина); пациентки II группы с высокой чувствительностью к фагогину ($n = 40$) получали комбинированную терапию: эльжина + фагогин. Чувствительность возбудителей определялась бактериологическим методом. Наибольшую эффективность (97.5 % во II группе против 82.9 % — в I) показало комплексное лечение (эльжина + фагогин).

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, фаготерапия, невоспалительные болезни влагалища, бактериофаг.

ABSTRACT

To improve the treatment of bacterial vaginosis and to extend the recurrence-free period, we examined 81 women of reproductive age (18–45 years) with a confirmed diagnosis of bacterial vaginosis. All patients were divided into 2 groups depending on the sensitivity of pathogens to the preparation of polyvalent bacteriophages (phagogene): group I included patients with low sensitivity to phagogene ($n = 41$) who took a combined drug with antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory effects (elzhina); patients of group II with high sensitivity to phagogene ($n = 40$) received combined therapy: elzhina + phagogene. The sensitivity of pathogens was determined by the bacteriological method. The greatest effectiveness (97.5% in group II versus 82.9% in group I) was shown by complex treatment (elzhina + phagogene).

Keywords: bacterial vaginosis, phagotherapy, non-inflammatory diseases of the vagina, bacteriophage.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, связанный с дисбиозом вагинальной микрофлоры, который характеризуется количественным снижением или полным исчезновением лактобацилл, особенно перекись-

INTRODUCTION

Bacterial vaginosis (BV) is an infectious non-inflammatory syndrome of polymicrobial etiology associated with vaginal microbiota dysbiosis, which is characterized by a quantitative reduction or complete disappearance of lactobacilli, especially peroxide-producing and a significant increase in

Поступила 11.09.2019
Принята 15.10.2019

*Автор, ответственный за переписку

Пилецкая Ульяна Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: deka2506@rambler.ru

Received 11.09.2019
Accepted 15.10.2019

*Corresponding author

Piletskaya Ulyana Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: deka2506@rambler.ru

продуцирующих, и значительным увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [1–3].

Распространенность бактериального вагиноза, согласно разным источникам, колеблется от 12 до 80 % [1, 4]. Факторами риска развития данного заболевания являются: гормональные нарушения (нарушения овариально-менструального цикла, период перименопаузального перехода, послеабортный период), атрофические нарушения слизистой оболочки влагалища, нарушения рецепторной функции эпителия влагалища, перенесенные инфекционные болезни влагалища специфической и неспецифической этиологии, травмы половых органов, в том числе после родов, прием некоторых групп препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики) и др. [1, 4].

Основными возбудителями, играющими роль в развитии бактериального вагиноза, являются *Gardnerella vaginalis*, *Mobilincus*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella*, пептококки, пептострептококки и др.

Диагностика бактериального вагиноза базируется в основном на критериях Амсея [1, 5], к которым относят гомогенные серо-белые выделения, pH влагалищного отделяемого > 4.5, положительный аминный тест, наличие «ключевых клеток» при микроскопии влагалищного отделяемого. При наличии 3 из 4 критериев ставится диагноз бактериального вагиноза. Также для диагностики применяются культуральный метод и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью определения возбудителя заболевания.

В клинических рекомендациях по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, целями лечения бактериального вагиноза являются клиническое выздоровление, нормализация лабораторных показателей и предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур [1]. Кроме нарушения качества жизни и субъективного дискомфорта [6], бактериальный вагиноз может приводить к осложнениям, таким как воспалительные заболевания половых органов [1, 7, 8], преждевременные роды и невынашивание беременности [9–12], фоновые заболевания шейки матки [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза с использованием современного комбинированного препарата (эльжина), об-

obligate and facultative anaerobic opportunistic microorganisms [1–3].

The prevalence of bacterial vaginosis, according to various sources, ranges from 12 to 80% [1, 4]. Risk factors for the development of this disease are: hormonal disorders (disorders of the ovarian-menstrual cycle, period of menopausal transition, post-abortion period), atrophic disorders of the vaginal mucosa, disorders of the receptor function of the vaginal epithelium, previous infectious diseases of the vagina of a specific and non-specific etiology, genital injuries, including those after childbirth, taking certain groups of drugs (glucocorticosteroids, cytostatics), etc. [1, 4].

The main pathogens that play a role in the development of bacterial vaginosis are *Gardnerella vaginalis*, *Mobilincus*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella*, peptococci, peptostreptococci, etc.

Diagnosis of bacterial vaginosis is based mainly on the Amsel criteria [1, 5], which include homogeneous grey-white discharge, pH of vaginal fluid > 4.5, positive amine test, the presence of “clue cells” with microscopy of vaginal fluid. If 3 of the 4 criteria are present, bacterial vaginosis is diagnosed. Also for diagnosis, the culture test and the polymerase chain reaction (PCR) method are used to determine the causative agent of the disease.

In the guidelines on the management of sexually transmitted infections, goals of bacterial vaginosis treatment are clinical recovery, normalization of laboratory parameters and prevention of complications associated with pregnancy, the postpartum period and invasive gynecological procedures [1]. In addition to impaired quality of life and subjective discomfort [6], bacterial vaginosis can lead to complications, such as inflammatory diseases of the genital organs [1, 7, 8], premature birth and miscarriage [9–12], and background diseases of the cervix [13, 14].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the effectiveness of treatment of bacterial vaginosis using new combined preparation (elzhina) having an antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory effect, in conjunction with the preparation of polyvalent bacteriophages (phagogene).

MATERIALS AND METHODS

The study involved 81 women aged 18–45 years, the average age of 28.63 ± 5.27 . All women present-

ладающего противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием, в сочетании с препаратом поливалентных бактериофагов (фагогин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовала 81 женщина 18–45 лет, средний возраст 28.63 ± 5.27 г. Все женщины обратились с жалобами на патологические выделения из половых путей в женскую консультацию ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1» (ГКП № 1) в 2017–2018 гг.

Пациентки распределены на 2 группы: первая ($n = 41$; средний возраст 28.96 ± 5.25 г.) — женщины с бактериальным вагинозом, выявленным по результатам микроскопии влагалищного содержимого и посевов на питательные среды, с низкой чувствительностью возбудителей к препарату поливалентных бактериофагов (фагогин); вторая ($n = 40$; средний возраст 27.5 ± 3.1 г.) — женщины с бактериальным вагинозом, выявленным по результатам микроскопии влагалищного содержимого и посевов на питательные среды, с высокой чувствительностью возбудителей к фагогину, который включался в комплексное лечение бактериального вагиноза.

Все женщины прошли следующие обследования: бимануальное влагалищно-брюшностеночное; оценка влагалищных выделений с pH-метрией влагалищного отделяемого и аминотестом; бактериоскопическое исследование окрашенного по Граму гинекологического мазка; ПАП-тест, бактериологическое исследование содержимого заднего свода влагалища на условно-патогенную флору; исследование на инфекции, передающиеся половым путем — *Trichomonas vaginalis* (бактериологический метод), *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* (методом ПЦР-диагностики). Также проведены исследования крови на антитела к ВИЧ, к *Treponema pallidum*, HBsAg, HCV, ОАК с подсчетом числа лейкоцитов и определением СОЭ. Из функциональных методов каждой пациентке проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 18 лет, беременность и подозрение на нее, целостность девственной плевы, аномалии половых органов, несостоятельность мышц тазового дна, выявленные инфекции, передающиеся половым путем, обнаружение антител к *Treponema pallidum*, HBsAg, HCV, ВИЧ, выраженное повышение СОЭ (более

ed with abnormal discharge from the genital tract to the maternity welfare centre of City Outpatient Hospital No. 1 in 2017–2018.

Patients were divided into two groups. The first one ($n = 41$; mean age 28.96 ± 5.25) included women with bacterial vaginosis, detected by microscopy of vaginal contents and growth culture medium, with low sensitivity of pathogens to the preparation of polyvalent bacteriophages (phagogene). The second group ($n = 40$; average age 27.5 ± 3.1) included women with bacterial vaginosis detected by microscopy of vaginal contents and growth culture medium, with high sensitivity of pathogens to phagogene, which was incorporated into the complex treatment of bacterial vaginosis.

All women underwent bimanual examination of vaginal and abdominal wall; assessment of vaginal discharge with a pH-metry and amine test; bacterioscopic examination of a Gram-stained gynecological smear; Pap test, bacteriological examination of the contents of the posterior vaginal fornix for opportunistic flora; examination on sexually transmitted infections — *Trichomonas vaginalis* (bacteriological method), *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* (PCR test). Blood tests were also performed for antibodies to HIV, to *Treponema pallidum*, HBsAg, HCV, general blood analysis with the calculation of the number of leukocytes and the determination of ESR. Of the functional research methods, each patient underwent the ultrasound examination of the pelvic organs on the 5–7th day of the menstrual cycle.

The exclusion criteria from the study were: age under 18, pregnancy and suspected pregnancy, the integrity of the hymen, genital abnormalities, insufficiency of pelvic floor muscles, sexually transmitted infections detected, antibodies to *Treponema pallidum*, HBsAg, HCV, HIV, marked increase in ESR (more than 35 mm/h) and an increase in white blood cell count (more than $9 \cdot 10^9/l$), acute inflammatory diseases of the uterus, appendages according to objective data and ultrasound findings.

The diagnosis of bacterial vaginosis was based on the criteria of Amsel. The effectiveness of treatment was evaluated on the 6th and 9th day of sanitation, as well as 10–15 days after sanitation. We evaluated the performance of a bacterioscopic examination of a Gram-stained gynecological smear, the bacteriological examination of the contents of the posterior vaginal fornix for opportunistic flora. The criteria for the effectiveness of the treatment were: the absence of subjective complaints, the na-

35 мм/ч) и увеличение числа лейкоцитов в крови (более $9 \cdot 10^9/\text{л}$), острые воспалительные заболевания матки, придатков по объективным данным и результатам ультразвукового исследования.

Диагноз бактериального вагиноза ставился на основании критериев Амсея. Эффективность лечения оценивалась на 6, 9-й день санации, а также через 10–15 дней после санации. Оценивали показатели бактериоскопического исследования окрашенного по Граму гинекологического мазка, бактериологического исследования содержимого заднего свода влагалища на условно-патогенную флору. Критериями эффективности лечения являлись: отсутствие субъективных жалоб, характер влагалищного отделяемого, отсутствие признаков бактериального вагиноза при бактериоскопическом исследовании и бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища.

Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала было проведено при окрашивании мазков по Граму в лаборатории ГКП № 1. Бактериологическое исследование отделяемого заднего свода влагалища проводилось в лаборатории Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Все пробы высевали штрихом (или газоном) на 9 видов микробиологических сред, инкубировали при 37°C в течение 1–5 сут, учитывали количество выросших микроорганизмов, определяли качественный состав. К клинически значимым штаммам микроорганизмов подбирали специфические фаги. Параллельно в бактериологической лаборатории ГКП № 1 проводили качественное и условно-количественное выделение и идентификацию микроорганизмов из отделяемого влагалища, с целью определения их чувствительности к антибиотикам. Для всех выделенных микробных агентов устанавливали чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе все пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом; 38 пациенток (92 %) беспокоил зуд половых органов различной степени выраженности, 3 пациентки отмечали диспареунию (7.3 %). У всех обследованных было выявлено повышение pH влагалищного отделяемого (5.9 ± 0.1). При бактериоскопическом исследовании влагалищного мазка среднее число лейко-

ture of the vaginal discharge, and the absence of signs of bacterial vaginosis during bacterioscopic examination and bacteriological examination of the posterior vaginal fornix fluid.

The microscopic examination of the vaginal fluid and cervical channel was carried out by Gram's stain in the laboratory of City Outpatient Hospital No. 1. The bacteriological examination of the fluid of the vaginal posterior fornix was carried out in the laboratory of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

All samples were microbiologically studied with streak or lawn technique on 9 types of media, incubated at 37°C for 1–5 days. We took into account the number of grown microorganisms and determined the qualitative composition. Specific phages were selected for clinically significant strains of microorganisms. At the same time, the bacteriological laboratory of City Outpatient Hospital No. 1 carried out qualitative and conditionally quantitative isolation and identification of microorganisms from the vaginal fluid in order to determine their sensitivity to antibiotics. For all isolated microbial agents, antibiotic sensitivity was determined by the disk diffusion method.

RESULTS AND DISCUSSION

In group I, all patients complained of copious discharge from the genital tract with an unpleasant odor; 38 patients (92%) complained of genital itching of varying severity; 3 patients had dyspareunia (7.3%). All examined showed an increase in the pH of the vaginal fluid (5.9 ± 0.1). During the bacterioscopic examination of the vaginal smear, the average number of leukocytes was 7.638 ± 5.8 , the number of surface epithelial cells was 5.781 ± 3.2 , and “clue cells” were found in all smears. During the bacteriological examination, the following pathogens were detected before the onset of sanitation: *Atopobium vaginae* in 8 (19.5%) patients, *Gardnerella vaginalis* in 34 (82.9%).

The treatment of group I was chosen following the Federal Clinical Guidelines — a complex preparation containing ornidazole 500 mg + neomycin 65 000 units + prednisolone 3 mg + econazole 100 mg (trade name “Elzhina”), one tablet into the vagina at night for 9 days.

Fifteen days after the completion of sanitation, 34 patients (82.9%) noted the disappearance of disease symptoms, 7 patients (17.1%) had a slight improvement (pathological discharge from the genital tract persisted, the intensity of itching decreased).

цитов составило 7.638 ± 5.8 , количество поверхностных эпителиальных клеток — 5.781 ± 3.2 , во всех мазках обнаружены «ключевые клетки». При бактериологическом исследовании до начала санации обнаружены следующие возбудители: *Atopobium vaginae* — у 8 (19.5 %) пациенток, *Gardnerella vaginalis* — у 34 (82.9 %).

Способ лечения пациенток I группы был выбран в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями — комплексным препаратом, содержащим орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 ЕД + преднизолон 3 мг + эконазол 100 мг (торговое наименование «Эльжина») по 1 табл. во влагалище на ночь в течение 9 дней.

Через 15 дней после окончания санации исчезновение симптомов заболевания отметили 34 пациентки (82.9 %), у 7 пациенток (17.1 %) было незначительное улучшение (сохранились патологические выделения из половых путей, снизилась интенсивность зуда). При бактериоскопическом исследовании «ключевые клетки» обнаружены у 5 пациенток (12.3 %), среднее число лейкоцитов в отделяемом влагалища составило 9.45 ± 3.6 . При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища *Atopobium vaginae* выявлен у 7 пациенток (17.1 %), *Gardnerella vaginalis* — у 1 пациентки (2.4 %), у 2 пациенток (4.8 %) выделен возбудитель, не присутствующий до санации — *Corynebacterium* spp.

Таким образом, лечение пациенток с бактериальным вагинозом комплексным препаратом, содержащим орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 ЕД + преднизолон 3 мг + эконазол 100 мг (торговое наименование «Эльжина»), по 1 табл. во влагалище на ночь в течение 9 дней было эффективным в 82.9 % случаев. Рецидив бактериального вагиноза зарегистрирован у 5 пациенток.

Во II группе все пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом; 36 пациенток (90 %) беспокоил зуд половых органов различной степени выраженности, 4 пациентки (10 %) отмечали диспареунию, дизурию отметили 3 пациентки (7.5 %). У всех обследованных было выявлено повышение pH влагалищного отделяемого (6.1 ± 0.1). При бактериоскопическом исследовании влагалищного мазка среднее число лейкоцитов составило 5.714 ± 5.6 , количество поверхностных эпителиальных клеток — 5.642 ± 2.2 , во всех мазках обнаружены «ключевые клетки». При бактериологическом исследовании до начала санации обнаружены следующие возбудители:

During the bacterioscopic examination, “clue cells” were found in 5 patients (12.3%), the average number of leukocytes in the vaginal fluid was 9.45 ± 3.6 . Bacteriological examination of the fluid from the posterior vaginal fornix detected *Atopobium vaginae* in 7 patients (17.1%), *Gardnerella vaginalis* in 1 patient (2.4%) and *Corynebacterium* spp., a pathogen that was not present before sanitation, in 2 patients (4.8%).

Thus, the treatment of patients suffering bacterial vaginosis with a complex drug containing ornidazole 500 mg + neomycin 65 000 units + prednisolone 3 mg + econazole 100 mg (trade name “Elzhina”), one tablet in the vagina at night for 9 days was effective in 82.9% of cases. The relapse of bacterial vaginosis was recorded in 5 patients.

In group II, all patients complained of copious discharge from the genital tract with an unpleasant odor; 36 patients (90%) reported genital itching of varying severity, 4 patients (10%) noted dyspareunia, 3 patients (7.5%) — dysuria. All examined showed an increase in the pH of the vaginal fluid (6.1 ± 0.1). During the bacterioscopic examination of the vaginal smear, the average number of leukocytes was 5.714 ± 5.6 , the number of surface epithelial cells was 5.642 ± 2.2 , and “clue cells” were found in all smears. During the bacteriological examination, the following pathogens were discovered before the onset of sanitation: *Atopobium vaginae* in 4 (10%) patients, *Gardnerella vaginalis* in 38 (95%).

For the treatment of bacterial vaginosis in group II, a complex preparation was chosen containing ornidazole 500 mg + neomycin 65 000 units + prednisolone 3 mg + econazole 100 mg (trade name “Elzhina”), 1 tablet into the vagina at night for 9 days together with the preparation of polyvalent bacteriophages (trade name “Phagogene”), 5 ml into the vagina two times a day for 7 days.

Fifteen days after the completion of the sanitation, 39 patients (97.5%) reported the disappearance of symptoms, one patient (2.5%) did not have a significant improvement (pathological discharge from the genital tract, genital itching, dyspareunia persisted). During the bacterioscopic examination, “clue cells” were found in 1 patient (2.5%), the average number of leukocytes in the vaginal discharge was 6.663 ± 2.4 . Bacteriological examination of the discharge from the posterior vaginal fornix detected *Atopobium vaginae* in 1 patient (2.5%).

Thus, the treatment of patients with bacterial vaginosis with a complex drug containing ornidazole

тели: *Atopobium vaginae* — у 4 (10 %) пациенток, *Gardnerella vaginalis* — у 38 (95 %).

Для лечения бактериального вагиноза в группе II был выбран комплексный препарат, содержащий орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 ЕД + преднизолон 3 мг + эконазол 100 мг (торговое наименование «Эльжина»), по 1 табл. во влагалище на ночь в течение 9 дней совместно с препаратом поливалентных бактериофагов (торговое наименование «Фагогин») по 5 мл во влагалище 2 раза в день в течение 7 дней.

Через 15 дней после окончания санации исчезновение симптомов заболевания отметили 39 пациенток (97.5 %), у 1 пациентки (2.5 %) не было значительного улучшения (сохранились патологические выделения из половых путей, зуд половых органов, диспареуния). При бактериоскопическом исследовании «ключевые клетки» обнаружены у 1 пациентки (2.5 %), среднее число лейкоцитов в отделяемом влагалища составило 6.663 ± 2.4 . При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища *Atopobium vaginae* выявлен у 1 пациентки (2.5 %).

Таким образом, лечение пациенток с бактериальным вагинозом комплексным препаратом, содержащий орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 ЕД + преднизолон 3 мг + эконазол 100 мг (торговое наименование «Эльжина»), по 1 табл. во влагалище на ночь в течение 9 дней совместно с препаратом поливалентных бактериофагов (торговое наименование «Фагогин») по 5 мл во влагалище 2 раза в день в течение 7 дней показало эффективность в 97.5 % случаев. Рецидив бактериального вагиноза зарегистрирован у 1 пациентки.

Лучшей санации удалось достичь во II группе (97.5 % по отношению к 82.9 % в I группе), в которой использовался препарат комплекса бактериофагов «Фагогин». Данный препарат получен из новых штаммов вирусов, активных в отношении возбудителей бактериального вагиноза.

zole 500 mg + neomycin 65 000 units + prednisolone 3 mg + econazole 100 mg (trade name “Elzhina”), 1 tablet in the vagina at night for 9 days in conjunction with the preparation of polyvalent bacteriophages (trade name “Phagogene”), 5 ml in the vagina 2 times a day for 7 days showed effectiveness in 97.5% of cases. The relapse of bacterial vaginosis was noted in 1 patient.

The best sanation results were in group II (97.5% versus 82.9% in group I), in which the preparation of the bacteriophage complex “Phagogene” was used. This drug was obtained from new strains of viruses that are active against bacterial vaginosis pathogens.

CONCLUSION

The study showed that the complex treatment of disorders of the vaginal microbiocenosis (elzhina + + phagogene) is more effective than the isolated prescription of standard therapy regimens, which allows us to recommend such a regimen for the treatment of bacterial vaginosis.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что комплексное лечение нарушений влагалищного микробиоценоза (эльжина + фагогин) эффективнее, чем изолированное назначение стандартных схем терапии, что позволяет рекомендовать такую схему для лечения бактериального вагиноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахматулина М.Р., Малова И.О., Соколовский Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015. URL: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/bak-terial'nyj_vaginoz.pdf. Дата обращения: 10.09.2019.
2. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota // PLoS One. 2013. Vol. 8 (11): e80074. doi: 10.1371/journal.pone.0080074.
3. Wilks M., Wiggins R., Whiley A. et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with

REFERENCES

1. Rakhmatulina M.R., Malova I.O., Sokolovsky E.V. (2015). The federal clinical guidelines for the management of patients with bacterial vaginosis. Moscow. Retrieved September 10, 2019 from https://www.ismos.ru/guidelines/doc/bakterial'nyj_vaginoz.pdf. In Russ.
2. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. (2013). Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PloS One*, 8 (11): e80074. doi: 10.1371 / journal.pone.0080074.
3. Wilks M., Wiggins R., Whiley A. et al. (2004). Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth

- outcome // *J. Clin Microbiol.* 2004. Vol. 42. P. 713–717. doi: 10.1128/jcm.42.2.713-717.2004.
4. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D., Sierra-Barrios E., Martinez-Velasquez M., Grillo-Ardila C. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Is. 10: CD011701.
 5. Пестрикова Т.Ю., Порубова Я.П. Сравнительная характеристика критериев Амсея и Ньюджента для диагностики бактериального вагиноза // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2014. № 51. С. 106–111.
 6. Wang H., Huang Z., Wu Z., Qi X., Lin D. An epidemiological study on vaginitis in 6,150 women of reproductive age in Shanghai // *New Microbiol.* 2017. Vol. 40 (2). P. 113–118. Epub 2017 Mar 3.
 7. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Серяпина Ю.В. и др. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции // *Проблемы репродукции.* 2017. Т. 23, № 1. С. 29–36.
 8. Трунова Л.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П. и др. Иммунобиохимические изменения у пациенток с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии клинической ремиссии // *Аллергология и иммунология.* 2003. Т. 4, № 4. С. 4–8.
 9. Волков В.Г., Заикина Ф.Я., Култыгина С.В. Современные подходы к прогнозированию возникновения преждевременных родов // *Вестн. новых мед. технологий.* 2009. Т. 16, № 4. С. 112–113.
 10. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Заикина Ф.Я., Кузьмина И.В., Логинова Т.А. Новые аспекты профилактики преждевременных родов среди пациенток, имеющих симптомы угрозы прерывания беременности // *Вестн. новых мед. технологий.* 2010. Т. 17, № 4. С. 151–153.
 11. Lamont R.F. Advances in the prevention of infection-related preterm birth // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 566.
 12. Petricevic L., Domig K., Nierscher F.J. et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4: 51362. doi: 10.1038/srep05136.
 13. Пилецкая У.В., Макаров К.Ю. Поиск новых подходов к лечению неспецифических болезней влагалища // *Интеллектуальный потенциал XXI века: Сб. тезисов.* Одесса, 2017. С. 9–12.
 14. Gillet E., Meys J.F., Verstaalen H. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (10): e45201.
 - and relation with the outcome. *J. Clin Microbiol.*, 42, 713–717. doi: 10.1128/jcm.42.2.713-717.2004.
 4. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D., Sierra-Barrios E., Martinez-Velasquez M., Grillo-Ardila C. (2016). Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10: CD011701.
 5. Pestrikova T.Yu., Porubova Ya.P. (2014). Comparative description of Amsel and Nugent criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Bull. Physiology and Pathology of Respiration*, 51, 106–111.
 6. Wang H., Huang Z., Wu Z., Qi X., Lin D. (2017, Mar 3). An epidemiological study on vaginitis in 6,150 women of reproductive age in Shanghai. *New Microbiol.*, 40 (2), 113–118.
 7. Marinkin I.O., Trunchenko N.V., Seryapina Yu.V. et al. (2017). Chronic endometritis with normal and thin endometrium during treatment of reproductive-age women: ultrasound and histological correlations. *Russ. Journal of Human Reproduction*, 23 (1), 29–36.
 8. Trunova L.A., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. et al. (2003). Immunobiochemical changes in patients with chronic infectious and inflammatory diseases of the uterine appendages in the stage of clinical remission. *Allergology and Immunology*, 4 (4), 4–8. In Russ.
 9. Volkov V.G., Zaikina F.Ya., Kultygina S.V. (2009). Modern approaches to predicting the occurrence of premature birth. *Journal of New Medical Technologies*, 16 (4), 112–113. In Russ.
 10. Martynenko P.G., Volkov V.G., Zaikina F.Ya., Kuzmina I.V., Loginova T.A. (2010). New aspects of the prevention of preterm birth among patients with symptoms of threatened termination of pregnancy. *Journal of New Medical Technologies*, 17 (4), 151–153. In Russ.
 11. Lamont R.F. (2015). Advances in the prevention of infection-related preterm birth. *Front. Immunol.*, 6, 566.
 12. Petricevic L., Domig K., Nierscher F.J. (2014). Characterization of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci. Rep.*, 4, 51362. doi: 10.1038/srep05136.
 13. Piletskaya U.V., Makarov K.Yu. (2017). Search for new approaches to the treatment of non-specific vaginal diseases. The intellectual potential of the XXI century: Abstracts. Odessa, 9–12.
 14. Gillet E., Meys J.F., Verstaalen H. (2012). Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7 (10), e45201.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пилецкая Ульяна Владимировна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

ABOUT THE AUTHORS

Piletskaya Ulyana Vladimirovna — Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department, Novosibirsk State Medical University.

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

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

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

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

Образец цитирования: Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Современные методы лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 4–11.

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

Citation example: Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M. (2019). Modern methods of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 4–11.



Оценка нутритивного статуса при артериальной гипертензии: роль диетолога

Татарникова И.С., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Assessment of nutritional status in arterial hypertension: the role of a dietitian

Tatarnikova I.S., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В исследовании, посвященном оценке нутритивного статуса у лиц с артериальной гипертензией (АГ) в рамках приема врача-диетолога Центра здоровья, приняли участие 54 пациента с АГ (средний возраст 57.63 ± 11.87 г.). Контрольную группу составили 27 условно здоровых пациентов.

Проанализированы антропометрические параметры (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)); проведена оценка компонентного состава тела и фактического питания. В группе больных АГ в сравнении с группой контроля выявлены более высокие значения индекса массы тела (избыточная масса тела и ожирение I–III ст.), соотношения ОТ/ОБ, а также нормированной по росту жировой массы тела (34.15 ± 12.00 у пациентов с АГ против 27.37 ± 11.17 в группе контроля). При анализе лабораторных показателей установлено нарушение липидного обмена в группе пациентов с АГ. В ходе анализа фактического питания у лиц с АГ отмечаются признаки несбалансированного рациона питания по макро- и микронутриентам, в основном за счет избытка общего жира на 29.26 %, натрия — на 4.21 %, холестерина — на 8.27 %, общих углеводов — на 6.65 %, добавленного сахара — на 17.34 % и насыщенных жирных кислот — на 22.24 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита в рационе пищевых волокон — на 61.15 %, n-3 полиненасыщенных жирных кислот — на 14.32 %, микроэлементов (кальция, магния) и витаминов (витамина А, витаминов группы В, ниацина).

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, питание, диетолог, Центр здоровья.

ABSTRACT

In the research on the assessment of nutritional status in individuals with arterial hypertension (AH) as part of a dietitian appointment from the Health Center 54 patients with AH took part (mean age 57.63 ± 11.87). The control group consisted of 27 conditionally healthy patients.

It was analyzed anthropometric parameters (body weight, height, waist circumference (WC), hip circumference (HC)); an assessment of the component composition of the body and the actual nutrition was performed. In the group of hypertensive patients in comparison with the control group higher values of body mass index were found (overweight and obesity of the I–III degrees), waist-to-hip ratio (WHR), as well as body fat mass normalized by height (34.15 ± 12.00 in patients with AH versus 27.37 ± 11.17 in the control group). An analysis of laboratory parameters revealed a disturbance of lipid metabolism in the group of patients with AH. In the analysis of actual nutrition in people with AH, the signs of an unbalanced diet for macro- and micronutrients are observed mainly due to an excess of total fat by 29.26%, sodium — by 4.21%, cholesterol — by 8.27%, total carbohydrates — by 6.65%, added sugar — by 17.34% and saturated fatty acids — by 22.24% of the recommended intake against the background of a deficit in dietary fibers — by 61.15%, n-3 polyunsaturated fatty acids — by 14.32%, trace substances (calcium, magnesium) and vitamins (vitamin A, B vitamins, niacin).

Keywords: obesity, arterial hypertension, hypercholesterolemia, dietitian, Health Center.

Поступила 25.02.2019
Принята 07.04.2019

* Автор, ответственный за переписку
Татарникова Ирина Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: istatarnikova@gmail.com

Received 25.02.2019
Accepted 07.04.2019

*Corresponding author
Tatarnikova Irina Sergeyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: istatarnikova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих первое место среди причин смертности населения, является артериальная гипертензия (АГ) [1, 2]. Профилактике сердечно-сосудистой патологии в настоящее время уделяется повышенное внимание. Так, в г. Новосибирске посещаемость Центра здоровья в течение 5 лет выросла на 35 % и составляла в 2016 г. 12 992 чел., из них при первичном обращении повышенное артериальное давление (АД) выявлялось в 54 % случаев [3, 4]. К наиболее часто встречающимся нарушениям нутритивного статуса при АГ относятся: избыточная масса тела, инсулинорезистентность и нарушения липидного и углеводного обмена [4–7]. В свою очередь, ожирение и избыточная масса тела в большинстве случаев являются первопричиной каскада метаболических нарушений. В многочисленных исследованиях показана связь ожирения с развитием АГ [1, 5, 8].

Лечение пациентов с АГ на сегодняшний день представляет сложную задачу, несмотря на разнообразие и доступность антигипертензивных препаратов, в первую очередь это связано с коморбидностью данных пациентов и нередко отсутствием комплексного подхода к лечению заболевания. В этой связи представляется актуальным рассмотреть возможности междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с АГ с позиции врача-диетолога Центра здоровья.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка нутритивного статуса пациентов с АГ в рамках профилактического приема врача-диетолога Центра здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное, открытое, поперечное исследование 54 пациентов с артериальной гипертензией (средний возраст 57.63 ± 11.87 г.) проведено на базе Центра здоровья ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск). В группу контроля вошли 27 условно здоровых пациентов. Группа контроля соотносилась с исследуемой группой по полу и возрасту.

Проводилась оценка антропометрических параметров: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). Степень ожирения оценивали на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) согласно критериям ВОЗ (2007): ИМТ ≤ 18.4 кг/м² — недостаточная масса тела; ИМТ 18.5–24.9 кг/м² — нормальная масса тела;

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is the leading risk factor for the development of cardiovascular diseases which occupy the first place among the causes of mortality in population [1, 2]. Prevention of cardiovascular disease is currently receiving increased attention. So, in Novosibirsk, the attendance of the Health Center within the period of 5 years increased by 35% and amounted to 12,992 people in 2016 of which during primary attendance high blood pressure (BP) was revealed in 54% of cases [3, 4]. The most common disturbances of nutritional status in AH include: overweight, insulin resistance and impaired lipid and carbohydrate metabolism [4–7]. In turn, obesity and overweight in most cases are the root cause of the cascade of metabolic disorders. Numerous studies have shown the connection of obesity with the development of AH [1, 5, 8].

The treatment of patients with AH is a difficult task today, despite of the diversity and availability of antihypertensive drugs, primarily due to the comorbidity of these patients and often the lack of an integrated approach to treating the disease. In this regard, it seems relevant to consider the possibilities of an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with AH from the position of a dietitian at the Health Center.

AIM OF THE RESEARCH

Assessment of the nutritional status of patients with AH as part of a preventive visit to a dietitian at the Health Center.

MATERIALS AND METHODS

Randomized, open, transverse study of 54 patients with arterial hypertension (mean age 57.63 ± 11.87) was carried out on the basis of the Health Center of City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk). The control group included 27 conditionally healthy patients. The control group was correlated with the study group by gender and age.

The anthropometric parameters were evaluated: body weight, height, waist circumference (WC), hip circumference (HC). The degree of obesity was estimated based on the calculation of body mass index (BMI) according to WHO criteria (2007): BMI ≤ 18.4 kg / m² — insufficient body weight; BMI 18.5–24.9 kg / m² — normal body weight; BMI 25–29.9 kg / m² — overweight; BMI ≥ 30.0 kg / m² — obesity (30.0–34.9 kg / m² — first-degree obesity (I degree), 35.0–39.9 kg / m² — second-degree obesity (II degree), ≥ 40.0 kg / m² — third-degree obesity (III degree)). The component composition of the body was measured by the bioimpedance method

ИМТ 25–29.9 кг/м² — избыточная масса тела; ИМТ ≥ 30.0 кг/м² — ожирение (30.0–34.9 кг/м² — ожирение I степени (ст.), 35.0–39.9 кг/м² — ожирение II ст., ≥ 40.0 кг/м² — ожирение III ст.). Измерение компонентного состава тела проводилось методом биоимпедансометрии на аппарате МЕДАСС АВС-01 (Россия). Оценивались следующие показатели (абсолютные и относительные величины): жировая масса (кг), нормированная по росту; тощая масса (кг); активная клеточная масса (кг); доля активной клеточной массы (%); скелетно-мышечная масса (кг); доля скелетно-мышечной массы (%); основной обмен (ккал/сут); удельный основной обмен (ккал/м²/сут); фазовый угол; общая жидкость (кг); внеклеточная жидкость (кг); классификация по проценту жировой массы.

Для анализа фактического питания использовалась компьютерная программа «Оценка фактического питания от НИИ питания РАМН» (2005), разработанная ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва), которая позволяет установить общую калорийность рациона, химический состав, частотные показатели используемых продуктов, риски недостатка и избытка потребления основных макро- и микронутриентов. Анамнез собирался с помощью анкетного метода: изучались мотивация, частота и характер использования различных способов самолечения (диеты, голодание, биологически активные добавки к пище и др.), нарушения пищевого поведения [4].

Биохимическое исследование крови проводили по стандартным методикам на биохимическом анализаторе Erba (Чехия) при помощи адаптированных реагентов Erba Lachema (Чехия).

Статистическая обработка осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 2000). С помощью метода вариационной статистики определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), достоверность при $p < 0.05$. Анализ данных также проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным в группе пациентов с АГ отмечены наибольшие значения ИМТ и ОТ, достоверно отличавшиеся от контрольных значений — в 1.2 ($p = 0.0475$) и 1.3 раза ($p = 0.0027$) соответственно. Соотношение ОТ/ОБ,

using the MEDASS ABC-01 apparatus (Russia). The following indicators were evaluated (absolute and relative values): fat mass (kg) normalized by height; lean mass (kg); active cell mass (kg); the proportion of active cell mass (%); musculoskeletal mass (kg); the proportion of musculoskeletal mass (%); main metabolism (kcal / day); specific basic metabolism (kcal / m² / day); phase angle; total fluid (kg); extracellular fluid (kg); classification by percentage of fat mass.

To analyze the actual nutrition we used the computer program “Estimation of Actual Nutrition from the Research Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences” (2005) developed by the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology (Moscow) to determine the total calorie intake of the diet, its chemical composition, frequency parameters of the products used, risks of deficiency and excess consumption of basic macro- and micronutrients. An anamnesis was taken using the questionnaire method: the motivation, frequency and nature of the use of various self-treatment methods (diets, fasting, dietary supplements, etc.), eating disorders were studied [4].

Blood biochemical test was carried out according to standard methods on “Erba” biochemical analyzer (the Czech Republic) using adapted “Erba Lachema” reagents (the Czech Republic).

Statistical processing was carried out on a personal computer using the statistical software package STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 2000). Using the method of variation statistics, we determined the arithmetic mean (M), its error ($\pm m$), Student criterion (t) at various significance levels (p), and reliability at $p < 0.05$. Data analysis was also carried out using the statistical software package SPSS 15.0.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the data obtained in the group of patients with AH the highest BMI and WC values were noted which significantly differed from the control values — 1.2 ($p = 0.0475$) and 1.3 times ($p = 0.0027$) respectively. The waist-to-hip ratio (WHR) indicating disturbances of the nutritional status of the individual was also significantly higher in the AH group (0.92 ± 0.09) compared with the control group (Table 1).

The distribution structure of patients in the study groups by BMI was studied (Table 2). A significant decrease in the incidence of normal body weight ($p = 0.0406$) was observed in comparison with the control group against the background of excess body weight in 40.7% of patients, while obe-

Таблица 1. Антропометрическая характеристика участников исследования
Table 1. Anthropometric characteristics of study participants

Показатель / Index	Группа контроля (n = 27) Control group (n = 27)	Группа АГ (n = 54) AH group (n = 54)
Возраст, лет / Age, years	49.89 ± 6.39	57.63 ± 11.87
Масса тела, кг / Body mass, kg	78.00 ± 23.55	86.14 ± 18.57*
Рост, см / Height, cm	167.11 ± 8.74	162.58 ± 9.17
ИМТ, кг/м² BMI, kg/m²	27.28 ± 6.15	32.61 ± 2.57*
ОТ, см / WC, cm	83.00 ± 18.76	101.67 ± 15.63*
ОБ, см / HC, cm	105.56 ± 11.71	110.74 ± 11.33
ОТ/ОБ, усл. ед. WHR, c.u.	0.78 ± 0.11	0.92 ± 0.09*

* Критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0.05$).
Criterion of reliability for differences from the control group ($p < 0.05$).

свидетельствующее о нарушениях нутритивного статуса индивида, также было достоверно выше в группе АГ (0.92 ± 0.09) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Изучена структура распределения пациентов в исследуемых группах по ИМТ (табл. 2). Отмечено достоверное, в сравнении с группой контроля, снижение частоты встречаемости нормальной массы тела ($p = 0.0406$) на фоне избытка массы тела у 40.7 % пациентов, при этом ожирение в группе АГ зафиксировано у 25.8 % пациентов, в то время как избыточная масса тела — у 14.8 %. Пациенты с дефицитом массы тела в настоящем исследовании отсутствовали.

При исследовании компонентного состава тела методом биоимпедансометрии у пациентов с АГ зарегистрировано высокое среднее значение нормированной по росту жировой массы (34.15 ± 12.00), в 1.2 раза ($p = 0.0466$) превышающее показатели группы контроля (27.37 ± 11.17). Достоверных различий показателей тощей массы, активной клеточной массы, общей и внеклеточной жидкости, основного и удельного основного обмена ($p > 0.05$) у пациентов с АГ в сравнении с группой контроля не установлено.

sity in the AH group was noted in 25.8% of patients, while overweight — in 14.8%. Patients with weight deficit were absent in this research.

In studying the component composition of the body by bioimpedansometry in patients with AH, a high average value of fat mass normalized by height was recorded (34.15 ± 12.00), 1.2 times ($p = 0.0466$) higher than the control group (27.37 ± 11.17). Significant differences in indicators of lean mass, active cell mass, total and extracellular fluid, basal and specific basal metabolism ($p > 0.05$) in patients with AH compared with the control group was not established.

A biochemical blood test revealed lipid metabolism disorders in the AH group (Table 3). In the AH group an increase in proatherogenic fractions of the lipid profile was noted: the average of cholesterol (Ch) value, low density lipoproteins exceeded the control group by 1.12 times ($p > 0.05$); very low density lipoprotein cholesterol was 1.9 times higher than in the control group ($p = 0.0201$). In hypertension triglycerides exceeded this parameter in the control group by 1.5 times ($p = 0.0372$). The atherogenic index in the AH group was 1.4 times ($p = 0.0403$) higher in comparison with the control

Таблица 2. Распределение пациентов исследуемых групп по ИМТ, чел. (%)
Table 2. The distribution of patients of the studied groups according to BMI, persons (%)

Показатель / Index	Группа контроля (n = 27) Control group (n = 27)	Группа АГ (n = 54) AH group (n = 54)
Нормальная масса тела / Normal body weight	18 (66.6)	32 (59.26)*
Избыточная масса тела / Overweight	3 (11.1)	8 (14.81) *
Ожирение / Obesity:		
I ст. / I degree	3 (11.1)	7 (12.96)*
II ст. / II degree	2 (7.4)	5 (9.2)*
III ст. / III degree	1 (3.7)	2 (3.7)*

* Критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0.05$).
Criterion of reliability for differences from the control group ($p < 0.05$).

Таблица 3. Показатели липидного профиля в исследуемых группах
Table 3. Lipid profile indicators in the study groups

Показатель / Index	Группа контроля (n = 27) Control group (n = 27)	Группа АГ (n = 54) AH group (n = 54)
ОХ, ммоль/л TCh, mmol/l	4.01 ± 1.84	5.67 ± 2.30*
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL Ch, mmol/l	1.95 ± 0.28	1.50 ± 0.39*
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL Ch, mmol/l	2.89 ± 1.09	3.24 ± 1.14*
ХС ЛПОНП, ммоль/л VLDL Ch, mmol/l	0.56 ± 0.28	1.07 ± 0.31*
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1.55 ± 0.22	2.27 ± 0.41*
Индекс атерогенности, усл. ед. Atherogenic index, c.u.	2.13 ± 0.94	3.03 ± 0.80*

Примечание. ОХ — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ — триглицериды; * критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0.05$).

Note. TCh — total cholesterol, HDL Ch — high density lipoprotein cholesterol, LDL Ch — low density lipoprotein cholesterol, VLDL Ch — very low density lipoprotein cholesterol, TG — triglycerides; * criterion of reliability for differences from the control group ($p < 0.05$).

Биохимическое исследование крови выявило нарушения липидного обмена в группе АГ (табл. 3). В группе АГ отмечалось повышение проатерогенных фракций липидного профиля: среднее значение холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности превышало показатели группы контроля в 1.12 раза ($p > 0.05$); значение ХС липопротеидов очень низкой плотности было выше, чем в группе контроля, в 1.9 раза ($p = 0.0201$). При АГ триглицериды превышали данный показатель в группе контроля в 1.5 раза ($p = 0.0372$). Индекс атерогенности в группе АГ был в 1.4 раза ($p = 0.0403$) выше в сравнении с контролем на фоне снижения ХС липопротеидов высокой плотности в сравнении с контролем в 1.3 раза ($p = 0.0476$).

При анализе углеводного обмена достоверных различий показателей в группах контроля и АГ не выявлено ($p > 0.05$).

При проведении множественной корреляции отношения окружности талии к окружности бедер и показателей биоимпедансометрии в группе АГ установлена тесная ($p < 0.05$) ассоциация ОТ/ОБ с жировой массой, нормированной по росту, ИМТ и внеклеточной жидкостью.

Согласно данным оценки фактического питания, во всех группах выявлено недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов и витаминов; увеличение в рационе продуктов, богатых холестерином, общим жиром, насыщенными жирными кислотами, натрием, добавленным сахаром и общими углеводами, тогда как потребление белка, витамина С и железа оказалось адекватным (табл. 4).

У пациентов группы АГ выявлены признаки несбалансированного рациона питания по макро- и микронутриентам, в основном за счет избытка общего жира на 29.26 %, натрия — на

against the background of a decrease in the Ch of high density lipoproteins compared to the control by 1.3 times ($p = 0.0476$).

In analyzing carbohydrate metabolism there were no significant differences in indicators in the control and AH groups ($p > 0.05$).

When conducting a multiple correlation of the ratio of the waist circumference to the circumference of the hips and the bioimpedance indexes in the AH group it was stated a close ($p < 0.05$) association of WHR with fat mass normalized by height, BMI and extracellular fluid.

According to the data of assessment of actual nutrition in all groups it was revealed insufficient intake of dietary fibers, polyunsaturated fatty acids, trace elements and vitamins; an increase in the diet of foods rich in cholesterol, total fat, saturated fatty acids, sodium, added sugar and total carbohydrates, while the intake of protein, vitamin C and iron was adequate (Table 4).

Patients of the AH group showed signs of an unbalanced diet by macro- and micronutrients, mainly due to an excess of total fat by 29.26%, sodium — by 4.21%, cholesterol — by 8.27%, total carbohydrates — by 6.65%, added sugar — by 17.34% and saturated fatty acids — by 22.24% of the recommended intake against the background of a deficiency in dietary fibers — by 61.15%, polyunsaturated fatty acids — by 14.32%, trace elements (calcium, magnesium) and vitamins (vitamin A, group B vitamins, niacin).

CONCLUSION

The research revealed disturbances in nutritional status both in the group of patients with AH and in the control group (overweight in patients, imbalance in the daily diet compared to the recommended one which requires early correction of

Таблица 4. Отклонения фактического питания по нутриентам от адекватного в исследуемых группах, %
Table 4. Deviations of actual nutrition by nutrients from adequate in the studied groups, %

Показатель / Index	Группа контроля (n = 27) Control group (n = 27)	Группа АГ (n = 54) AH group (n = 54)
Белок / Protein	+ (2.42 ± 0.91)*	+ (2.31 ± 0.48)*
Холестерин / Cholesterol	+ (3.04 ± 0.82)	+ (8.27 ± 1.10)
Пищевые волокна / Dietary fibers	– (64.43 ± 10.15)	– (61.15 ± 9.06)
Натрий / Sodium	+ (2.98 ± 0.51)*	+ (4.21 ± 0.47)
Кальций / Calcium	– (14.82 ± 2.41)	– (15.02 ± 1.66)
Магний / Magnesium	– (12.47 ± 2.11)	– (18.43 ± 1.67)
Железо / Iron	– (2.54 ± 0.33)*	– (2.72 ± 0.28)*
Витамин А / Vitamin A	– (27.65 ± 3.04)	– (32.52 ± 3.60)
Витамин В1 / Vitamin B1	– (10.43 ± 1.48)	– (14.21 ± 1.55)
Витамин В2 / Vitamin B2	– (9.32 ± 1.95)	– (11.53 ± 1.77)
Ниацин / Niacin	– (7.43 ± 1.01)	– (8.84 ± 0.64)
Витамин С / Vitamin C	– (2.34 ± 1.44)*	– (2.95 ± 1.04)*
Общий жир / Common fat	+ (14.34 ± 2.66)	+ (29.26 ± 4.94)
НЖК / SFA	+ (7.56 ± 1.92)	+ (22.34 ± 3.55)
ПНЖК / PSFA	– (6.43 ± 3.07)	– (13.36 ± 5.19)
n-3 ПНЖК / n-3 PSFA	– (6.13 ± 2.83)	– (14.32 ± 4.14)
n-6 ПНЖК / n-6 PSFA	– (3.06 ± 0.83)	– (7.43 ± 0.90)
Добавленный сахар / Added sugar	+ (13.43 ± 2.23)	+ (17.34 ± 2.75)
Общие углеводы / Common carbohydrates	+ (4.53 ± 0.66)	+ (6.65 ± 0.58)

Примечание. + риск избытка нутриента в питании, – риск недостатка нутриента в питании; НЖК — насыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; * низкий риск избытка или недостатка нутриента в питании (< 3 %).
Note. + risk of excess nutrient in the diet, – risk of lack of nutrient in the diet; SFA — saturated fatty acids, PSFA — polyunsaturated fatty acids; * low risk of excess or lack of nutrient in the diet (< 3%).

4.21 %, холестерина — на 8.27 %, общих углеводов — на 6.65 %, добавленного сахара — на 17.34 % и насыщенных жирных кислот — на 22.24 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита в рационе пищевых волокон — на 61.15 %, полиненасыщенных жирных кислот — на 14.32 %, микроэлементов (кальция, магния) и витаминов (витамина А, витаминов группы В, ниацина).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлены нарушения в нутритивном статусе как в группе пациентов с АГ, так и в группе контроля (избыточная масса тела у пациентов, несбалансированность суточного рациона питания по сравнению с рекомендуемым, что требует ранней коррекции метаболических нарушений с целью предотвращения развития алиментарно-зависимых заболеваний). Достоверно более высокая частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения, с преобладанием абдоминального типа распределения жира, нарушения липидного обмена, избыток общего жира, холестерина, общих угле-

metabolic disorders in order to prevent the development of alimentary-dependent diseases). A significantly higher incidence of overweight and obesity with a predominance of the abdominal type of fat distribution, lipid metabolism disorders, an excess of total fat, cholesterol, total carbohydrates, added sugar and sodium in the diet in patients with arterial hypertension in comparison with the control group indicates the need to provide specialized nutritional assistance to this category of patients including their management together with a dietitian.

Considering the workload of outpatient therapists and the absence in most cases of full-time outpatient dietitians, the treatment of metabolic disorders in arterial hypertension can be carried out in Health Centers which have a dietitian staff and have all the resources to diagnose and correct nutritional disorders.

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

водов, добавленного сахара и натрия в питании у пациентов с артериальной гипертензией, по сравнению с контрольной группой, свидетельствует о необходимости оказания специализированной диетологической помощи данной категории пациентов и в том числе ведения их совместно с врачом-диетологом.

Учитывая загруженность терапевтов амбулаторного звена и отсутствие в большинстве слу-

чаев штатных амбулаторных диетологов, лечение метаболических нарушений при артериальной гипертензии возможно проводить в Центрах здоровья, имеющих в штате врача-диетолога и обладающих всеми ресурсами для диагностики и коррекции нарушений нутритивного статуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 4. С. 4–14.
2. World Health Organization. 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2008. WHO, Geneva.
3. Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Татарникова И.С., Лазарева Э.Ш., Бондарь Н.П. Опыт работы Новосибирского центра клинической диетологии и коррекции веса: технологии диагностики и реабилитации // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № S2. С. 91.
4. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Сухатерина Н.А., Лазарева Э.Ш., Бондарь К.П. Опыт организации Новосибирского центра клинической диетологии и коррекции веса: новые технологии питания и реабилитации // Вопр. питания. 2015. Т. 84, № S5. С. 100.
5. Дулин П.А., Горюцкий В.Н. Инсулинорезистентность как один из механизмов формирования артериальной гипертонии // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16, № 4. С. 104–106.
6. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Зуева М.А. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени // Пульмонология. 2009. № 3. С. 47–54.
7. Savva S.C., Lamnisos D., Kafatos A.G. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2013. No. 6. P. 403–419.
8. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) // Вестн. новых мед. технологий. 2015. № 2. С. 31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Татарникова Ирина Сергеевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Герасименко Оксана Николаевна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. (2014). Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 13 (4), 4–14.
2. World Health Organization (2008). 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. WHO, Geneva.
3. Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Tatarnikova I.S., Lazareva E.Sh., Bondar N.P. (2016). Experience of the Novosibirsk Center for Clinical Dietetics and Weight Correction: diagnostics and rehabilitation technologies. *Problems of Nutrition*, 85, S2, 91. In Russ.
4. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Suhaterina N.A., Lazareva E.Sh., Bondar N.P. (2015). Experience in the organization of Novosibirsk Center for Clinical Dietetics and Weight Correction: new technology of nutrition and rehabilitation. *Problems of Nutrition*, 84, S5, 100. In Russ.
5. Dulin P.A., Goryutsky V.N. (2014). The role of insulin resistance in the pathogenesis of arterial hypertension. *Health and Millenium Education*, 4, 104–106.
6. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Zuyeva M.A. (2009). Endothelial dysfunction and vascular remodeling with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease: new therapeutic targets. *Russ. Pulmonology*, 3, 47–54. In Russ.
7. Savva S.C., Lamnisos D., Kafatos A.G. (2013). Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *J. Diabet. Metab. Syndr. Obesity*, 6, 403–419.
8. Kireev S.S., Tokarev A.R. (2015). The central and peripheral hemodynamics in obesity (literature review and authors' research). *Journal of New Medical Technologies*, 2, 31.

ABOUT THE AUTHORS

Tatarnikova Irina Sergeyevna — Postgraduate Student of the Hospital Therapy and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University.

Gerasimenko Oksana Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Hospital Therapy and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University.

Шпагина Любовь Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Татарникова И.С., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А. Оценка нутритивного статуса при артериальной гипертензии: роль диетолога // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 4. С. 12–19.

Shpagina Lyubov Anatolyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Hospital Therapy and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Tatarnikova I.S., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A. (2019). Assessment of nutritional status in arterial hypertension: the role of a dietitian. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 12–19.



Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели

Надеев А.П.^{1,2}, Козьяев М.А.^{1,2}, Абышев А.А.¹, Чеканов М.Н.¹, Блажитко Е.М.¹, Пешкова И.В.¹, Овсянко Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical-morphological parallels

Nadeev A.P.^{1,2}, Kozyaev M.A.^{1,2}, Abyshev A.A.¹, Chekanov M.N.¹, Blagitko E.M.¹, Peshkova I.V.¹, Ovsyanko E.V.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2

АННОТАЦИЯ

С целью изучения гендерных, возрастных особенностей, этиологии, клиничко-морфологических форм внебольничных пневмоний, приведших к летальному исходу, проведена ретроспективная оценка результатов патолого-анатомических исследований умерших больных с внебольничными пневмониями, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска в 2016–2018 гг. Проводились морфологическое и бактериологическое исследования образцов легких умерших пациентов с диагнозом пневмонии.

Выявлено, что летальные исходы вследствие внебольничной пневмонии чаще наблюдались у мужчин, чем у женщин, в пожилом и старческом возрасте (56–67 %). Доля летальных исходов вследствие внебольничной пневмонии от всего количества патолого-анатомических вскрытий составила 2.6–3.8 %. Досуточная летальность отмечалась в 15–32 % случаев. Расхождение клиничского и патолого-анатомического диагнозов достигало 17.6 %. Наиболее распространенными верифицированными возбудителями внебольничной пневмонии оказались *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также микст-инфекция. Основной клиничко-морфологической формой внебольничной пневмонии являлась распространенная бронхопневмония (гнойная, с абсцедированием) (до 87.8 %), не имеющая специфической, зависящей от вида возбудителя, морфологической картины.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, этиология, эпидемиология, летальность, морфологические проявления.

ABSTRACT

Retrospective assessment of results of pathoanatomical researches on the deceased patients with community-acquired pneumonia treated in City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) in 2016–2018 is carried out for the purpose of studying gender, age features, etiology, clinical-morphological forms of the community-acquired pneumonia which resulted in lethal outcome. Morphological and bacteriological researches of lung samples in deceased patients with the diagnosis of pneumonia were conducted.

It is revealed that lethal outcomes owing to community-acquired pneumonia were more often observed in men, than in women, at advanced and senile age (56–67%). The rate of lethal outcomes owing to community-acquired pneumonia among all number of pathoanatomical thanatopsy made 2.6–3.8%. Lethality within the period of 24 hours of hospitalization was registered in 15–32% of cases. The divergence of clinical and pathoanatomical diagnoses reached 17.6%. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and also mixed-strain infection were

Поступила 03.09.2019
Принята 18.10.2019

*Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 03.09.2019
Accepted 18.10.2019

*Corresponding author
Nadeev Aleksandr Petrovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

the most widespread verified causative agents of community-acquired pneumonia. The main clinical-morphological form of community-acquired pneumonia was the widespread bronchial pneumonia (purulent, with abscessing) (up to 87.8%) which did not present specific morphological picture depending on a type of the causative agent.

Keywords: community-acquired pneumonia, etiology, epidemiology, lethality, morphological manifestations.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. В структуре смертности от болезней органов дыхания в России в 2015 г. на долю пневмоний приходилось 49.9 %; смертность в 2016 г. составила 21 на 100 тыс. населения. Высокий уровень смертности от болезней органов дыхания отмечается в Сибирском, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах. Этому способствуют климатические факторы, невысокая доступность медицинской помощи, обусловленная значительными расстояниями от населенных пунктов до центров специализированной медицинской помощи. В последние годы в некоторых регионах РФ наметилась тенденция к уменьшению заболеваемости и смертности от внебольничной пневмонии [1].

В обобщенном виде данные национальных эпидемиологических исследований в странах Европы свидетельствуют о том, что на 1000 населения пневмонию ежегодно переносят 5–8 чел. В США проведено исследование, включившее данные о 388 406 госпитализированных в течение 2004–2005 гг. пациентах с внебольничной пневмонией: распространенность внебольничной пневмонии варьировала от 0.33 на 1000 жителей у лиц молодого возраста до 35.8 на 1000 населения среди пожилых людей старше 90 лет [2].

Смертность от внебольничной пневмонии у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний составляет 1–3 %, у пациентов старше 60 лет при тяжелом течении пневмонии и наличии коморбидных состояний — 15–30 % [1]. Смертность от внебольничной пневмонии в отделениях реанимации и интенсивной терапии в случае адекватной начальной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных пациентов составила 20.7 % при пневмококковой этиологии пневмонии и 28 % — при непневмококковой [3]. Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов при внебольничной пневмонии остаются на высоком уровне, достигая 17–20 % [4].

Пожилую и старческий возраст оказывает существенное влияние на течение и прогноз внебольничной пневмонии. У лиц старших возраст-

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia belongs to the most frequent human diseases and is one of the leading causes of death owing to infectious diseases. In structure of mortality from diseases of the respiratory system in Russia in 2015 49.9% fell to the share of pneumonia; mortality in 2016 was 21 per 100 thousand of population. The high mortality rate of respiratory diseases is registered in the Siberian, Volga and the Far East federal districts. It is promoted by climatic factors, the low availability of medical care caused by considerable distances of settlements to the centers of specialized medical care. Recently the tendency to reduction of incidence and mortality from community-acquired pneumonia was outlined in some regions of the Russian Federation [1].

Generalized data of national epidemiological researches in the countries of Europe indicate that 5–8 people per 1000 population have a pneumonia annually. A research included data on 388 406 patients hospitalized during 2004–2005 with community-acquired pneumonia was conducted in the USA: the prevalence of community-acquired pneumonia varied of 0.33 per 1000 inhabitants among young persons up to 35.8 per 1000 population among senile persons older than 90 years [2].

Mortality from community-acquired pneumonia in persons of young and middle age without concomitant diseases is 1–3%, in patients of 60 years and older with the severe course of pneumonia and existence of comorbid states — 15–30% [1]. Mortality from community-acquired pneumonia in intensive care units in case of adequate initial antibacterial therapy in immunocompetent patients was 20.7% in pneumococcal pneumonia and 28% — in nonpneumococcal [3]. Divergences of clinical and pathoanatomical diagnoses in community-acquired pneumonia remain at the high level, reaching 17–20% [4].

Advanced and senile age has significant effect on the course and prognosis of community-acquired pneumonia. In persons of the senior age groups, lethality from community-acquired pneumonia reaches 15–30%, on autopsy the diagnosis of pneumonia was confirmed in every third de-

ных групп летальность вследствие внебольничной пневмонии достигает 15–30 %, на аутопсии у каждого третьего умершего старше 60 лет подтверждался диагноз пневмонии. Это обусловлено во многом особенностями микрофлоры: у 84,3 % пожилых пациентов из дыхательных путей выделяется несколько микроорганизмов — это ассоциации пневмококка, гемофильной палочки, энтеробактерий, грибов. Кроме вышеуказанных факторов на показатели смертности оказывают влияние сопутствующие заболевания, позднее обращение за медицинской помощью, неверная оценка тяжести при поступлении, не соответствующее стандартам лечение на амбулаторном и стационарном этапах [1]. Риск госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией значительно возрастал у лиц мужского пола; при использовании назогастрального зонда, чрезмерной полипрагмазии; у пациентов с гипоальбуминемией, анемией, инсультом, деменцией, сердечной недостаточностью, хроническими респираторными заболеваниями [5, 6]. Доля ошибочного назначения антибактериальных препаратов составляет почти 50 % от всех назначений препаратов этой группы [7, 8].

Несмотря на то, что в настоящее время описано более 100 микроорганизмов, способных вызывать инфекционный процесс нижних дыхательных путей, М. Woodhead et al., проанализировав 41 проспективное исследование в Европе, показали, что за большинство случаев внебольничной пневмонии ответственны около десяти возбудителей [7]. У больных с тяжелым, нередко летальным течением внебольничной пневмонии наиболее часто высеивались такие возбудители, как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella* spp., *Haemophilus influenzae* [8]. В исследовании А.Г. Чучалина показано, что при внебольничной пневмонии возрастает частота пневмококковой инфекции [9]. А.П. Чигищев указывает на увеличение роли *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Klebsiella pneumoniae* [10]. Вирусная инфекция выявлялась у 3–40 % больных с внебольничной пневмонией [7, 8].

Основным возбудителем внебольничной пневмонии в настоящее время является *Streptococcus pneumoniae* (30–50 % случаев заболевания). К более редким (3–5 %) «типичным» возбудителям относятся *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* (реже другие энтеробактерии — *Escherichia coli* и др.) [7–9, 11].

ceased patient older than 60 years. On the whole it is caused by features of microflora: the following several microorganisms are allocated from respiratory tracts in 84.3% of elderly patients: associations of pneumococcus, haemophilus influenzae, enterobacteria, fungi. Except the above-stated factors the concomitant diseases, the late request for medical care, incorrect assessment of severity at receipt, not conforming to standards treatment at out-patient and in-patient treatments [1] have an impact on rates of mortality. The risk of hospitalization of patients with community-acquired pneumonia considerably increased in males; when using the Levin tube, excessive polypragmasy; in patients with hypoalbuminemia, anemia, stroke, dementia, heart failure, chronic respiratory diseases [5, 6]. The rate of maladministration of antibacterial drugs makes nearly 50% of all administrated drugs of this group [7, 8].

In spite of the fact that nowadays more than 100 microorganisms capable to cause infectious process of the lower respiratory tract, having described and analysed 41 prospective researches in Europe, M. Woodhead et al. showed that about ten causative agents are responsible for the majority of cases of community-acquired pneumonia [7]. In patients with severe, quite often lethal course of community-acquired pneumonia such causative agents as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella* spp., *Haemophilus influenzae* were revealed the most often [8]. In A.G. Chuchalin's research it was shown that the frequency of pneumococcal infection increases in community-acquired pneumonia [9]. A.P. Chigishchev points to increase in a role of *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Klebsiella pneumoniae* [10]. The viral infection was registered in 3–40% of patients with community-acquired pneumonia [7, 8].

Nowadays the main causative agent of community-acquired pneumonia is *Streptococcus pneumoniae* (30–50% of cases). *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* are considered to be rarer “typical” causative agents (3–5%) (other enterobacteria are less common — *Escherichia coli*, etc.) [7–9, 11].

The limitation of diagnostic methods often results in the fact that the specific causative agent of infectious pathology of the lower respiratory tracts remains unclear to clinical physicians [12]. For this reason empirical therapy of community-acquired pneumonia begins with the impact on the expected,

Ограниченность диагностических методов приводит к тому, что клиницистам часто остается не ясен конкретный возбудитель инфекционной патологии нижних дыхательных путей [12]. По этой причине эмпирическая терапия внебольничной пневмонии начинается с воздействия на предполагаемого, наиболее часто встречающегося возбудителя (*Streptococcus pneumoniae* — 20–54 % случаев; *Chlamidophila pneumoniae* — 0–13%; *Haemophilus influenzae* — 3–15%; *Mycoplasma pneumoniae* — 0–15 %; *Moraxella catarrhalis* — 0–3 %; *Klebsiella pneumoniae* — 1–3 %; *Staphylococcus aureus* — 1–4 %; *Escherichia coli* — 1–3 %) и вероятного ко-патогена [11].

Для амбулаторной практики определенное значение имеют «атипичные» микроорганизмы (8–30 % случаев нетяжелой внебольничной пневмонии) — *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. При тяжелом течении внебольничной пневмонии существует вероятность инфицирования *Legionella pneumophila*. В ряде случаев внебольничная пневмония может быть вызвана *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, лиц с иммунодефицитным состоянием). Нередко (до 50 %) у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией выявляют два и более возбудителя, чаще всего это сочетание пневмококка с микоплазменной или хламидийной инфекцией, что утяжеляет течение заболевания [1, 7].

У 6000 больных, госпитализированных с внебольничной пневмонией в десяти европейских странах, возбудителем чаще всего являлся *Streptococcus pneumoniae*; приблизительно в 25 % случаев — «атипичные» патогены (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. и *Legionella* spp.) с тенденцией к нарастанию доли этих групп. В странах Средиземноморья (Франция и Испания) частота случаев пневмонии, вызванной *Legionella* spp., составляла 8–15 %. В других европейских странах значение этих патогенов достоверно меньше. *Coxiella burnetii* — вторая по частоте причина внебольничной пневмонии в северо-восточной Испании, намного реже встречающаяся в остальной части Европы. В США наиболее распространенным возбудителем внебольничной пневмонии оказался *Streptococcus pneumoniae* [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить гендерные, возрастные особенности, этиологию, клинико-морфологические формы внебольничных пневмоний, приведших к летальному исходу.

most often found causative agent (*Streptococcus pneumoniae* — 20–54% of cases; *Chlamidophila pneumoniae* — 0–13%; *Haemophilus influenzae* — 3–15%; *Mycoplasma pneumoniae* — 0–15%; *Moraxella catarrhalis* — 0–3%; *Klebsiella pneumoniae* — 1–3%; *Staphylococcus aureus* — 1–4%; *Escherichia coli* — 1–3%) and probable co-pathogen [11].

“Atypical” microorganisms (8–30% of cases of not severe community-acquired pneumonia) such as *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* matter for out-patient practice. In severe community-acquired pneumonia there is a probability of *Legionella pneumophila* infection. In some cases community-acquired pneumonia can be caused by *Pseudomonas aeruginosa* (in patients with mucoviscidosis, bronchoectatic disease, persons with immunodeficiency). Quite often (up to 50%) in adult patients with community-acquired pneumonia two and more agents are reveal, mostly this is the combination of pneumococcus with mycoplasmal or chlamydial infection that makes the course of disease more severe [1, 7].

In 6000 patients hospitalized with community-acquired pneumonia in ten European countries, the causative agent most often was *Streptococcus pneumoniae*; approximately in 25% of cases — “atypical” pathogens (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. and *Legionella* spp.) with a tendency to increase of share of these groups. In the countries of the Mediterranean (France and Spain) the frequency of cases of the pneumonia caused by *Legionella* spp. was 8–15%. In other European countries the proportion of these pathogens is reliably less. *Coxiella burnetii* is the second in frequency reason of community-acquired pneumonia in northeast Spain, much less common in the rest of Europe. In the USA *Streptococcus pneumoniae* [8] was the most widespread causative agent of community-acquired pneumonia.

AIM OF THE RESEARCH

To study gender, age features, an etiology, clinical-morphological forms of the community-acquired pneumonia resulted in lethal outcome.

MATERIALS AND METHODS

The retrospective assessment of results of pathoanatomical researches of the deceased patients with community-acquired pneumonia who were on treatment in a large multi-field City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) (the Chief Physician — the honored doctor of the Russian Federa-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена ретроспективная оценка результатов патолого-анатомических исследований умерших пациентов с внебольничными пневмониями, находившихся на лечении в крупной многопрофильной больнице — ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск) (главный врач — заслуженный врач РФ, профессор Ю.И. Бравве) (кочный фонд — 1600) в 2016–2018 гг. В 2016 г. в данной многопрофильной больнице количество патолого-анатомических вскрытий умерших пациентов составило 1239, в 2017 г. — 1062, в 2018 г. — 1292.

Проводились морфологическое и бактериологическое исследования образцов легких умерших пациентов с диагнозом пневмонии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа карт (протоколов) патолого-анатомического исследования за 2016 г. выявлено 46 (3.71 %) летальных исходов, вызванных внебольничной пневмонией, в 3 случаях (6.52 %) из них имело место расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов.

Мужчин было 32 (69.5 %), женщин — 14 (30.5 %). Среди возрастных групп преобладал пожилой возраст (60–79 лет) — 16 чел. (34.7 %). В среднем возрасте (36–59 лет) умерло 12 чел. (26.0%), в старческом возрасте (80–89) — 12 чел. (26.0 %), в молодом возрасте (18–35 лет) — 3 чел. (6.5%) и среди долгожителей (старше 90 лет) — 3 чел. (6.5 %). Досуточная летальность — 6 случаев (14.6 %). Средняя продолжительность пребывания в стационаре — 6.3 ± 0.86 сут.

Возбудители пневмоний ассоциированы с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. В большинстве случаев возбудитель при посмертном бактериологическом исследовании образцов легких не был выявлен (65.2 %). В остальных наблюдениях этиологическими факторами выступали: *Klebsiella pneumoniae* — 3 случая (6.5 %), *Escherichia coli* — 3 случая (6.5 %), *Staphylococcus aureus* — 2 случая (4.3 %), *Enterobacter faecium* — 1 случай (2.17 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 4 случая (8.6 %), *Proteus mirabilis* — 1 случай (2.17 %).

По клинко-морфологическим проявлениям пневмонии распределились следующим образом: бронхопневмонии (сливные, деструктивные, двусторонние) — 42 случая (91.3 %), крупозная пневмония — 3 случая (6.5 %), интерстициальная пневмония — 1 случай (2.1 %).

В 2017 г. выявлен 41 (3.86 %) летальный исход вследствие внебольничной пневмонии, в

tion, Professor Yu.I. Bravve) (bed capacity — 1600) in 2016–2018 was carried out. In 2016 in this multi-field hospital the number of pathoanatomical thanatopsies of the deceased patients was 1239, in 2017 — 1062, in 2018 — 1292.

Morphological and bacteriological studies of lung samples of the deceased patients with the diagnosis of pneumonia were conducted.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the analysis of patients' records (protocols) of pathoanatomical research for 2016 46 (3.71%) the lethal outcomes caused by community-acquired pneumonia are revealed, among them there were 3 cases (6.52%) with divergence of clinical and pathoanatomical diagnoses.

There were 32 men (69.5%) and 14 women (30.5%). Among age groups advanced age (60–79 years) prevailed — 16 people (34.7%). In the middle age (36–59 years) 12 people (26.0%) died, in senile age (80–89) — 12 people (26.0%), in young age (18–35 years) — 3 people (6.5%) and among long-livers (90 years are more senior) — 3 people (6.5%). Lethality within the period of 24 hours was registered in 6 cases (14.6%). The average duration of inpatient stay is 6.3 ± 0.86 days.

Causative agents of pneumonia are associated with the normal microflora colonizing the upper parts of respiratory tract. In most cases the causative agent at a postmortem bacteriological examination of lung samples was not revealed (65.2%). In other observations the following acted as etiological factors: *Klebsiella pneumoniae* — 3 cases (6.5%), *Escherichia coli* — 3 cases (6.5%), *Staphylococcus aureus* — 2 cases (4.3%), *Enterobacter faecium* — 1 case (2.17%), *Pseudomonas aeruginosa* — 4 cases (8.6%), *Proteus mirabilis* — 1 case (2.17%).

According to clinical-morphological manifestations of pneumonia they were distributed as follows: bronchial pneumonia (confluent, destructive, bilateral) — 42 cases (91.3%), croupous pneumonia — 3 cases (6.5%), interstitial pneumonia — 1 case (2.1%).

In 2017 the lethal outcome owing to community-acquired pneumonia was revealed in 41 (3.86%) cases; in 2 cases (4.87%) the divergence of clinical and pathoanatomical diagnoses took place. Lethality within the period of 24 hours was in 8 cases (19.5%). The average duration of inpatient stay was 13.5 ± 2.9 days.

There were 26 men (63.4%) and 15 women (36.5%). Among age groups persons of mature age

2 случаях (4.87 %) имело место расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов. Досуточная летальность — 8 случаев (19.5 %). Средняя продолжительность пребывания в стационаре — 13.5 ± 2.9 сут.

Мужчин было 26 (63.4 %), женщин — 15 (36.5 %). Среди возрастных групп преобладали лица в зрелом возрасте (36–59 лет) — 13 чел. (31.7 %), в старческом возрасте (80–89 лет) было 12 чел. (29.7 %), в пожилом возрасте (60–79 лет) — 11 чел. (26.8 %), в молодом возрасте (18–35 лет) — 5 чел. (12.2 %).

Положительные результаты бактериологического исследования образцов легких получены в 31 случае (75 %). Этиологическим фактором чаще всего выступали: *Klebsiella pneumoniae* — 10 случаев (32.3 %), *Escherichia coli* — 7 случаев (22.6 %), *Staphylococcus aureus* — 4 случая (12.9 %), *Enterobacter faecium* — 3 случая (9.7 %), *Staphylococcus haemolyticus* — 2 случая (6.45 %), *Alcaligenes* spp. — 1 случай (3.23 %), *Staphylococcus epidermidis* — 1 случай (3.23 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 1 случай (3.23 %), *Proteus mirabilis* — 1 случай (3.23 %), *Enterobacter agglomerans* — 1 случай (3.23 %).

По клинико-морфологическим проявлениям пневмонии распределились следующим образом: бронхопневмонии (сливные, деструктивные, двусторонние) — 36 случаев (87.8 %), крупозная пневмония — 4 случая (9.8 %), интерстициальная пневмония — 1 случай (2.4 %).

В 2018 г. было 34 (2.63 %) летальных исхода вследствие внебольничной пневмонии, в 6 случаях (17.6 %) из них имело место расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов. Досуточная летальность — 11 случаев (32.4 %). Средняя продолжительность пребывания в стационаре — 6.26 ± 1.5 сут.

Чаще внебольничную пневмонию диагностировали у мужчин — 20 чел. (58.8 %), реже у женщин — 14 пациентов (41.2 %). Среди возрастных групп преобладали лица старческого возраста (80–89 лет) — 12 чел. (35.3 %). В зрелом возрасте (36–59 лет) умерло 8 чел. (23.5 %), в пожилом возрасте (60–79 лет) — 10 чел. (29.4 %) и в молодом возрасте (18–35 лет) — 4 чел. (11.8 %).

Положительные результаты бактериологического исследования образцов легких получены в 20 случаях (58.8 %). Чаще всего этиологическими факторами выступали возбудители моноинфекции: *Klebsiella pneumoniae* — 6 случаев (30 %), *Escherichia coli* — 3 случая (15 %), *Staphylococcus aureus* — 4 случая (20 %), *Enterobacter faecium* — 1 случай (5 %), *Corynebacterium* spp. — 1 случай

(36–59 years) — 13 people (31.7%) prevailed, there were 12 people (29.7%) in senile age (80–89 years), in advanced age (60–79 years) — 11 people (26.8%), in young age (18–35 years) — 5 people (12.2%).

Positive results of bacteriological examination of lung samples were obtained in 31 cases (75%). Most often an etiological factor was the following: *Klebsiella pneumoniae* — 10 cases (32.3%), *Escherichia coli* — 7 cases (22.6%), *Staphylococcus aureus* — 4 cases (12.9%), *Enterobacter faecium* — 3 cases (9.7%), *Staphylococcus haemolyticus* — 2 cases (6.45%), *Alcaligenes* spp. — 1 case (3.23%), *Staphylococcus epidermidis* — 1 case (3.23%), *Pseudomonas aeruginosa* — 1 case (3.23%), *Proteus mirabilis* — 1 case (3.23%), *Enterobacter agglomerans* — 1 case (3.23%).

According to clinical-morphological manifestations of pneumonia were distributed in the following way: bronchial pneumonia (confluent, destructive, bilateral) — 36 cases (87.8%), croupous pneumonia — 4 cases (9.8%), interstitial pneumonia — 1 case (2.1%).

In 2018 there were 34 (2.63%) lethal outcomes owing to community-acquired pneumonia, in 6 cases (17.6%) among them the divergence of clinical and pathoanatomical diagnoses took place. Lethality within the period of 24 hours was in 11 cases (32.4%). The average duration of inpatient stay was 6.26 ± 1.5 days.

More often community-acquired pneumonia was diagnosed in men — 20 people (58.8%), and it was more rare in women — 14 patients (41.2%). Among age groups persons of senile age (80–89 years) prevailed — 12 people (35.3%). In mature age (36–59 years) 8 people (23.5%) died, in advanced age (60–79 years) — 10 people died (29.4%) and in young age (18–35 years) — 4 people (11.8%) died.

Positive results of bacteriological study of lung samples were obtained in 20 cases (58.8%). Most often the etiological factors of mono-infection were the following: *Klebsiella pneumoniae* — 6 cases (30%), *Escherichia coli* — 3 cases (15%), *Staphylococcus aureus* — 4 cases (20%), *Enterobacter faecium* — 1 case (5%), *Corynebacterium* spp. — 1 case (5%). In other observations the mixed nature of microflora was registered: *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter faecium* + *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* + *Candida albicans*; *Escherichia coli* + *Staphylococcus epidermidis* — 5 cases (25%).

(5 %). В остальных наблюдениях имел место смешанный характер микрофлоры: *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter faecium* + *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* + *Candida albicans*; *Escherichia coli* + *Staphylococcus epidermidis* — 5 случаев (25 %).

По клинико-морфологическим проявлениям пневмонии распределились следующим образом: одно- и двусторонние, субтотальные и тотальные, полисегментарные, долевыми, сливными бронхопневмониями (гнойные, фибринозно-гнойные, деструктивные, с абсцедированием) — 30 случаев (88.2 %), крупозная пневмония — 1 случай (2.94 %), интерстициальная пневмония — 3 случая (8.82 %).

Результаты, полученные при сопоставлении морфологической картины и возбудителя внебольничной пневмонии, представлены в таблице. Из таблицы видно, что специфических проявлений в зависимости от вида возбудителя в морфологической картине при пневмониях нет.

Морфологическое исследование легких при гнойной бронхопневмонии выявило в просвете бронхов и в обширных сливающихся полях альвеол наличие распадающихся нейтрофилов. Межальвеолярные перегородки за пределами очагов пневмонии инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами. При абсцедировании межальвеолярные септы разрушены с формированием полостей, заполненных гнойным экссудатом.

Доля летальных исходов вследствие внебольничной пневмонии от числа всех патологоанатомических вскрытий в настоящем исследовании составила 2.6–4 %, что соответствует показателям, представленным в ряде исследований [1, 4]. Частота выявления возбудителей внебольничной пневмонии в исследовании — от 35 до 75 %, что также соответствует данным научной литературы. Так, в исследовании Л.В. Кругляковой, С.В. Нарышкиной при внебольничной пневмонии положительные результаты определения возбудителя получены не более чем в 40–60 % случаев [1]. Частота верификации возбудителей по данным даже одних и тех же авторов может значительно варьировать. Например, пневмококк при внебольничной пневмонии высевался в 10–32.9 % случаев [1, 5, 6].

Несмотря на то, что основным возбудителем внебольничной пневмонии в настоящее время считается *Streptococcus pneumoniae* (30–50 % случаев заболевания) [7–9, 11], в нашем исследовании наиболее часто при проведении бак-

According to clinical-morphological manifestations of pneumonia were distributed the following way: unilateral and bilateral, subtotal and total, multisegmental, lobular, confluent bronchial pneumonia (purulent, fibrinopurulent, destructive, with abscessing) — 30 cases (88.2%), croupous pneumonia — 1 case (2.94%), interstitial pneumonia — 3 cases (8.82%).

The results received by comparison of morphological picture and the causative agent of community-acquired pneumonia are provided in the Table. The table shows that there are no specific manifestations in the morphological picture of pneumonia depending on a type of the causative agent.

The morphological study of lungs in purulent bronchial pneumonia revealed in a lumen of bronchi and in the extensive merging fields of alveoli existence of the breaking-up neutrophils. Inter-alveolar septums outside the pneumonia foci are infiltrated with segmentonuclear leukocytes. When abscessing interalveolar septums are destroyed with forming of the cavities filled with purulent exudate.

The share of lethal outcomes owing to community-acquired pneumonia from the number of all pathoanatomical thanatopsies in the present research made 2.6–4% that corresponds to the indicators provided in a number of studies [1, 4]. Frequency of identification of causative agents of community-acquired pneumonia in the research is from 35 to 75% which also corresponds to data of scientific literature. So, in L.V. Kruglyakova's, S.V. Naryshkina's research, positive samples of causative agent identification in community-acquired pneumonia are obtained in no more than 40–60% of cases [1]. Frequency of verification of causative agent by data of the same authors can vary considerably. For example, the pneumococcus in community-acquired pneumonia was found in 10–32.9% of cases [1, 5, 6].

In spite of the fact that nowadays the main causative agent of community-acquired pneumonia is considered to be *Streptococcus pneumoniae* (30–50% of cases) [7–9, 11], in our research mostly *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* were revealed when carrying out the bacteriological study of lung samples of the deceased patients. The increasing role of these types of causative agents in development of community-acquired pneumonia was confirmed by the data of a number of researchers. The prevalence of these causative agents is caused probably by the fact that lethal outcomes

Сопоставление результатов морфологического исследования легких и вида возбудителя в случаях летальной внебольничной пневмонии за 2016–2018 гг.

Comparison of results of morphological research of lungs and type of the causative agent in cases of lethal community-acquired pneumonia for 2016–2018

Распространенность процесса Diffusion of the process	Возбудитель Causative agent	Характер морфологических изменений Nature of morphological changes
Двусторонняя тотальная бронхопневмония Bilateral total bronchopneumonia	<i>Escherichia coli</i>	Гнойная бронхопневмония Purulent bronchopneumonia
Двусторонняя полисегментарная бронхопневмония Bilateral polysegmental bronchopneumonia	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Серозно-гнойная бронхопневмония с карнизацией Serosus-purulent bronchopneumonia with carnification
Двусторонняя тотальная бронхопневмония Bilateral total bronchopneumonia	<i>Enterobacter faecium</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Гнойная бронхопневмония Purulent bronchopneumonia
Двусторонняя нижнедолевая бронхопневмония Bilateral lower lobe bronchopneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Гнойная бронхопневмония Purulent bronchopneumonia
Двусторонняя субтотальная бронхопневмония Bilateral subtotal bronchopneumonia	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Гнойная абсцедирующая бронхопневмония Purulent abscessing bronchopneumonia
Двусторонняя полисегментарная бронхопневмония Bilateral polysegmental bronchopneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>	Гнойная бронхопневмония с абсцедированием Purulent abscess forming bronchopneumonia
Правосторонняя полисегментарная бронхопневмония Right-sided polysegmental bronchopneumonia	<i>Corynebacterium</i> spp.	Гнойная бронхопневмония с абсцедированием Purulent abscess forming bronchopneumonia
Правосторонняя нижнедолевая полисегментарная бронхопневмония Right-sided lower lobe polysegmental bronchopneumonia	<i>Staphylococcus aureus</i>	Гнойная бронхопневмония с абсцедированием Purulent abscess forming bronchopneumonia
Двусторонняя полисегментарная бронхопневмония Bilateral polysegmental bronchopneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	Гнойная бронхопневмония с абсцедированием Purulent abscess forming bronchopneumonia
Двусторонняя нижнедолевая бронхопневмония Bilateral lower lobe bronchopneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>	Гнойная бронхопневмония Purulent bronchopneumonia

териологического исследования образцов легких умерших пациентов выявляли *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, что подтверждает данные ряда исследователей о возрастающей роли этих видов возбудителей в развитии внебольничных пневмоний. Преобладание этих видов возбудителей обусловлено, вероятно, тем, что в основном летальные исходы наблюдали у лиц пожилого и старческого возраста (2016 г. — 67.2 %; 2017 г. — 56.5 %; 2018 г. — 64.7 %), с наличием у них коморбидных и полиморбидных состояний (сахарный диабет, артериальная гипер-

were generally observed in patients of advanced and senile age (2016 — 67.2%; 2017 — 56.5%; 2018 — 64.7%) with comorbid and multimorbid states (diabetes mellitus, arterial hypertension, coronary heart disease, etc.). It is characteristic that over the entire period of observation in none of the cases *Streptococcus pneumoniae* was found. Besides, the proportion of shedding of two and more causative agents reached 30%.

CONCLUSION

The conducted research allows to draw the following conclusions:

тензия, ишемическая болезнь сердца и др.). Характерно, что ни в одном из случаев за весь период наблюдения не был обнаружен *Streptococcus pneumoniae*. Кроме того, доля выделения двух и более возбудителей достигала 30 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Летальные исходы вследствие внебольничной пневмонии чаще наблюдались у мужчин, чем у женщин, и преимущественно в пожилом и старческом возрасте (56–67 %).

2. Летальность вследствие внебольничной пневмонии составила 2.6–3.8 %. Досуточная летальность отмечалась в 15–32 % случаев. Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов достигало 17.6 %.

3. Наиболее распространенными верифицированными возбудителями внебольничной пневмонии являлись *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также микст-инфекция (30 %).

4. Основной клинико-морфологической формой внебольничной пневмонии была распространенная бронхопневмония (гнойная, с абсцедированием) — до 87.8 % случаев, не имеющая специфической, зависящей от вида возбудителя, морфологической картины.

1. Lethal outcomes owing to community-acquired pneumonia were more often observed in men, than in women, and mainly in advanced and senile age (56–67%).

2. Lethality owing to community-acquired pneumonia was 2.6–3.8%. Lethality within the period of 24 hours was noted in 15–32% of cases. The divergence of clinical and pathoanatomical diagnoses reached 17.6%.

3. The most widespread verified causative agents of community-acquired pneumonia were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and also mixed-strain infection (30%).

4. Overwhelming bronchial pneumonia (purulent, with abscess formation) — up to 87.8% of cases, without specific, depending on a type of the causative agent and morphological picture is considered to be the main clinical-morphological form of community-acquired pneumonia.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Тяжелая внебольничная пневмония: диагностика и лечение (обзор литературы) // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2016. № 59. С. 98–108.
2. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality // *Thorax*. 2009. Vol. 64 (12). P. 1062–1069.
3. Благонравова А.С., Чубукова О.А., Широкова И.Ю., Коротаева С.В. Внебольничная пневмония у госпитализированных пациентов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 6 (61). С. 71–78.
4. Вёрткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 576 с.
5. Lin C.J., Chang Y.C., Tsou M.T. et al. Factors associated with hospitalization for community-acquired pneumonia in home health care patients in Taiwan // *Aging Clin. Exp. Res.* 2019 Mar 14. doi: 10.1007/s40520-019-01169-8.
6. Hamaguchi S., Suzuki M., Sasaki K. et al. Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study // *BMC Pulm. Med.* 2018. Vol. 18 (1): 88. doi: 10.1186/s12890-018-0648-y.
7. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. Vol. 17 (6). E1–59.

REFERENCES

1. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V. (2016). Severe community-acquired pneumonia: diagnostics and treatment (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 59, 98–108.
2. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. (2009). New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*, 64 (12), 1062–1069.
3. Blagonravova A.S., Chubukova O.A., Shirokova I.Yu., Korotaeva S.V. (2011). Community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 6 (61), 71–78.
4. Vyortkin A.L., Zayratyants O.V., Vovk E.I. (2009). *Final Diagnosis*. Moscow: GEOTAR-Media, 576 p. In Russ.
5. Lin C.J., Chang Y.C., Tsou M.T. et al. (2019 March 14). Factors associated with hospitalization for community-acquired pneumonia in home health care patients in Taiwan. *Aging Clin. Exp. Res.* doi: 10.1007/s40520-019-01169-8.
6. Hamaguchi S., Suzuki M., Sasaki K. et al. (2018). Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study. *BMC Pulm. Med.*, 18 (1), 88. doi: 10.1186/s12890-018-0648-y.

8. Ходош Э.М., Потейко П.И., Ефремова О.А. Внебольничная пневмония: возможности и проблемы этиологической диагностики // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2012. № 22 (141). С. 5–11.
9. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т. 25, № 2. С. 133–142.
10. Чигищев А.П. Особенности диагностики и оптимизация ведения пациентов с пневмонией // XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. М., 2015. С. 168–169.
11. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия // Терапия. 2018. № 1 (19). С. 63–71.
12. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. и др. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинко-морфологические особенности // Общая реаниматология. 2010. Т. 6, № 3. С. 5–14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Надеев Александр Петрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Козьяев Михаил Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Абышев Александр Андреевич — аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чеканов Михаил Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Благитко Евгений Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной и детской хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Пешкова Инесса Викторовна — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. проф. И.П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Овсянко Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Надеев А.П., Козьяев М.А., Абышев А.А., Чеканов М.Н., Благитко Е.М., Пешкова И.В., Овсянко Е.В. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клинко-морфологические параллели // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 20–29.

7. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17 (6), E1–59.
8. Khodosh E.M., Poteyko P.I., Efremova O.A. (2012). Community-acquired pneumonia: opportunities and problems of etiological diagnostics. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy*, 22 (141), 5–11. In Russ.
9. Chuchalin A.G. (2015). Pneumonia as an actual medical problem of the XXI century. *Russian Pulmonology*, 25, 2, 133–142. In Russ.
10. Chigishchev A.P. (2015). Features of diagnostics and optimization of managing patients with pneumonia. The XXV National Congress Of Respiratory Diseases. Moscow, pp. 168–169. In Russ.
11. Zaytsev A.A. (2018). Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnostics and antimicrobial therapy. *Therapy*, 1 (19), 63–71. In Russ.
12. Golubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V. et al. (2010). Community-acquired and nosocomial pneumonia: clinical and morphological features. *General Reanimatology*, 6 (3), 5–14.

ABOUT THE AUTHORS

Nadeev Aleksandr Petrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University; Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Kozyaev Mikhail Aleksandrovich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Pathological Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University; Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Abyshv Aleksandr Andreyevich — Post-graduate Student of the Pathological Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University.

Chekanov Mikhail Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the General Surgery Department, Novosibirsk State Medical University.

Blagitko Evgeny Mikhaylovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Hospital and Pediatric Surgery Department, Novosibirsk State Medical University.

Peshkova Inessa Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Anesthesiology and Critical Care Medicine n.a. Professor I.P. Vereshchagin Department, Novosibirsk State Medical University.

Ovsyanko Elena Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Human Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nadeev A.P., Kozyaev M.A., Abyshv A.A., Chekanov M.N., Blagitko E.M., Peshkova I.V., Ovsyanko E.V. (2019). Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical-morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 20–29.

Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края

Требухов А.В.¹, Жижелева В.Ю.², Мальцева М.В.², Найдовская Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул)

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул)

Features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory

Trebukhov A.V.¹, Zhizheleva V.Yu.², Maltseva M.V.², Naidovskaya N.A.²

¹Altai State Medical University (Barnaul)

²Altai State University (Barnaul)

АННОТАЦИЯ

В исследовании, изучавшем особенности иммунного статуса часто и длительно болеющих детей (ЧБД) — жителей Алтайского края, принял участие 31 ребенок обоего пола в возрасте от 3 до 5 лет. Все дети состояли в группе диспансерного учета детской поликлиники по месту жительства как «часто болеющие», страдающие рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей. В контрольную группу вошли 28 условно здоровых детей в возрасте 3–5 лет, не состоящих на учете в статусе часто болеющих. Всем участникам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, исследование биохимических показателей крови, комплексное иммунологическое обследование, комплексное исследование на паразитов, исследование на носительство герпес-вирусных инфекций (вирус папилломы человека, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ)).

В ходе анализа микрофлоры, высеваемой со слизистой оболочки полости носа и зева, в группе ЧБД выявлено носительство как условно-патогенной, так и патогенной микрофлоры. Чаще всего встречались *Staphylococcus (S.) epidermidis* (у 32 % детей), *Neisseria* spp. (у 23 %), *S. aureus* (у 15 %). У 60 % ЧБД установлена положительная реакция антител (АТ) к антигенам ЕА (IgG) и VCA (IgG) ВЭБ, а также положительные анти-ЦМВ IgG, причем АТ к ВПГ не обнаруживались изолированно от АТ к другим герпес-вирусам (ВЭБ, ЦМВ), в то время как АТ к ЦМВ встречалась в 25 % случаев, а АТ к ВЭБ — в 15 %, в остальных 60 % случаев наблюдалось их сочетание. Иммунологическое обследование детей не выявило выраженных нарушений иммунологического статуса, однако наблюдалась выраженная тенденция к снижению зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), а также Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Оценка интерферонового (ИФН) статуса выявила относительно низкий уровень ИФН-α у ЧБД.

Таким образом, большинство обследованных ЧБД не имели значимых нарушений иммунной системы, что требует от участковых педиатров более взвешенного подхода к тактике их обследования.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, иммунный статус, вирусно-бактериальные инфекции, герпес-вирусная инфекция.

ABSTRACT

The study of the immune status of often and long-term sick children (OSC) — residents of the Altai Territory, involved 31 male and female children aged 3 to 5 years. All children were followed-up at the children's clinic at the place of residence as "often sick," suffering from recurrent respiratory diseases of the upper respiratory tract. The control group consisted of 28 conditionally healthy children aged 3–5 years who were not registered as often sick. All participants underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including a complete blood count, a study of biochemical blood param-

Поступила 17.05.2019
Принята 20.06.2019

*Автор, ответственный за переписку
Требухов Андрей Владимирович: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.
E-mail: avtmed@mail.ru

Received 17.05.2019
Accepted 20.06.2019

*Corresponding author
Trebukhov Andrey Vladimirovich: Altai State Medical University, 40, Lenina Prospect, Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: avtmed@mail.ru

eters, a comprehensive immunological examination, a comprehensive parasite screening, an examination on herpes virus infections (human papillomavirus, Epstein — Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV)).

The analysis of microflora from the mucosa of the nasal cavity and pharynx revealed both opportunistic and pathogenic microflora in the group of OSC. *Staphylococcus (S.) epidermidis* (in 32% of children), *Neisseria* spp. (in 23%), *S. aureus* (in 15%) were most often found. 60% of OSC had a positive antibody (AB) response to EA (IgG) and VCA (IgG) antigens of EBV, as well as positive anti-CMV IgG. The analysis showed that AB to HSV were not detected in isolation from AB to other herpes viruses (EBV, CMV), while AB to CMV were found in 25% of cases, and AB to EBV — in 15%. The remaining 60% of cases accounted for their combination. An immunological examination of children did not reveal pronounced disorders of the immunological status, but there was an apparent decrease in the number of mature T-lymphocytes (CD3+), T-helper cells (CD4+), as well as T-cytotoxic lymphocytes (CD8+). Assessment of interferon (IFN) status revealed a relatively low level of IFN- α in the OSC.

Thus, the majority of examined OSC did not have significant disorders of the immune system, which requires local pediatricians to take a more balanced approach to the tactics of their examination.

Keywords: often and long-term sick children, immune status, viral-bacterial infections, herpes virus infection.

ВВЕДЕНИЕ

Часто и длительно болеющие дети (ЧБД) являются актуальной проблемой современной педиатрии, занимают достаточно большую долю и среди пациентов детских аллергологов-иммунологов [1–3]. Следует отметить, что данная проблема имеет не только медицинские аспекты, но и социально-психологические, поскольку члены семьи вынуждены длительное время не работать, чтобы ухаживать за болеющим ребенком. Это обуславливает так называемую вынужденную безработицу, прежде всего их матерей, пропуски посещения детских учреждений и, как следствие, нарастающую психологическую неудовлетворенность, конфликтность в семье и обществе [3–5].

Количество подобных детей, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65 % детской популяции. Данный показатель сильно варьирует в различных регионах РФ, возрастных группах и имеет тенденцию к прогрессивному росту [6, 7].

Отметим, что термин «часто и длительно болеющие дети» не является диагнозом, а обозначает диспансерную группу детей, характеризующуюся более высоким уровнем заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в сравнении со сверстниками [8]. По определению ВОЗ критерием для присвоения статуса «часто болеющий ребенок» является частота эпизодов острого респираторного заболевания (ОРЗ) за год. В России, согласно таблице критериев Альбицкого — Баранова (1986), одним из главных оснований для включения ребенка в группу ЧБД является частота эпизодов ОРЗ (ОРВИ) в год. Так, для первого года жизни — это 4 эпизода и более, а для трехлетнего возраста — 6 и более. У детей старше 3 лет в качестве критерия для включения в группу ЧБД используют «инфекционный индекс» — отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение

INTRODUCTION

Often and long-term sick children (OSC) are an urgent problem of modern pediatrics, and they represent a large proportion of patients visiting pediatric allergologists and immunologists [1–3]. It should be noted that this problem has not only medical aspects but also socio-psychological ones, as family members are forced to not work for a long time in order to care for a sick child. This problem causes the so-called forced unemployment, primarily of their mothers, missing in a preschool; as a result, growing psychological unsatisfaction, conflictness in the family and society [3–5].

The number of such children, according to various authors, ranges from 20 to 65% of the child population. This indicator varies significantly in different regions of the Russian Federation and age groups and tends to gradual growth [6, 7].

The term “often and long-term sick children” is not a diagnosis, but designates a dispensary group of children characterised by a higher incidence of acute respiratory viral infections (ARVI) compared to peers [8]. According to the WHO definition, the criterion for assigning the status of “often sick child” is the frequency of episodes of acute respiratory disease (ARD) per year. In Russia, according to the table of criteria of Albitsky — Baranov (1986), one of the main reasons to include a child in the OSC group is the frequency of ARD (ARVI) episodes per year. So, for the first year of life — this is 4 episodes or more, and for three years of age — 6 or more. In children older than 3 years, the “infectious index” is used as a criterion for inclusion in the OSC group — the ratio of the sum of all cases of ARD during the year to the child’s age (in years). The infectious index in children from the group of often and long-term sick patients is 1.1–3.5, while in rarely ill children, its values do not exceed 0.2–0.3.

года к возрасту ребенка (в годах). Инфекционный индекс у детей из группы часто и длительно болеющих составляет 1.1–3.5, при этом у редко болеющих детей его значения не превышают 0.2–0.3. Следует отметить, что ЧБД относятся ко II группе здоровья (т. е. дети с риском развития хронического заболевания).

Проблеме ЧБД посвящено достаточно много работ, в которых авторы уделяли внимание инфекционной составляющей заболевания, анализу иммунного статуса таких детей, вопросам диспансеризации, лечения и профилактики заболеваний, что нашло отражение в статьях, руководствах и рекомендациях по тактике ведения данной группы больных [6, 9]. Однако вследствие разрозненности данных невозможно говорить о единой картине взаимосвязи инфекционной составляющей и нарушений системы иммунитета у ребенка. Более того, работ по проблеме ЧБД в Алтайском крае в доступной литературе крайне мало, хотя именно для Алтайского края характерен высокий, по сравнению с другими регионами Сибири, общий уровень заболеваемости населения. Это связывают с особенностью Алтайского края как региона, подвергшегося воздействию в 40–50-е годы XX в. наземных ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, с близостью космодрома Байконур, с воздействием на экологию региона компонентов отработанных ступеней космических ракет и ракетного топлива. Следует отметить и тот факт, что территория Алтайского края относится к «иммунозначимым» биогеохимическим провинциям с зональным природным дефицитом ряда микроэлементов, в том числе селена и йода. Все это создает условия для развития иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей иммунного статуса часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края. В задачи работы входило:

- 1) определить характер микробной флоры слизистых оболочек носоглотки ЧБД и оценить распространенность инфицированности герпес-вирусами в группе ЧБД;
- 2) выявить особенности иммунного статуса ЧБД в условиях вирусно-бактериальной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2017–2018 гг. на базе лаборатории биомедицины кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский госу-

It should be noted that OSC belong to the II group of health (i.e. children with a risk of developing a chronic disease).

A lot of studies have been devoted to the issue of OSC, in which the researchers paid attention to the infectious component of the disease, analysis of the immune status of such children, issues of clinical examination, treatment and prevention of diseases, which was reflected in articles, guidelines and recommendations on management tactics for this group of patients [6, 9]. However, due to the fragmentation of the data, it is impossible to talk about a single picture of the relationship of the infectious component and disorders of the immune system in a child. Moreover, the research of OSC in the Altai Territory is extremely limited, although the Altai Territory has a high morbidity rate compared with other regions of Siberia. This is often associated with the features of the Altai Territory as a region that was affected by the consequences of the ground Semipalatinsk nuclear tests in the 40–50s of the twentieth century, and effect of spent stages of space rockets and rocket fuel due to the proximity of the Baikonur cosmodrome. It is worth noting that the Altai Territory belongs to the “immuno-significant” biogeochemical provinces with zonal natural deficiency of many microelements, including selenium and iodine. All this creates the conditions for the development of immunodeficiency states and related diseases.

AIM OF THE RESEARCH

To study features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory. The tasks of the work included:

- 1) to determine the nature of the microbial flora of the mucous membranes of the nasopharynx in the OSC and to assess the prevalence of contamination by herpes viruses in the group of OSC;
- 2) to identify the characteristics of the immune status of OSC in a viral-bacterial infection.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in 2017–2018 in the biomedicine laboratory of the Physiology Department of Altai State University and the office of a pediatric allergologist-immunologist in the polyclinic of the Barnaul City Children's Hospital No. 5. The main group included 31 children aged 3 to 5 years, male and female. All the children attended the preschool and were monitored in the local children's polyclinic as “often and long-term

дарственный университет» и кабинета детского аллерголога-иммунолога в поликлинике Городской детской больницы № 5 г. Барнаула. В основную группу вошел 31 ребенок в возрасте от 3 до 5 лет, обоего пола. Все дети посещали детское дошкольное учреждение и состояли в группе диспансерного учета детской поликлиники по месту жительства как «часто и длительно болеющие», страдающие рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (отиты, ринофарингиты, тонзиллиты, бронхиты). Контрольную группу составили условно здоровые дети того же возраста обоего пола ($n = 28$), не состоящие на учете как «часто и длительно болеющие».

Частота ОРВИ у детей основной группы была от 8 эпизодов и более в год со средней длительностью заболевания более 10 дней и встречалась у 85 % детей, при этом инфекционно-воспалительный синдром регистрировался с рождения у 18 % детей, а аллергические реакции в анамнезе отмечались у 62 % детей, что определяло дальнейшую тактику обследования, в том числе для исключения сенсибилизации к неинфекционным аллергенам. В ходе исследования не было выявлено ни одного случая гельминтоза, однако наблюдался высокий процент (более 92) инфицированности детей герпес-вирусной инфекцией, в связи с чем обследуемые с герпес-вирусной инфекцией были разделены на три группы:

1-я группа — часто и длительно болеющие дети — носители цитомегаловируса (ЦМВ) ($n = 10$);

2-я группа — часто и длительно болеющие дети — носители вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) ($n = 8$);

3-я группа — часто и длительно болеющие дети с ко-инфекцией ВЭБ, ЦМВ, вируса простого герпеса (ВПГ) ($n = 10$).

Всем испытуемым проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее:

— общий анализ крови — по стандартной методике с использованием автоматического гематологического анализатора Mythic 22 (КНР);

— исследование биохимических показателей крови на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 4000-C311 (США);

— комплексное исследование на паразитов методом PARASEP. Для оценки бактериологического статуса проводился посев из носа и зева на микрофлору по стандартной методике;

— комплексное иммунологическое обследование, которое выполнялось на базе КГБУЗ «Ал-

sick», suffering from recurrent upper respiratory infections (otitis media, rhinopharyngitis, tonsillitis, bronchitis). The control group consisted of relatively healthy male and female children of the same age ($n = 28$), not monitored as “often and long-term sick”.

The frequency of ARVI in children of the main group was from 8 episodes or more per year with an average disease duration of more than 10 days and was observed in 85% of children, while infectious and inflammatory syndrome was recorded from birth in 18% of children, and 62 % children had a history of allergic reactions, which determined further examination tactics and demand to exclude sensitization to non-infectious allergens as well. In the study, no cases of helminthiasis were detected; however, there was a high percentage (over 92) of children infected with the herpes virus, and therefore, those examined with herpes virus infection were divided into three groups:

group 1 — often and long-term sick children — carriers of cytomegalovirus (CMV) ($n = 10$);

group 2 — often and long-term sick children — carriers of the Epstein — Barr virus (EBV) ($n = 8$);

group 3 — often and long-term sick children with co-infection with EBV, CMV, herpes simplex virus (HSV) ($n = 10$).

All subjects underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including:

— complete blood count — according to standard methods using an automatic hematological analyser Mythic 22 (China);

— study of biochemical blood parameters on an automatic biochemical analyser Cobas 4000-C311 (the USA);

— comprehensive parasites screening using the PARASEP method. To assess the bacteriological status, we examined microflora from nose and pharynx according to the standard method;

— a comprehensive immunological examination, carried out on by the Altai Diagnostic Centre (the Research Institute of Physiology (Barnaul)), with determination of total concentrations of IgA, IgG, IgM (enzyme-linked immunosorbent assay using a panel manufactured by Vector-Best CJSC, Russia). In addition, taking into account that allergic reactions were recorded in 62% of children, to exclude sensitization to infectious allergens, an allergological examination was performed and blood concentrations of IgE_{total} and $IgE_{specific}$ of inhalant and food allergens were determined (standard panel).

тайский диагностический центр» НИИ физиологии СО РАН (Барнаул), с определением общих концентраций IgA, IgG, IgM (метод твердофазового иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Кроме того, учитывая, что аллергические реакции регистрировались у 62 % детей, для исключения сенсибилизации к инфекционным аллергенам проводилось аллергологическое обследование и определение в крови концентраций IgE_{общ} и IgE_{спец} ингаляционных и пищевых аллергенов (стандартная панель).

Иммунофенотипирование лимфоцитов с определением CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+ проводилось с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам на клетках иммунной системы методом проточной лазерной цитофлуорометрии с помощью проточного цитометра Beckman Coulter FC 500 (США). Кроме того, оценивалась бактерицидная активность с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определялись фагоцитарный индекс (ФИ) и интерфероновый статус по стандартным методикам.

Определение антител (АТ) к наиболее распространенным в регионе паразитам (описторхисам, аскаридам, лямблиям, бычьему и свиному цепням, эхинококкам, возбудителям токсокароза, стронгилоидоза) проводилось методом иммуноферментного анализа крови обследуемых. Кроме того, для исключения криптогенной инвазии исследовался кал методом PARASEP. Исследование детей на носительство герпес-вирусных инфекций осуществлялось с определением антител, а также методом ПЦР к вирусу папилломы человека (ВПЧ), ВЭБ, ЦМВ, ВПГ. Для исследования характера микрофлоры до лечения выполняли посевы мазков из слизистой носоглотки. Оценивали состав микрофлоры у обследуемых детей по стандартной методике.

Все полученные в ходе исследования данные подвергались математической обработке с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SPSS и STATISTICA. Данные представлены в виде среднего, ошибки среднего, доверительного интервала ($p < 0.05$). Достоверность различий в работе оценивалась с использованием t -критерия Стьюдента для неравнозначных выборок ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что возбудителями ОРВИ у детей являются различные вирусы, имеющие

Immunophenotyping of lymphocytes with the determination of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+ was carried out using monoclonal antibodies to surface differentiation antigens on the cells of the immune system by laser flow cytofluorometry using a Beckman Coulter FC 500 flow cytometer (the USA). Also, we assessed bactericidal activity by the nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test. The phagocytic index (PI) and interferon status were determined by standard methods.

Antibodies to the most common parasites in the region (opisthorchid flukes, ascarids, *Giardia lamblia*, beef and pork tapeworms, echinococci, causative agents of toxocariasis, strongyloidiasis) were determined by enzyme-linked immunosorbent analysis of the blood of the subjects. Besides, to exclude cryptogenic invasion, feces were studied using the PARASEP method. The examination of children on herpes virus infections was carried out with the determination of AB, as well as by PCR to human papillomavirus (HPV), EBV, CMV, HSV. To study the nature of the microflora, before treatment of the subjects, inoculation of medium of the smears from the nasopharynx was performed. The microflora composition in the examined children was evaluated by a standard method.

All data obtained during the study were mathematically processed using the methods of variation statistics using the SPSS and STATISTICA application software package. Data presented include the mean, the error of the mean, confidence interval ($p < 0.05$). The significance of differences was evaluated using Student's t -test for unequal samples ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

It is well known that the causative agents of ARVI in children are various viruses that have high tropism to certain sections of the respiratory tract, which contributes to their colonization. At the same time, numerous studies indicate the occurrence of secondary immune deficiency in patients with herpes virus infection (HVI), which is most often caused by a decrease in the number of cells of the immune system and/or their functional insufficiency, as well as an imbalance of the components of the immunoreactivity system [10–12]. This fact, in our opinion, contributes to the mixed infections of varying severity with the affection of different parts of the respiratory tract by the agents of bacterial microflora — first of all, opportunistic

высокую тропность к определенным отделам дыхательных путей, что способствует их колонизации. Вместе с тем многочисленные исследования свидетельствуют о возникновении у пациентов с герпес-вирусной инфекцией (ГВИ) вторичной иммунной недостаточности, которая чаще всего обусловлена снижением количества клеток иммунной системы и (или) их функциональной недостаточностью, а также дисбалансом компонентов системы иммунореактивности [10–12], что, на наш взгляд, способствует развитию микст-инфекций разной степени тяжести с поражением различных отделов дыхательных путей представителями бактериальной микрофлоры — прежде всего, условно-патогенными (УП) [13, 14]. Данный аспект характерен в первую очередь для группы ЧБД, у которых, как правило, отмечается сочетание нескольких возбудителей, например, варианты вирусно-бактериальной ассоциации, которая по разным литературным данным составляет от 10 до 35 % всех случаев заболеваний [7, 10, 15]. Исходя из этого обстоятельства можно сделать предположение, что основу этиологии рецидивирующих вирусно-бактериальных заболеваний у ЧБД составляют именно вирусно-бактериальные ассоциации [15–17]. Подобное сочетание вирусной и бактериальной инфекции может приобретать дополнительные патогенные свойства по отношению к иммунной системе ребенка, способствуя высокой частоте так называемых простудных заболеваний.

Учитывая вышеизложенное, мы провели анализ микрофлоры, высеваемой со слизистых оболочек полости носа и зева у обследуемых детей. В рассматриваемой группе часто и длительно болеющих детей выявлены представители как УП микрофлоры (в диагностически значимых величинах), так и патогенной микрофлоры (рисунок). Наиболее распространенными были *Staphylococcus (S.) epidermidis* (у 32 % детей), *Neisseria* spp. (23 %), *S. aureus* (15 %). Подобные особенности состава микрофлоры могут быть обусловлены снижением как местного, так и системного иммунитета, что определило дальнейшую тактику исследования.

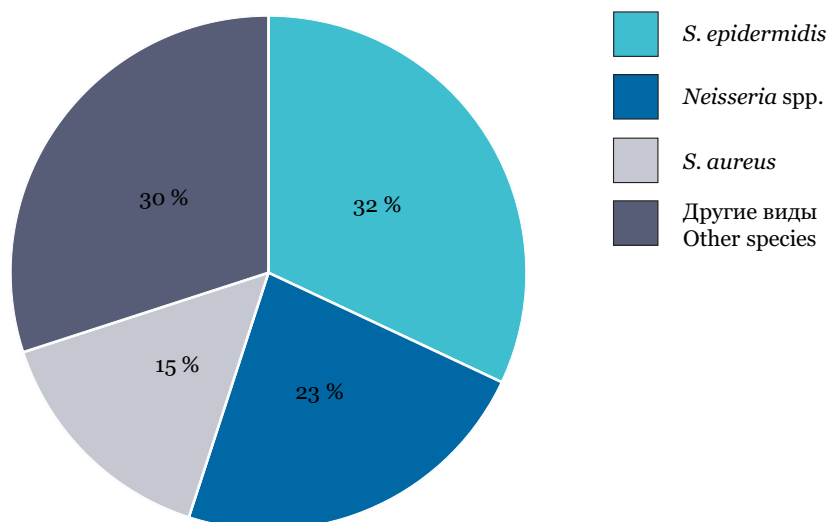
Мы провели оценку инфицированности герпес-вирусной инфекцией исследуемой нами группы ЧБД путем определения антител и уровня их avidности к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ. Кроме того, для верификации полученных результатов дополнительно проводился ПЦР-анализ образцов крови, в ходе которого ни в одной пробе не было обнаружено ДНК исследуемых вирусов. Однако при исследовании методом иммуноферментного

pathogens (OP) [13, 14]. This aspect is characteristic primarily for the group of OSC having, as a rule, a combination of several pathogens, for example, variants of the virus-bacterial association, which, according to various research data, makes up 10 to 35% of all cases of diseases [7, 10, 15]. Based on this circumstance, one can assume that the recurrent viral and bacterial diseases in OSC are caused by viral and bacterial associations [15–17]. Such a combination of viral and bacterial infections can acquire additional pathogenic properties concerning the child's immune system, contributing to the high incidence of so-called colds.

Given the above, we analysed the microflora inoculated from the mucous membranes of the nasal cavity and pharynx in the examined children. The analyses identified representatives of both OP (in diagnostically significant values) and pathogenic microflora (Figure) in the considered group of OSC. The most common were *Staphylococcus (S.) epidermidis* (in 32% of children), *Neisseria* spp. (23%) and *S. aureus* (15%). Similar microflora composition may be due to a decrease in both local and systemic immunity, which determined the further tactics of the study.

We studied herpes virus infection in the group of OSC by determining the AB and their avidity level for HSV, CMV and EBV. Also, to verify the results obtained, additional PCR analysis of blood samples was carried out, during which we failed to detect DNA of the studied viruses in any samples. However, when tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 60% of the subjects showed a positive reaction of AB to antigens EA (IgG) and VCA (IgG) of EBV, as well as positive anti-CMV IgG [16]. There were no cases of detection of positive anti-CMV AB of the IgM class in the study sample. It was also established that AB to HSV were not detected in isolation from AB to other herpes viruses (EBV, CMV), while AB to CMV were found in 25% of cases, and AB to EBV were found in 15%. In the remaining 60% of cases, on the contrary, their combination was observed: AB were detected for HSV and CMV and/or EBV. An analysis of the relationship between the nature of the nasopharyngeal microflora and the AB to herpes viruses in the studied groups of OSC did not reveal significant differences ($p > 0.05$).

Considering the prevailing nature of mixed infection in the OSC group, we assessed the state of systemic immunity based on the results of lymphocyte phenotyping (Table 1). An analysis of the



Характеристика микрофлоры по результатам микробиологического исследования полости носа и зева у ЧБД
Microflora characteristics according to the results of microbiological examination of the nasal cavity and pharynx in OSC

анализа (ИФА) у 60 % обследуемых обнаружена положительная реакция АТ к антигенам ЕА (IgG) и VCA (IgG) ВЭБ, а также положительные анти-ЦМВ IgG [16]. Случаев обнаружения положительных анти-ЦМВ АТ класса IgM в исследуемой выборке не было. Также установлено, что АТ к ВПГ не выявлялись изолированно от АТ к другим герпес-вирусам (ВЭБ, ЦМВ), в то время как АТ к ЦМВ встречались в 25 % случаев, а АТ к ВЭБ — в 15 %. В оставшихся 60 % случаев наблюдалось, наоборот, их комбинирование: обнаруживались АТ как к ВПГ, так и к ЦМВ и (или) ВЭБ. Анализ взаимосвязи характера микрофлоры носоглотки и наличия АТ к герпес-вирусам из исследуемых групп у ЧБД не выявил достоверных различий ($p > 0.05$).

Учитывая преобладающий характер в группе ЧБД микст-инфекции, мы провели оценку состояния системного иммунитета по результатам фенотипирования лимфоцитов (табл. 1). Анализ полученных результатов свидетельствует об отсутствии в обследуемой группе детей с выраженными нарушениями иммунного статуса. Вместе с тем выявлена четко выраженная во всех группах тенденция к снижению показателей числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), а также Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) [18]. Однако сравнительный межгрупповой анализ данных показал, что число клеток CD45+, CD19+ и ФИ достоверно выше в подгруппе 2 в сравнении с подгруппами 1 и 3 и контролем, в то время как иммунорегуляторный индекс достоверно ниже в подгруппе 3

results indicates the absence of children with severely impaired immune status in the examined group. At the same time, a tendency toward a decrease in the number of mature T-lymphocytes (CD3+), T-helper cells (CD4+), and also T-cytotoxic lymphocytes (CD8+) was clearly expressed in all groups [18]. However, a comparative intergroup analysis of the data showed that the number of CD45+, CD19+ cells, and PI was significantly higher in subgroup 2 compared with subgroups 1 and 3 and the control group, while the immunoregulatory index was significantly lower in subgroup 3 compared with the control group and subgroups 1 and 2, which indicates a relative decrease in the activity of cellular immunity in this group. Also noteworthy is the decrease in the spontaneous NBT test in subgroup 2, which indicates a weakening of the activity of the phagocytic link of nonspecific immunity [19].

According to the studies, selective insufficiency of one or more classes of immunoglobulins in OSC occurs in 20–90% of cases. In our work, an assessment of humoral immunity did not reveal any diagnostically significant disorders in this link. However, a comparative intergroup analysis of the data revealed that the level of IgA was significantly higher in subgroup 3, while the levels of this immunoglobulin in subgroups 1 and 2 were at the lower limit of the norm (Table 2).

Evaluation of interferon status in often and long-term sick children with a determination of the

Таблица 1. Показатели системного иммунитета у ЧБД с ко-инфекцией ЦМВ и ВЭБ ($M \pm m$)
Table 1. Indicators of systemic immunity in OSC with co-infection of CMV and EBV ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Подгруппа 1 (ЧБД с ЦМВ) Subgroup 1 (OSC with CMV)	Подгруппа 2 (ЧБД с ВЭБ) Subgroup 2 (OSC with EBV)	Подгруппа 3 (ЧБД с ЦМВ + ВЭБ) Subgroup 3 (OSC with CMV + EBV)	Контрольная группа (здоровые дети) Control group (healthy children)	Норма Norm
CD45+, $\cdot 10^9/\text{л}$ CD45+, $\cdot 10^9/\text{л}$	5.2 ± 2.3	$10.2 \pm 0.9^*$	6.3 ± 1.41	6.4 ± 2.41	4–9
CD3+, %	61.8 ± 4.1	$56.9 \pm 0.9^*$	62.4 ± 3.0	64 ± 5.8	66–76
CD4+, %	34.2 ± 5.1	33.6 ± 7.7	35.4 ± 3.8	38 ± 4.7	33–41
CD8+, %	18.3 ± 0.7	19.1 ± 1.8	24.9 ± 4.6	19 ± 2.1	27–35
CD16+/ CD56+	12.9 ± 5.9	15.4 ± 3.6	16.3 ± 2.4	15 ± 6.0	10.6–22.4
CD19+, %	$18.6 \pm 11.4^*$	24.7 ± 2.1	19.2 ± 2.6	17 ± 5.0	21.0–28.0
CD4+/CD8+ (ИРИ) CD4+/CD8+ (IRI)	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	$1.4 \pm 0.5^*$	1.7 ± 2.1	1.1–1.4
ФИ, % / PI, %	53.3 ± 29.8	$66.0 \pm 6.6^*$	57.5 ± 8.7	56.0 ± 5.0	35.0–50.0
НСТ спонтанный, ед. NBT spontaneous, units	0.5 ± 0.2	$0.3 \pm 0.03^*$	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.3–0.7
НСТ, стимулированный, ед. NBT stimulated, units	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.06	0.9 ± 0.06	0.6 ± 0.2	0.3–0.7

Примечание. ИРИ — иммунорегуляторный индекс, ФИ — фагоцитарный индекс; * $p < 0.05$ — достоверность различий при сравнении средних показателей.

Note. IRI — immunoregulatory index, PI — phagocytic index; * $p < 0.05$ — reliability of differences when comparing averages.

в сравнении с группой контроля и подгруппами 1 и 2, что указывает на относительное снижение активности клеточного иммунитета в данной группе. Обращает также на себя внимание и снижение показателей спонтанного НСТ-теста в подгруппе 2, что указывает на ослабление активности фагоцитарного звена неспецифического иммунитета [19].

По данным литературы избирательная недостаточность одного или нескольких классов иммуноглобулинов у ЧБД регистрируется в 20–90 % случаев. В нашей работе оценка показателей гуморального иммунитета не выявила диагностически значимых нарушений в данном звене. Однако сравнительный межгрупповой анализ данных выявил, что уровень IgA был достоверно выше в подгруппе 3, в то время как уровни данного иммуноглобулина в подгруппах 1 и 2 были на нижней границе нормы (табл. 2).

Оценка интерферонового статуса у часто и длительно болеющих детей с определением уровня интерферонов альфа и гамма (ИФН α и γ) в сыворотке крови также не выявил отклонений от возрастной нормы. Однако необходимо отметить, что относительно низкий уровень ИФН- α отмечался во всех подгруппах ЧБД [20].

level of interferon alpha and gamma (IFN α and γ) in the blood serum also failed to reveal deviations from the age norm. However, it is noteworthy that a relatively low level of IFN- α was observed in all subgroups of OSC [20].

CONCLUSION

The persistent viral-bacterial infectious association, which develops against the background of functional instability of the immune system, is characteristic of the OSC group, which leads to decrease in both specific and nonspecific resistance of the body, and, as a consequence, the high susceptibility of children to bacterial and viral infections. At the same time, the majority of the examined OSC — residents of the Altai Territory do not have significant disorders in the immune system, which requires pediatricians to take a more balanced approach to the examination tactics of this category of patients in order to identify the causes of increased morbidity.

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

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета в группе ЧБД ($M \pm m$)**Table 2.** Indicators of humoral immunity in the group of OSC ($M \pm m$)

Показатель / Indicator	Подгруппа 1 (ЧБД с ЦМВ) Subgroup 1 (OSC with CMV)	Подгруппа 2 (ЧБД с ВЭБ) Subgroup 2 (OSC with EBV)	Подгруппа 3 (ЧБД с ЦМВ + ВЭБ) Subgroup 3 (OSC with CMV + EBV)	Норма Norm
В-лимфоциты (CD19+), % B-lymphocytes (CD19+), %	18.6 ± 11.4	24.7 ± 2.1	19.2 ± 2.6	12–22
IgA, г/л IgA, g/l	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.3	1.0 ± 0.4*	0.6–2.8
IgG, г/л IgG, g/l	7.1 ± 3.5	9.9 ± 0.1	8.2 ± 4.1	5.4–14.3
IgM, г/л IgM, g/l	0.9 ± 0.6	0.8 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.5–1.9

* $p < 0.05$ — достоверность различий при сравнении средних показателей. $p < 0.05$ — reliability of differences when comparing averages.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для исследованной группы ЧБД характерна персистирующая вирусно-бактериальная инфекционная ассоциация, развивающаяся на фоне функциональной нестабильности иммунной системы, что способствует снижению как специфической, так и неспецифической резистентности организма и, как следствие, высокой восприимчивости детей к бактериальным и вирусным инфекциям. Вместе с тем большин-

ство из обследованных ЧБД — жителей Алтайского края не имеют значимых нарушений в иммунной системе, что требует от педиатров более взвешенного подхода к тактике обследования этой категории пациентов для выявления причин повышенной заболеваемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тишкина И.С., Ильенко Л.И., Холодова И.Н. Новые возможности профилактики ОРЗ у детей раннего возраста // *Практ. медицина*. 2015. № 1 (86). С. 89–91.
2. Дерюшева А.В., Львова И.И., Леготина Н.С. Обоснование программы лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей раннего возраста // *Детские инфекции*. 2017. № 1. С. 15–20.
3. Романцов М.Г. Часто болеющие дети: медико-психологическое сопровождение, оздоровление и адаптация к образовательному учреждению // *Вестн. науки и образования*. 2016. № 8 (20). С. 74–80.
4. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: не только медицинская, но и психолого-педагогическая проблема // *Проблемы педагогики*. 2016. № 9 (20). С. 5–12.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей» // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. № 4. С. 215–221.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2005. Т. 84, № 1. С. 66–73.
7. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии // *Детские инфекции*. 2014. Т. 13, № 4. С. 41–45.
8. Горелова Ж.Ю., Плац-Колдобенко А.Н., Соловьева Ю.В., Акоева Д.Ю., Летучая Т.А. К вопросу об особенностях респираторных инфекций у часто болеющих детей и возможности алиментарной коррекции // *Int. Sci. Rev.* 2017. № 8 (39). С. 59–64.

REFERENCES

1. Tishkina I.S., Iliencko L.I., Kholodova I.N. (2015). New opportunities for prevention of acute respiratory infections in young children. *Practical Medicine*, 1 (86), 89–91.
2. Deryusheva A.V., Lvova I.I., Legotina N.S. (2017). Program of treatment and prevention measures in children with frequent respiratory diseases. *Children Infections*, 1, 15–20.
3. Romantsov M.G. (2016). Often sick children: medical and psychological support, recovery and adaptation to an educational institution. *Bulletin of Science and Education*, 8 (20), 74–80. In Russ.
4. Romantsov M.G., Melnikova I.Yu. (2016). Often sick children: not only a medical but also a psychological and pedagogical problem. *Problems of Pedagogy*, 9 (20), 5–12. In Russ.
5. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. (2015). More one frequently ill children problematics. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*, 4, 215–221. In Russ.
6. Samsyгина G.A. (2005). Often sick children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*, 84 (1), 66–73.
7. Levina A., Babachenko I.V. (2014). Persistent infections in frequent and prolonged ill children, possibility of etiopathogenetic therapy. *Children Infections*, 13 (4), 41–45.
8. Gorelova Zh.Yu., Platz-Koldobenko A.N., Solovyeva Yu.V., Akoeva D.Yu., Letuchaya T.A. (2017). To the question about the features of respiratory infections in frequently ill children and the possibility of alimentary correction. *Int. Sci. Rev.* 8 (39), 59–64. In Russ.

9. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2013. Т. 12, № 1. С. 74–86.
10. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста // *Практ. медицина*. 2014. № 9 (85). С. 67–71.
11. Плотникова М.О., Снимщикова И.А., Шманева И.А., Снимщикова А.Д. Особенности иммунного статуса у длительно и часто болеющих детей // *Учен. зап. Орловского гос. ун-та. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2014. Т. 1, № 7. С. 102–104.
12. Малюжинская Н.В., Полякова О.В. Клинические особенности часто болеющих детей с хроническими заболеваниями дыхательных путей Волгограда // *Волгоградский науч.-мед. журн.* 2014. № 1 (41). С. 39–41.
13. Копейкина С.М., Ландышев Ю.С. Сенсибилизация к условно-патогенным грибам и антибактериальным препаратам природного происхождения у больных бронхиальной астмой // *Сиб. мед. журн.* 2015. Т. 137, № 6. С. 78–81.
14. Чувиров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение // *РМЖ. Мать и дитя*. 2015. Т. 23, № 14. С. 839–843.
15. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61, № 3. С. 12–21.
16. Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Персистирующие герпесвирусные инфекции и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих // *Здоровье ребенка*. 2013. № 7 (50). С. 145–150.
17. Пальшина Ю.В., Бишарова Г.И., Зюбина Н.И., Гергесова Е.Е., Бартухина О.Е. Вторичный иммунодефицит у детей в Забайкалье // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2014. № 1 (95). С. 50–55.
18. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, № 4. С. 211–214.
19. Майоров Р.В. Особенности показателей иммунного статуса у часто болеющих детей, проживающих в Тверской области // *Вестн. новых медицинских технологий*. 2012. № 3. С. 90–92.
20. Зайцева О.В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра // *Детские инфекции*. 2015. Т. 14, № 1. С. 36–43.
9. Ovsyannikov D.Yu., Illarionova T.Yu., Pushko L.V., Kuz'menko L.G. (2013). Frequently ill children: what else besides infections? *Current Pediatrics*, 12 (1), 74–86.
10. Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdeyeva O.S. (2014). Frequently ailing children: an infectiologist's view point. *Practical Medicine*, 9 (85), 67–71.
11. Plotnikova M.O., Snimschikova I.A., Shmaneva I.A., Snimschikova A.D. (2014). Assessment of the status immunity frequently ill children. *Scientific Notes of Orel State University. Series: Natural, Technical and Medical Sciences*, 1 (7), 102–104.
12. Malyuzhinskaya N.V., Polyakova O.V. (2014). Clinical features of frequently ill children with chronic respiratory diseases of Volgograd. *Volgograd Scientific Medical Journal*, 1 (41), 39–41. In Russ.
13. Kopeikina S.M., Landyshev Yu.S. (2015). Sensitization to opportunistic fungal and anti-bacterial drugs of natural origin in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Journal*, 137 (6), 78–81.
14. Chuvirov D.G., Markova T.P. (2015). Viral and bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*, 23 (14), 839–843. In Russ.
15. Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S. et al. (2016). Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 61 (3), 12–21.
16. Yulish Ye.I., Yaroshenko S.Ya. (2013). Persistent herpes virus infections and their role in the incidence in frequently and chronically ill children. *Child's Health*, 7 (50), 145–150.
17. Palshina Yu.V., Bisharova G.I., Zyubina N.I., Gergesova E.E., Bartukhina O.E. (2014). Secondary immune deficiency in children in Transbaikalia. *Bulletin of East Siberian Scientific Centre*, 1 (95), 50–55.
18. Samsygina G.A. (2015). The problem of often ill children in pediatrics. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*, 94 (4), 211–214. In Russ.
19. Maiorov R.V. (2012). Features of immune status at often falling ill children living in the Tver region. *Journal of New Medical Technologies*, 3, 90–92.
20. Zaitseva O.V. (2015). Infection and immunity: current issues in pediatrics practice. *Children Infections*, 14, (1), 36–43.

ABOUT THE AUTHORS

Trebukhov Andrey Vladimirovich — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Biology, Histology, Embryology and Parasitology Department, Altai State Medical University (Barnaul); Pediatric Allergistologist-Immunologist, Polyclinic of the Barnaul City Children Hospital No. 5.

Zhizheleva Victoriya Yuryevna — Graduate Student of the Zoology and Physiology Department, type: Human and Animal Physiology, Altai State University (Barnaul).

Maltseva Mariya Vitalyevna — Graduate Student of the Zoology and Physiology Department, type: Human and Animal Physiology, Altai State University (Barnaul).

Naidovskaya Natalya Aleksandrovna — Graduate Student of the Ecology, Biochemistry and Biotechnology

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Требухов Андрей Владимирович — канд. биол. наук, доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул); врач аллерголог — клинический иммунолог.

Жижелева Виктория Юрьевна — магистрант кафедры зоологии и физиологии, профиль «Физиология человека и животных» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул).

Мальцева Мария Витальевна — магистрант кафедры зоологии и физиологии, профиль «Физио-

логия человека и животных» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул).

Найдовская Наталья Александровна — магистрант кафедры экологии, биохимии и биотехнологии, профиль «Биохимия и биотехнология» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул).

Образец цитирования: Требухов А.В., Жижелева В.Ю., Мальцева М.В., Найдовская Н.А. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 4. С. 30–40.

gy Department, type: Biochemistry and Biotechnology, Altai State University (Barnaul).

Citation example: Trebukhov A.V., Zhizheleva V.Yu., Maltseva M.V., Naidovskaya N.A. (2019). Features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 30–40.

Влияние злоупотребления Интернетом на жизненные приоритеты подростков

Короленко Ц.П., Шпикс Т.А., Кирсанова Ю.Ю., Турчанинова И.В., Хомякова М.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

The influence of the abuse of the Internet on life priorities of the adolescents

Korolenko Ts.P., Shpiks T.A., Kirsanova Yu.Yu., Turchaninova I.V., Khomyakova M.V.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Проводилось обследование 210 подростков обоего пола в возрасте от 15 до 19 лет в трех разных типах учебных учреждений (школа, гимназия, вуз). Изучались жизненные приоритеты подростков, связь Интернет-зависимости с субъективной оценкой ощущения счастья, наличием жизненных целей. Исследование включало психологическое интервьюирование, использование тестов и анкеты. Особое внимание обращалось на видение подростками их будущего, выбора дальнейшего жизненного пути в плане образования, профессиональной ориентации, намеченных целей и способов их достижений. Выявлено, что у гимназистов, школьников и студентов, злоупотребляющих Интернетом, имеют место низкая способность к осознанию своих психологических состояний, затруднения в постановке жизненно важных целей, рациональной организации своего поведения.

Ключевые слова: злоупотребление Интернетом, жизненные цели, субъективное ощущение счастья, мечта.

ABSTRACT

It was conducted an examination of 210 adolescents of both sexes aged from 15 to 19 years old in three different types of educational institutions (school, gymnasium, university). It was also provided the research of life priorities of adolescents, of connection of Internet addiction disorder with subjective value of their feeling of happiness, of an existence of the life goal. The research included psychological interviewing, the use of the tests and the questionnaire. Special attention was paid on the vision by adolescents of their future, of the choice of a further course of their life with the respect to education, vocational guidance, the planned purposes and the ways of their achievements. It was revealed that the gymnasium pupils, the schoolboys and the students abusing the Internet have low ability for their understanding of their own psychological states, of the difficulties connected by the life goals, and of the rational organization of all social behavior.

Keywords: abuse of the Internet, vital purposes, subjective feeling of happiness, dream.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что процессы, происходившие во второй половине XX и начала XXI в., изменили ценности, идеалы общества, повлияли на социальные отношения и вызвали неблагоприятные последствия, к числу которых можно отнести широкое распространение различных форм аддиктивного поведения.

INTRODUCTION

The urgency of the research is dictated by the fact that the processes happening in the second half of 20th and the beginning of the 21st century affected the social relations and caused adverse effects that refer to the wide development of various forms of addictive behavior.

Nowadays the number of the parents concerned by excessive interest of children and ado-

Поступила 09.11.2018
Принята 15.01.2019

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

Received 09.11.2018
Accepted 15.01.2019

*Corresponding author
Shpiks Tatyana Aleksandrovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: tshpiks@yandex.ru

В настоящее время лавинообразно нарастает количество родителей, обеспокоенных чрезмерной заинтересованностью детей и подростков различными формами активности в Интернете. Это явление очень типично для стран с широко представленной постсовременной культурой. М. Eastin [1] находит, что подростки используют Интернет для получения информации с развлекательной целью и для коммуникаций. Развлечения включают участие в видеоиграх, просмотре кинофильмов и в прослушивании музыки.

С целью общения подростки используют электронную почту, участвуют в чатах. Меньшее количество подростков пользуется Интернетом для поиска информации, расширяющей кругозор, помогающей повышать самооценку. Подростки устанавливают в Интернете контакты со своими друзьями, все меньше общаясь с ними лицом к лицу. Общение в Интернете содержит часто обмен конфиденциальными сообщениями, содержание которых касается приватных, скрываемых от других вопросов [2].

К. Beard [3] обнаружил, что у 64 % подростков поведение онлайн затрагивает тематику, которая, по их пониманию, не одобрялась бы родителями. Эти темы касаются употребления алкоголя, наркотиков, совершения краж, вандализма, харассмента и др. [4]. Блоги подростков включают романтические отношения, содержат конфликты, обиды, желание мести, самоповреждения. Создание блогов мотивируется необходимостью самовыражения и стремления поделиться сокровенными личными переживаниями.

Использование Интернета подростками имеет как положительные, так и отрицательные последствия. Интернет способен помочь подросткам улучшить коммуникацию и социальные взаимодействия с другими, развить и сохранить контакты со сверстниками, друзьями (например, в случае их отъезда), взрослыми, включая недостижимых знакомых и родственников. Интернет создает поле для организации новых знакомств, которые в дальнейшем могут перейти в дружеские отношения. Нахождение в Интернете позволяет во многих случаях получить ту эмоциональную поддержку, которой очень не хватает в реальной жизни [5]. Технология Интернета позволяет подросткам знакомиться с другими культурами и получать новую образовательную информацию. У подростков с незначительно выраженными эмоциональными нарушениями нахождение в Интернете помогает отвлечься от неприятных мыслей, тревоги, навязчивых представлений. У подростков повышается самооценка, ког-

несcentes with various forms of activity on the Internet dramatically increases. This phenomenon is particularly typical for the countries with widely presented post-modern culture. M. Eastin [1] finds that adolescents use the Internet with the purpose, first of all, to be entertained, for the communication and for the receiving information. Entertainments include participation in video games, viewing of movies and in listening to music.

For the purpose of communication adolescents use mainly an e-mail and participate in chats. The smaller number of adolescents use the Internet as a tool for the information search, broadening horizons of general knowledge, to increase the self-esteem. Adolescents coming into contacts with the friends on the Internet, communicate with them less face to face. Communication in the Internet often contains the exchange of the confidential messages whose contents concern intimate private data hidden from other people [2].

K. Beard [3] found out that in 64% of adolescents' behavior online affects subjects which, on their understanding, would not be approved by the parents. These subjects concern alcohol intake, drugs, thieveries, vandalism, harassment, etc. [4]. Adolescents' blogs include the romantic relations, the conflicts, offenses, desire to commit the self-harm. Creation of blogs is based on the need of self-expression and the motivation to share cryptic personal experiences.

Usage of the Internet by adolescents has both positive and negative consequences. The Internet is capable to help adolescents to improve communication and social interactions with others, to develop and keep contacts with peers, friends (for example, in case of their departure), adults, including inaccessible persons in the real space. The Internet creates the field for the organization of new acquaintances which can be transformed into the friendly relations. Stay on the Internet allows to get an emotional support which they do not receive satisfactorily in real life [5]. The technology of the Internet allows adolescents to get acquainted with other cultures and to obtain new educational information. In adolescents with slightly expressed emotional disturbances stay on the Internet helps to distract from unpleasant thoughts, anxiety, haunting beliefs. In adolescents the self-esteem raises when they show to the people around, peers and adults the awareness and competence on some important problems [2].

Use of the Internet allows adolescents to represent themselves such how they see themselves in the imagination. They can form their new vir-

да они демонстрируют окружающим, сверстникам и взрослым свою осведомленность и компетентность по каким-то важным для них проблемам [2].

Использование Интернета позволяет подросткам изображать себя такими, какими бы они хотели видеть себя в своем воображении. Они могут формировать в Интернете свои новые виртуальные идентичности, функционировать в этом зазеркальном мире, катастрофически отрываясь от реальности, что ведет к дальнейшим нарушениям в межличностных, внесетевых коммуникациях [6].

Исследования показывают, что развитие Интернет-аддикции сочетается с определенными личностными характеристиками [7]. Они включают, в частности, низкую самооценку, стеснительность, снижение внимания, импульсивность, поиск острых ощущений.

По мнению С.К. Акимова, ценностные ориентации Интернет-аддиктов связаны с потребительской направленностью личности: им важны получение удовольствий, материально обеспеченная жизнь, общественное признание. Независимым от Интернета подросткам важны такие ценности, как здоровье, любовь, независимость, трудолюбие, жизненная мудрость и интеллектуальное развитие, что может говорить о продуктивной направленности становления личности [8].

К. Beard [5] считает, что современные родители должны быть достаточно информированы об аддиктогенных свойствах Интернета. Им нужно уметь стимулировать подростка к поиску, наряду с Интернетом, новых сфер интересов, обучать умению получать удовольствие от общения с друзьями, сверстниками и взрослыми, а также от нахождения в одиночестве, когда это сопровождается активацией воображения и творчеством.

Изоляция детей и подростков от Интернета нереальна, поэтому предупреждение развития Интернет-аддикции целесообразно связывать не с запретами, а с разумным ограничением. Поскольку аддиктивное поведение обычно формируется под влиянием многих внутренних и внешних факторов, в каждом индивидуальном случае профилактика строится на учете специфических особенностей характера подростка, преобладания экстра- или интровертивных черт. Следует анализировать особенности семейной ситуации и ее динамики, выявлять психотравмирующие факторы, ранние признаки развивающегося отчуждения между подростками и родителями [2].

tual identities on the Internet based on the wishful thinking, function in the world of illusion, catastrophically escaping from the reality that leads to further problems in the interpersonal, offline communications [6].

Researches show that development of the Internet addiction disorder can be combined with certain personal characteristics [7]. In particular, they include a low self-esteem, shyness, decrease in attention, impulsiveness, search of strong sensations.

According to S.K. Akimov, values-based orientations of Internet addicts are connected with consumer orientation of the personality. They care about receiving pleasures, public recognition. Such values as health, love, independence, diligence, wisdoms of life and intellectual development are important to adolescents independent of the Internet. It can speak about productive orientation of the formation of the personality [8].

K. Beard [5] considers that modern parents have to be rather informed about the negative properties of the Internet. They need to be able to stimulate of the adolescents in the search of the new spheres of interest, to train them in an ability to derive pleasure from the communication with friends, peers and adults and from staying alone when it is followed by an activation of imagination and creativity.

Isolation of children and adolescents from the Internet is unreal. Therefore, it is necessary to connect the prevention of the development of the Internet addiction not with the bans, but with the reasonable restriction. The addictive behavior is usually formed under the influence of many internal and external factors. In each individual case, the prevention is based on accounting of specific features of character of the adolescent, prevalence extra- or the introversive traits. It is necessary to analyze features of a family situation and its dynamics, to reveal the content of psycho-traumatic factors, to establish the early signs of the developing distance between adolescents and parents [2].

In the scientific literature concerning Internet addiction problems in adolescents there are not enough data on the vital values, purposes, priorities of Internet addicts. Studying of these characteristics of Internet addicts formed the basis of our research.

AIM OF THE RESEARCH

To study of the life priorities, the purposes of the gymnasium pupils, schoolboys and students

В научной литературе, касающейся проблем Интернет-зависимости у подростков, не достаточно данных о жизненно важных ценностях, целях, приоритетах Интернет-аддиктов. Изучение этих характеристик Интернет-аддиктов легло в основу нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение жизненных приоритетов, целей гимназистов, школьников и студентов, злоупотребляющих Интернетом, их актуального эмоционального состояния (ощущения себя счастливым).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 210 подростков в возрасте от 15 до 19 лет, учащихся гимназии, школы и студентов I курса вуза. Опрос производился с помощью разработанной нами анкеты, которая содержала вопросы, касающиеся социальных характеристик обучающихся, их психологического состояния, межличностных отношений, интересов, жизненных целей и др. Для установления степени зависимости от Интернета был использован тест Кимберли Янг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тест Кимберли Янг показал, что только 15 % опрошенных подростков не имеют Интернет-зависимости, 70 % чрезмерно увлечены Интернетом и 15 % — Интернет-зависимые.

Исследуемым подросткам была предложена анкета, в которой содержались вопросы о продолжительности и интенсивности использования Интернета, о причинах и желательных эффектах, которые получают они, применяя электронные устройства. Одним из вопросов был следующий: «Считаете ли Вы себя счастливым? В каких ситуациях?» Все опрошенные подростки, не имеющие Интернет-зависимости, считают себя счастливыми. Однако часть Интернет-зависимых и чрезмерно увлеченных Интернетом подростков не считают себя счастливыми.

Самый высокий процент подростков, которые не считают себя счастливыми, обнаружен среди школьников: 27 % Интернет-зависимых и 22 % чрезмерно увлеченных Интернетом. Также не считают себя счастливыми 9 % Интернет-зависимых и 20 % чрезмерно увлеченных Интернетом гимназистов. Самый низкий показатель у студентов: 11 % Интернет-зависимых и 12 % чрезмерно увлеченных Интернетом (рис. 1).

Если рассматривать в целом ответы 210 респондентов, мы видим, что 16 % Интернет-зави-

abusing the Internet, their current emotional state (feelings of psychological comfort).

MATERIALS AND METHODS

We examined 210 adolescents aged from 15 up to 19 years studying at gymnasium, school, and students of the 1st course of the university. A survey was carried out by means of the questionnaire developed by us. It contained the questions concerning social characteristics of students, their psychological state, the interpersonal relations, interests, life goals, etc. To establish the degree of the Internet addiction, the Kimberly Young test was used.

RESULTS AND DISCUSSION

The Kimberly Young test showed that only 15% of the interviewed adolescents have no Internet addiction, 70% are keen on the Internet and 15% have Internet addiction.

The questionnaire was offered to the studied adolescents. It contained questions of duration and intensity of use of the Internet, of the reasons and the desired effects which are received by them, using electronic devices. One of question was following: “Do you consider yourself happy? When?” All interviewed adolescents who do not have Internet addiction claimed that they “are happy”. However, a part of Internet addicts and keen on the Internet adolescents evaluated themselves as not happy.

The highest percent of adolescents who do not consider themselves happy was found among schoolboys. There were 27% of Internet addicts and 22% of keen on the Internet persons. There were 9% of Internet addicts and 20% of keen on the Internet gymnasium pupils. The students had the lowest indicator: there were 11% of Internet addicts and 12% of keen on the Internet persons (Fig. 1).

If to consider answers of 210 respondents, we see that 16% of Internet addicts and 18% of keen on the Internet are not happy. All adolescents without Internet dependence feel happy themselves.

It was interesting to define more exactly the situations in which adolescents are happy. It turned out that most often adolescents feel happy themselves in family, both with Internet addiction and without that.

More than a half of Internet addicts and keen on the Internet, without Internet addiction schoolboys (79%) are happy in family. More than a half of Internet addicts (73%), keen on the Internet (69%) and without Internet addiction gymnasium pupils (50%) are happy in family. More than a half of Internet addicts (78%), keen on the Internet (74%)

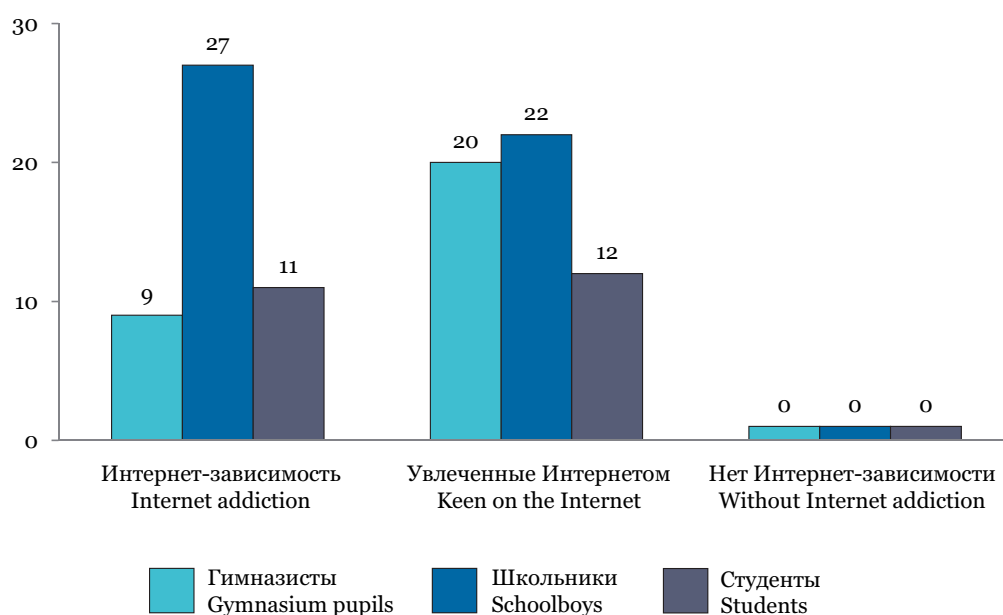


Рис. 1. Распределение респондентов (%), не считающих себя счастливыми
Fig. 1. Distribution of the respondents (%) who are not happy

симых и 18 % чрезмерно увлеченных Интернетом не считают себя счастливыми. Все подростки без Интернет-зависимости ощущают себя счастливыми.

Интересным представлялось уточнить ситуации, в которых подростки ощущают себя счастливыми. Оказалось, что чаще всего подростки счастливы в семье, как с Интернет-зависимостью, так и без таковой.

Больше половины Интернет-зависимых и чрезмерно увлеченных Интернетом, 79 % без зависимости школьников счастливы в семье. Более половины Интернет-зависимых (73 %), чрезмерно увлеченных Интернетом (69 %) и 50 % без Интернет-зависимости гимназистов счастливы в семье. Ощущают себя счастливыми в семье более половины студентов: 78 % Интернет-зависимых, 74 % чрезмерно увлеченных Интернетом и 91 % без Интернет-зависимости (рис. 2).

На рис. 3 показано, что ощущают себя счастливыми с друзьями в личном общении все Интернет-зависимые и без Интернет-зависимости гимназисты, а также 75 % увлеченных Интернетом гимназистов. Более половины Интернет-зависимых (76 %) и чрезмерно увлеченных Интернетом 65 % студентов, а также 100 % студентов без Интернет-зависимости счастлив в общении с друзьями офлайн. Также более половины Интернет-зависимых (64 %), чрезмерно увлеченных Интернетом (64 %) и без Интернет-зависимости (57 %) школьников ощу-

and without Internet addiction students (91%) feel happy themselves in family (Fig. 2).

In Fig. 3 it is shown that all Internet addicts and without Internet addiction gymnasium pupils and also 75% of keen on the Internet gymnasium pupils are happy in face to face setting with friends. More than a half of Internet addicts (76%) and keen on the Internet students (65%), and also 100% of students without Internet addiction feel happy in friend's communication offline. Also more than a half of Internet addicts (64%), keen on the Internet (64%) and without Internet addicts (57%) schoolboys feel happy themselves in friend's communication offline.

Fig. 4 shows that both Internet addicts and without Internet addiction gymnasium pupils and students are not rather happy in a computer game. 27% of Internet addicts, 33% of keen on the Internet and 13% without Internet addiction gymnasium pupils, and also 22% of Internet addicts, 8% of keen on the Internet students are happy, playing computer games. However, schoolboys have the highest rate: 73% Internet addicts, 13% of keen on the Internet and 7% without Internet addiction schoolboys are happy, playing computer games.

Researches showed that stay on social media does happy Internet addicts, keen on the Internet and without Internet addiction adolescents. On social media are happy less than a half of gymnasium pupils. There are 45% of Internet addicts, 37% of keen on the Internet and 38% without Internet ad-

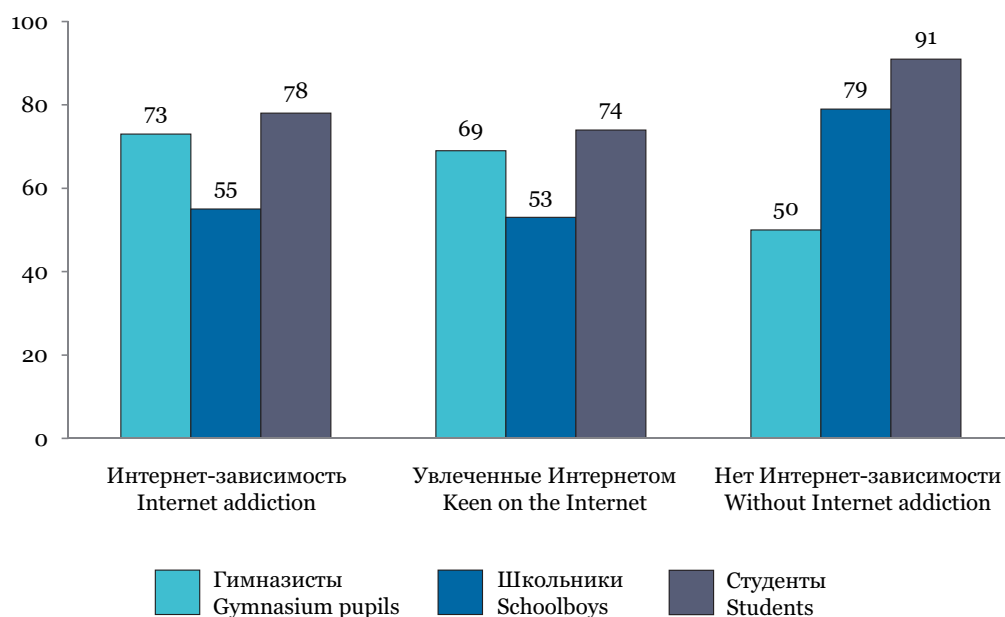


Рис. 2. Распределение респондентов (%), ощущающих себя счастливыми в семье
Fig. 2. Distribution of the respondents (%) who are happy in family

ощаут себя счatlивыми в общении с друзьями офлайн.

Рис. 4 демонстрирует, что гимназисты и студенты, как Интернет-зависимые, так и нет, недостаточно счастливы в компьютерной игре. В компьютерных играх ощущают себя счастливыми 27 % Интернет-зависимых, 33 % чрезмерно увлеченных Интернетом и 13 % без Интернет-зависимости гимназистов, а также 22 % Интернет-

diction gymnasium pupils (Fig. 5). Students have low indicator: 8% of keen on the Internet and 18% without Internet addiction. The highest rate have schoolboys: Internet addicts — 64%, keen on the Internet — 33%. There are no happy schoolboys without Internet addiction in social media.

Analyzing data show on the whole that the adolescents without Internet addiction are happy: more in family — 76%, in offline communication

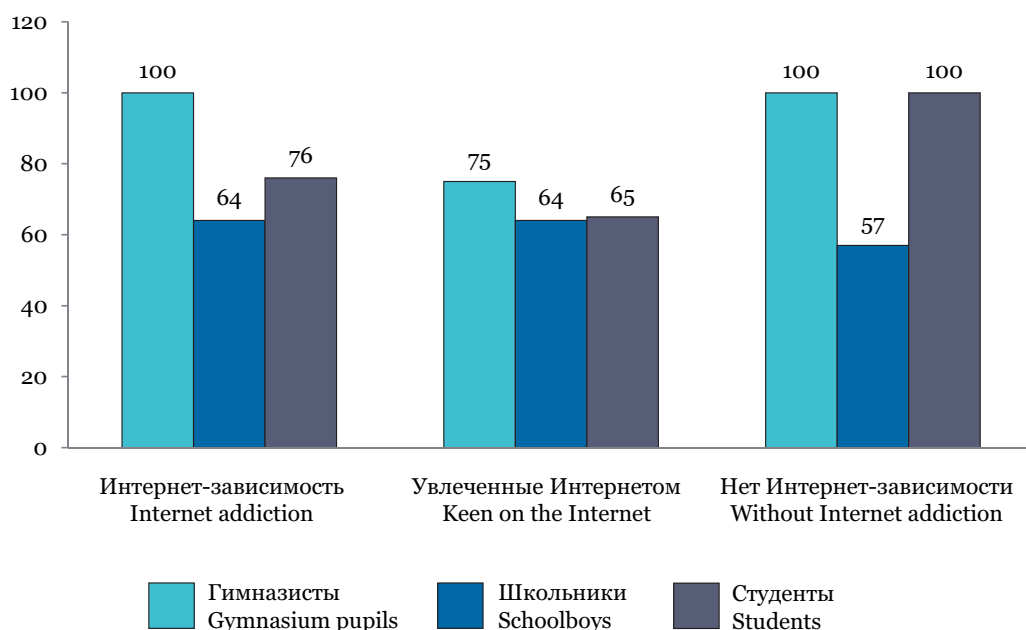


Рис. 3. Распределение респондентов (%), ощущающих себя счастливыми в общении с друзьями офлайн
Fig. 3. Distribution of the respondents (%) who are happy in communication with friends offline

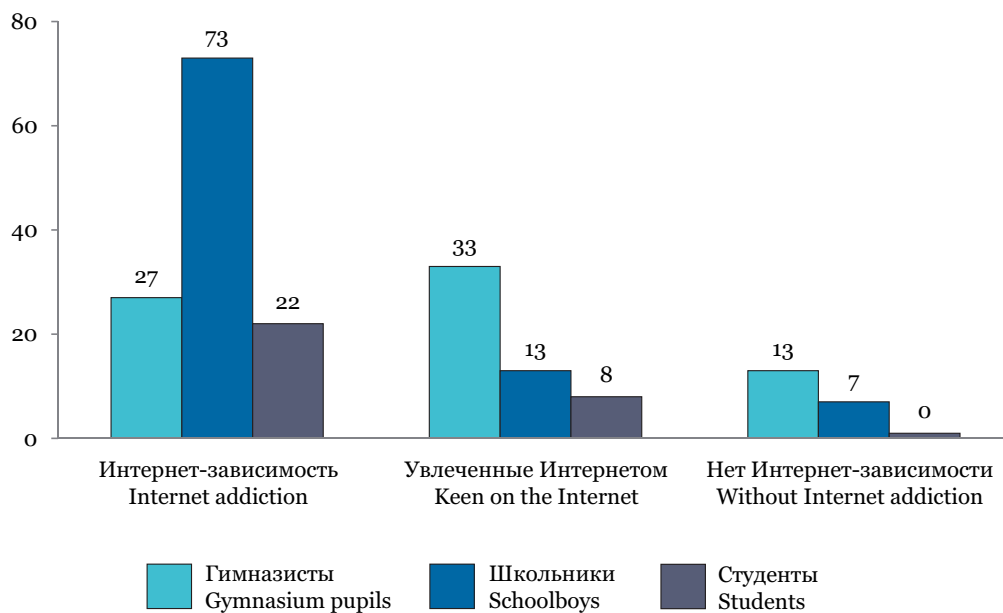


Рис. 4. Распределение респондентов (%), ощущающих себя счастливыми в компьютерной игре
Fig. 4. Distribution of the respondents (%) who are happy in a computer games

зависимых, 8 % чрезмерно увлеченных Интернетом студентов. Однако у школьников выявлен самый высокий показатель: 73 % Интернет-зависимых, 13 % чрезмерно увлеченных Интернетом и 7 % без Интернет-зависимости ощущают себя счастливыми, играя в компьютерные игры.

Исследования показали, что нахождение в социальных сетях делают счастливыми не только подростков, увлеченных Интернетом и зависимых от него, но и тех, у кого нет Интернет-зависимости. В нашем случае в социальных сетях ощущают себя счастливыми меньше половины гимназистов: 45 % Интернет-зависимых, 37 % чрезмерно увлеченных Интернетом и 38 % без Интернет-зависимости (рис. 5). Невысокий показатель у студентов: 8 % — среди чрезмерно увлеченных Интернетом и 18 % — без Интернет-зависимости. Самый высокий показатель у Интернет-зависимых школьников — 64 %, 33 % — у чрезмерно увлеченных Интернетом. Счастливых в соцсетях среди тех, у кого нет Интернет-зависимости, не оказалось.

Анализируя данные по всей когорте респондентов, мы видим, что подростки, не имеющие Интернет-зависимости, ощущают себя счастливыми в большей степени в семье (76 %) и в общении с друзьями офлайн (82 %) и в меньшей степени в компьютерной игре (6 %) и в социальных сетях (15 %) (рис. 6). Тогда как Интернет-зависимые и увлеченные Интернетом подростки ощущают себя более счастливыми в компьютерной игре и

with friends — 82%, to a lesser extent in a computer game — 6% and on social media — 15% (Fig. 6). Whereas, Internet addicts and keen on the Internet adolescents are happier in a computer game and on social media, in comparison with those who have no Internet addiction. However, more than a half of Internet addicts and keen on the Internet adolescents are happy in family, and they have high rates in communication with friends offline (see Fig. 6).

The following question in the questionnaire was about the existence of a dream, purpose and ways of its achievement. Almost all respondents had a dream (Fig. 7). All students without Internet addiction have a dream. 89% of Internet addicts and 72% of keen on the Internet students have a dream. 75% of gymnasium pupils without Internet addiction have a dream. 91% Internet addicts and 88% keen on the Internet gymnasium pupils have a dream. 86% of schoolboys without Internet addiction have a dream. 91% of Internet addicts and 100% of keen on the Internet schoolboys have a dream too (see Fig. 7).

The great majority of the interviewed adolescents have an goal: 91% of Internet addicts, 90% of keen on the Internet and 75% without Internet addiction gymnasium pupils; 90% without Internet addiction, 69% of Internet addicts and 88% of keen on the Internet schoolboys; 73% without Internet addiction, 82% of Internet addicts and also 82% of keen on the Internet students (Fig. 8).

Fig. 9 shows the lack of significant differences between the adolescents with the Internet addic-

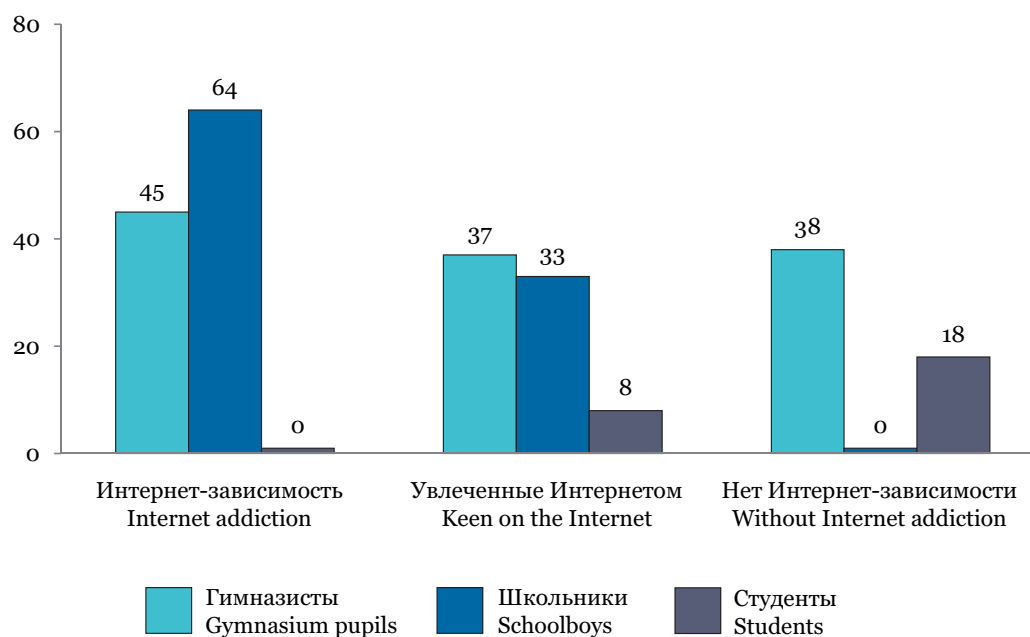


Рис. 5. Распределение респондентов (%), ощущающих себя счастливыми в социальных сетях
Fig. 5. Distribution of the respondents (%) who are happy on social media

в социальных сетях, по сравнению с теми, у кого нет Интернет-зависимости. Однако более половины Интернет-зависимых и чрезмерно увлеченных Интернетом подростков испытывают ощущение счастья в семье и в общении с друзьями офлайн (см. рис. 6).

Следующий вопрос в анкете был о наличии мечты, цели и способах ее достижения. Обраща-

tion and without it in existence of a dream and a goal.

The analysis of maintenance of the goals was the next investigation phase. Characterizing the goals of gymnasium pupils, it is possible to identify the next most widespread answers: to pass well exams, to graduate well from school, to enter the university in Russia or abroad, to build successful

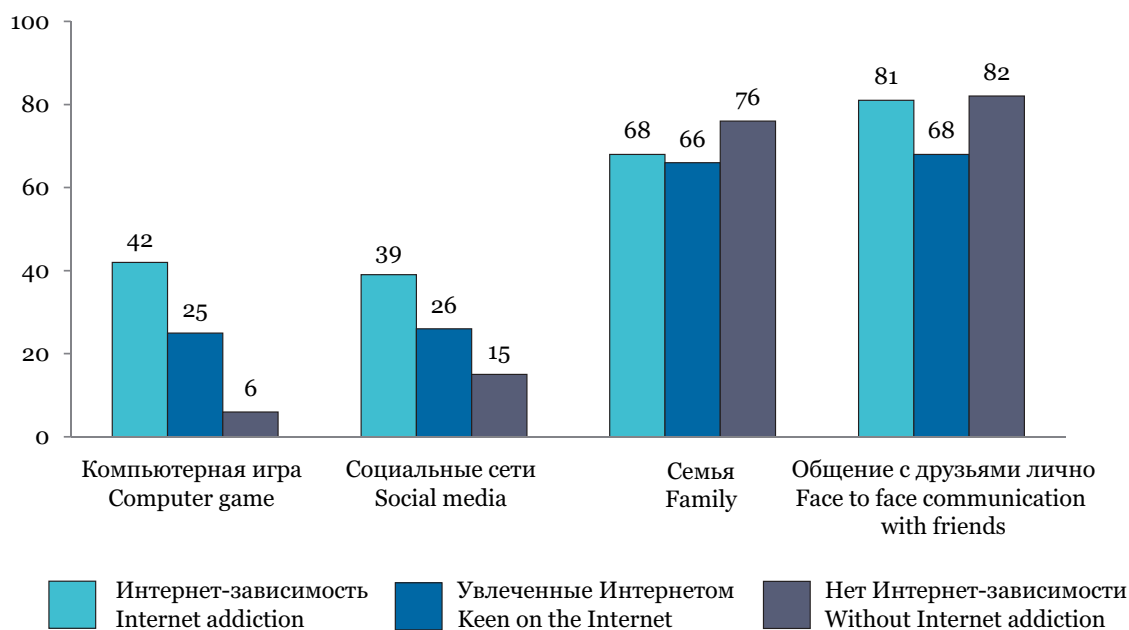


Рис. 6. Распределение (%) во всей группе респондентов по ощущению счастья
Fig. 6. Distribution (%) in all groups of respondents by feeling of happiness

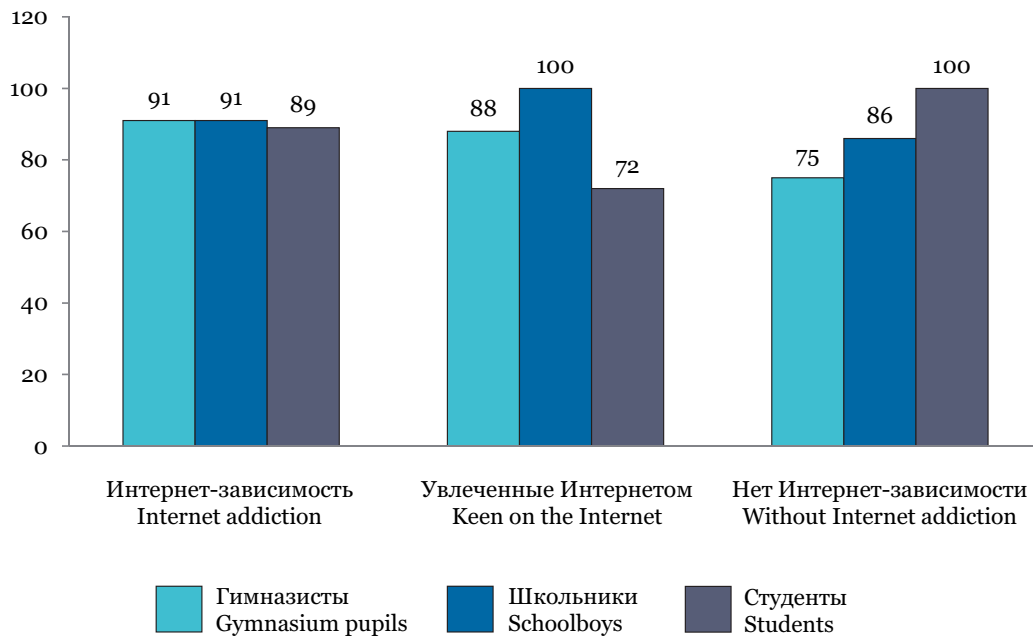


Рис. 7. Распределение респондентов (%), указавших, что у них есть мечта
Fig. 7. Distribution of the respondents (%) who stated that they have a dream

ет на себя внимание, что почти все респонденты имеют мечту (рис. 7). Имеют мечту все студенты без Интернет-зависимости, 89 % Интернет-зависимых и 72 % чрезмерно увлеченных Интернетом студентов; гимназисты: 75 % без Интернет-зависимости, 91 % Интернет-зависимых и 88 % чрезмерно увлеченных Интернетом; школьники: 86 % без Интернет-зависимости, 91 % Интернет-

career, to earn money. Answers of rare occurrence: desire to travel, go to other country, to improve the appearance, to start a family, to have the house or the apartment. Respondents set goals to get the following professions: training manager of the football team, psychologist, psychiatrist, neurosurgeon, dentist, programmer, photographer, writer, actress, and painter. It was asked a question “How do you

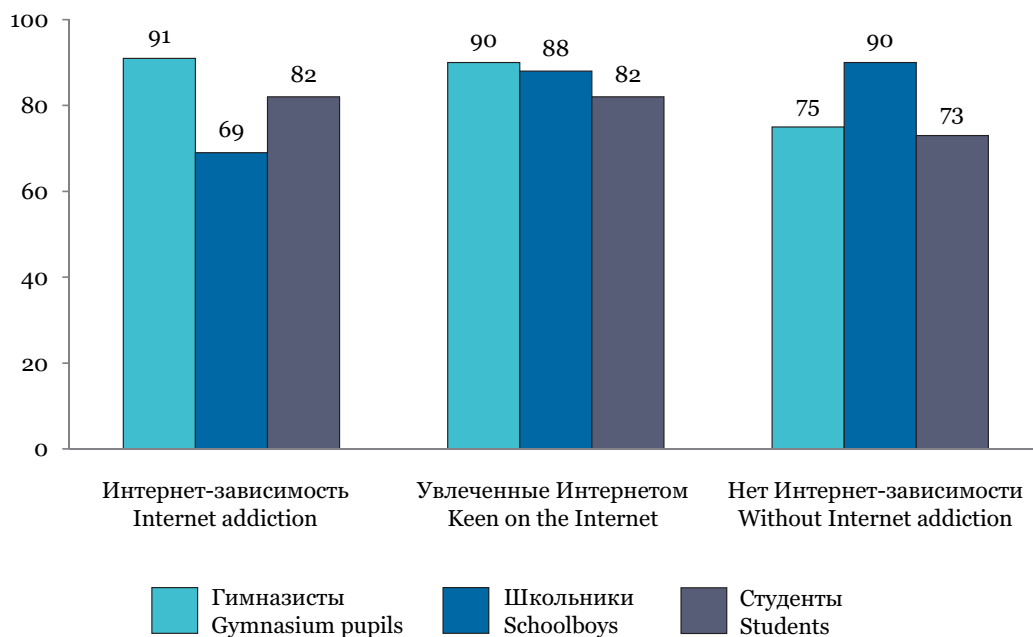


Рис. 8. Распределение респондентов (%), указавших, что у них есть цель
Fig. 8. Distribution of the respondents (%) who stated that they have a goal

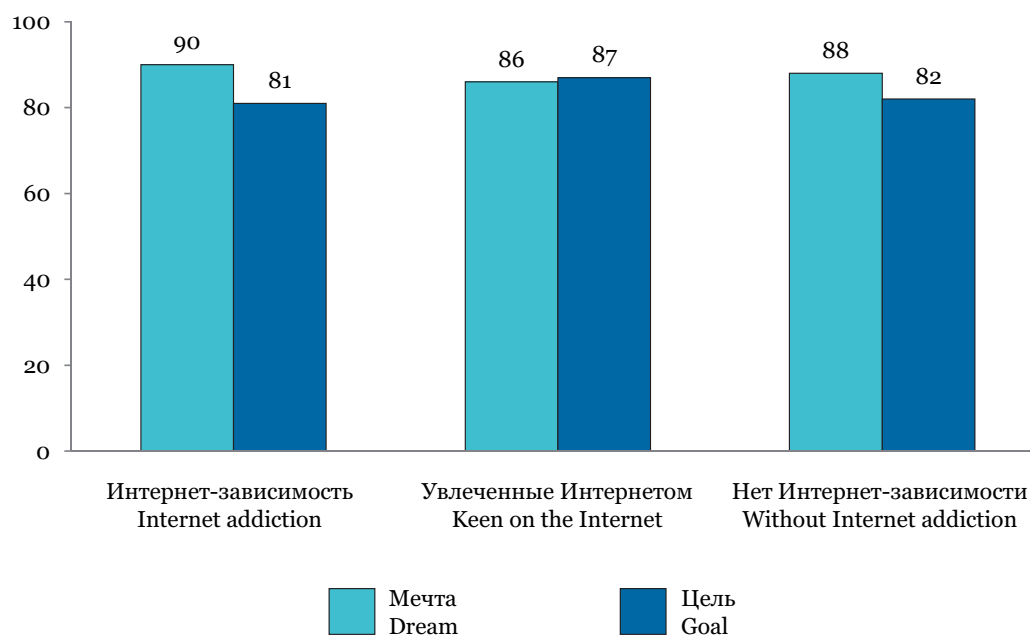


Рис. 9. Распределение (%) во всей группе респондентов по наличию мечты и цели
Fig. 9. Distribution (%) in all groups of respondents by existence of a dream and goal

зависимых и 100 % чрезмерно увлеченных Интернетом (см. рис. 7).

Подавляющее большинство опрошенных подростков имеют цель: среди гимназистов — 91 % Интернет-зависимых, 90 % чрезмерно увлеченных Интернетом и 75 % без Интернет-зависимости гимназистов; школьники: 90 % без Интернет-зависимости, 69 % Интернет-зависимых и 88 % чрезмерно увлеченных Интернетом; студенты: 73 % без Интернет-зависимости, 82 % Интернет-зависимых и также 82 % чрезмерно увлеченных Интернетом (рис. 8).

Рис. 9 демонстрирует отсутствие значимых различий между Интернет-зависимыми и не имеющими Интернет-зависимости подростками по наличию мечты и цели.

Следующим этапом исследования был анализ содержания целей. Характеризуя цели учащихся гимназии, можно выделить следующие наиболее часто встречающиеся ответы: сдать хорошо экзамены, закончить хорошо школу, поступить в вуз в России или за рубежом, построить удачную карьеру, заработать деньги. Реже встречаются ответы: желание путешествовать, уехать в другую страну, улучшить свою внешность, создать семью, иметь свой дом или квартиру. Респонденты ставят цели приобрести следующие профессии: тренер футбольной команды, психолог, психиатр, нейрохирург, стоматолог, программист, фотограф, писатель, актри-

want to achieve these goals?" Adolescents gave the following answers: hard studying and working, additional classes with tutors, good study. A small amount of pupils did not choose sides of profession. Therefore, they set the goal to choose a profession. Not all pupils of a gymnasium could write about what means they will achieve a goal. Several girls did not write the dream because of superstition, "I will tell, and it will not come true."

Having carried out the analysis of answers of pupils of cadet class of school, we found out several extraordinary answers about a dream, for example: "To die brave in unequal fight," "To receive the Order for Combat Service," "To get the Nobel prize," "The well-being in the country," "To become the good police officer," "To be capped in Russian football team." Schoolboys' answers of frequent occurrence were: to improve the appearance, to organize own business, study well and graduate from school. Some schoolboys refused to write about the dream because of superstition, being afraid that it occurred not true. Also, schoolboys without superstition did not inform about their dream though they noted that it exists. Possibly, they could not either realize it, or to verbalize it because of limited vocabulary. Filling out the questionnaire, some schoolboys made grammatical mistakes whereas we did not meet mistakes when filling questionnaires at students and gymnasium pupils.

Generally, the maintenance of the goal of the schoolboys concerns their educational activity:

са, художник. На вопрос: «Какими способами Вы хотите достичь эти цели?» — были даны следующие ответы: усердной учебой и работой, дополнительными занятиями с репетиторами, хорошей учебой. Небольшое количество учащихся еще не определились с выбором профессии, поэтому они поставили себе цель выбрать профессию. Не все учащиеся гимназии могли написать о том, какими средствами они будут достигать поставленную цель. Несколько девушек не написали о своей мечте по причине суеверия: «Скажу, и это не сбудется».

Проведя анализ ответов учеников кадетских классов школы, мы обнаружили несколько неординарных ответов о мечте, например: «Пасть смертью храбрых в неравном бою», «Получить орден за боевые заслуги», «Получить Нобелевскую премию», «Благополучие в стране», «Стать хорошим полицейским», «Играть за сборную России по футболу». Часто встречающиеся ответы у школьников: улучшить свою внешность, организовать собственный бизнес, хорошо учиться и закончить школу. Нередко ученики школы отказывались писать о своей мечте из-за суеверия, боясь, что она не сбудется. Также школьники и без суеверий не писали о своей мечте, хотя отмечали, что она существует. Вероятно, они не могли или ее осознать, или вербализировать, возможно, из-за небольшого словарного запаса. Заполняя анкету, некоторые школьники делали грамматические ошибки, тогда как мы не встречали ошибок при заполнении анкет у студентов и учащихся гимназии.

Содержание целей учеников школы в основном касается их учебной деятельности: хорошо сдать экзамены, хорошо закончить школу, поступить в вуз или колледж, получить определенную профессию, найти хорошую работу, заработать деньги, достичь спортивных результатов, создать семью, путешествовать. Среди выбираемых профессий преобладали те, где деятельность связывалась с общением, возможностью оказывать помощь окружающим: следователь, военный, полицейский, кинолог, офицер МЧС, медработник, водитель. Школьники указывали следующие способы достижения своих целей: упорная учеба, труд, выполнение домашних заданий, успешная сдача экзаменов, хорошая физическая подготовка. Не все школьники могли дифференцировать цели и способы их достижения.

Эти же вопросы были предложены студентам университета, которые дали психологически более зрелые ответы. Основными целями

good passing exams, good graduating from school, entering the university or college, getting of a certain profession, finding good work, earning money, achieving sports results; also starting a family, traveling. Among the chosen professions were those where activity was associated with communication, an opportunity to help the people around. Schoolboys identified the next ways of achievement of the goals: hard study, work, performance of home work, successful examination and good physical training. Not all schoolboys could differentiate the goals and ways of their achievement.

The same questions were offered for students of the university who gave more mature answers from the standpoint of psychology. Main goals were: good finishing of academic year, passing examinations, achieving successes in the profession, becoming the qualified specialist, reaching financial stability, starting a family, finding good job, improving the appearance. Means of achievement of these purposes are specified as the following: hard studying, reading, good study, practice, self-evolution, diligence. Some students the same as schoolboys and gymnasium pupils, could not formulate ways of achievement of the goal. A dream which they had and the goals which they set did not differ from each other, i.e. students do not differentiate the concept “dream” and “goal”, and unite them.

The adolescents having signs of Internet addiction in a lesser degree feel happy themselves whereas adolescents without Internet addiction feel happier. Comparing three groups of adolescents, we noted that students feel themselves happier in comparison with gymnasium pupils and schoolboys. All respondents had a dream. However, in some cases they muddled concepts of a dream and the goal. Some schoolboys and gymnasium pupils refused to disclose the dream because of fear that their tale will not be true.

Answers of gymnasium pupils, schoolboys and students were generalized. It was established that almost all respondents chose professional achievements as the main life goal: education, becoming of a professional achievement and finding of job. However, most of Internet addicts respondents could not formulate ways of achievement of the goal accurately. They muddled the concepts “dream”, “goal” and “means of achievement of the goal”. The cause of it could be the poverty of the speech and weakness of communicative skills which were typical for persons with Internet addiction. Alexithymia was associated with the insufficiency of imagination, considerable difficulties in an ability to imagine desirable development

являются: закончить хорошо учебный год, сдать экзамены, добиться успехов в своей профессии, стать квалифицированным специалистом, достичь финансовой стабильности, создать семью, найти хорошую работу, улучшить свою внешность. Средства достижения этих целей указаны следующие: упорные занятия, чтение, хорошая учеба, практика, саморазвитие, усердие. Некоторые студенты так же, как школьники и гимназисты, не могли сформулировать способы достижения своей цели. Мечта, которую они имели, и цели, которые они ставили, не отличались друг от друга, т. е. студенты не дифференцируют понятие «мечта» и «цель», а объединяют их.

Подростки, обладающие признаками Интернет-зависимости, в меньшей степени ощущают себя счастливыми, тогда как подростки без Интернет-зависимости ощущают себя более счастливыми. Сравнивая три группы подростков, мы отмечаем, что студенты ощущают себя более счастливыми по сравнению с гимназистами и школьниками. Все респонденты имели мечту, однако в ряде случаев путали понятия мечты и цели. Некоторые школьники и гимназисты отказывались раскрывать свою мечту из-за страха, что она в этом случае не сбудется.

Обобщая ответы гимназистов, школьников и студентов относительно содержания целей, мы установили, что практически все респонденты выбирали в качестве основной жизненной цели профессиональные достижения: получение образования, приобретение профессии и нахождение работы. Однако большинство Интернет-зависимых респондентов не могли четко сформулировать способы достижения своей цели, путали понятия «мечта», «цель», «средство достижения цели». Причиной этого могли быть бедность речи и слабость коммуникативных навыков, характерные для лиц с Интернет-зависимостью. Алекситимия была связана с недостаточностью воображения, значительными затруднениями в способности представить себе желательное развитие событий и подчинить содержание воображения определенной цели. Это, возможно, объясняется особенностями восприятия современными подростками получения информации в Интернете, нехваткой времени для размышлений. Подростки испытывают сложности в дифференциации своих потребностей и чувств, их вербализации. Выявляемая дефицитарность воображения является следствием того, что подростки меньше читают книги и занимаются творчеством. Одной из пред-

of events and to subordinate the content of imagination to a definite purpose. Perhaps, it could be explained by features of perception of obtaining information on the Internet and a lack of time for reflections by modern adolescents. Adolescents experience difficulties in differentiation of the requirements and feelings, and their verbalization. The revealed deficiency of imagination is a consequence of the fact that adolescents read books less and are not engaged in creativity. One of additional causes of a similar situation is that parents do not always discuss their desires and requirements while the school undertook only educational functions with the children, not rather well forming skills directed by the life goals and professional career. Adolescents with Internet addiction experienced difficulties in the description of their psychological state and felt happy less than adolescents without Internet addiction.

CONCLUSION

At the gymnasium pupils, schoolboys and students abusing the Internet low ability for an awareness of their psychological states, difficulties connected with the life goal, the rational organization of the behavior were observed.

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

полагаемых причин подобной ситуации является то, что в семьях родители не всегда обсуждают со своими детьми их желания и потребности, в то время как школа взяла на себя только образовательные функции, не достаточно хорошо формируя навыки в постановке жизненных целей и профессиональной карьеры. Подростки с Интернет-зависимостью испытывали затруднения в описании своего психологического состояния и реже, чем подростки без зависимости, ощущали себя счастливыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У гимназистов, школьников и студентов, злоупотребляющих Интернетом, имеют место низкая способность к осознанию своих психологических состояний, затруднения в постановке жизненно важных целей, рациональной организации своего поведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eastin M. Teen Internet use: Relating social perceptions and cognitive models to behavior // *CyberPsychol. Behav.* 2005. Vol. 8. P. 62–75.
2. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В., Шпикс Т.А. Психодинамические механизмы аддикций в постсоветской культуре: монография. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. С. 169–172.
3. Beard K. Working with adolescents addicted to the Internet // K. Young, C. Nabuco de Abreu. *Internet Addiction*. Hoboken, NJ. Wiley and Sons, 2011. P. 173–189.
4. Williams A., Merten M. A review of online social networking profiles by adolescents // *Adolescence*. 2008. Vol. 43 (179). P. 253–274.
5. Beard K. Internet addiction in children and adolescents // C. Yarnall (ed.). *Computer Science Research Trends*. Hauppauge, New York: Nova Science Publishers, 2008.
6. Dombrowski S., LeMasney J., Ahia C., Dickson S. Protecting children from online sexual predators: Technological, psychoeducational, and legal considerations // *Prof. Psychol. Res. Pract.* 2004. Vol. 35. P. 65–73.
7. Ha J., Yoo H., Cho I. et al. Psychiatric comorbidity assessed in Korean children and adolescents who screen positive for Internet addiction // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67 (5). P. 821–826.
8. Акимов С.К. Теоретические основы исследования Интернет-зависимого поведения // *Вестн. Таганрогского гос. пед. ун-та им. А.П. Чехова*. 2009. № 2. С. 306–309.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Короленко Цезарь Петрович — д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Шпикс Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кирсанова Юлия Юрьевна — преподаватель кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Турчанинова Инна Владимировна — обучающаяся на курсе переподготовки по клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хомякова Марина Викторовна — старший преподаватель кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Короленко Ц.П., Шпикс Т.А., Кирсанова Ю.Ю., Турчанинова И.В., Хомякова М.В. Влияние злоупотребления Интернетом на жизненные приоритеты подростков // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 4. С. 41–53.

REFERENCES

1. Eastin M. (2005). Teen internet use: relating social perceptions and cognitive models to behavior. *CyberPsychol. Behav.*, 8, 62–75.
2. Korolenko Ts.P., Dmitriyeva N.V., Shpiks T.A. (2011). *Psychodynamic Mechanisms of Addictions in Post-Modern Culture: Monograph*. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, pp. 169–172. In Russ.
3. Beard K. (2011). Working with adolescents addicted to the Internet. In K.S. Young, C. Nabuco de Abreu (eds.). *Internet Addiction*. Hoboken, NJ. Wiley and Sons, pp. 173–189.
4. Williams A., Merten M.J. (2008). A review of online social networking profiles by adolescents: implications for future research and intervention. *Adolescence*, 43 (170), 253–274.
5. Beard K. (2008). Internet addiction in children and adolescents. In C.B. Yarnall (ed.). *Computer Science Research Trends*. Hauppauge, New York: Nova Science Publishers.
6. Dombrowski S., LeMasney J., Ahia C., Dickson S. (2004). Protecting children from online sexual predators: Technological, psychoeducational, and legal considerations. *Prof. Psychol. Res. Pract.*, 35, 65–73.
7. Ha J., Yoo H., Cho I. et al. (2006). Psychiatric comorbidity assessed in Korean children and adolescents who screen positive for Internet addiction. *J. Clin. Psychiatry*, 67 (5), 821–826.
8. Akimov S.K. (2009). Theoretical bases of a research of Internet addicts behavior. *Bull. of Taganrog State Pedagogical University named after A.P. Chekhov*, 2, 306–309. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Korolenko Tsezar Petrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Narcology, Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Shpiks Tatyana Aleksandrovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Kirsanova Yulia Yuryevna — Lecturer of the Department of Narcology, Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Turchaninova Inna Vladimirovna — Retraining Course Student in Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Khomyakova Marina Viktorovna — Senior Lecturer of the Department of Pedagogy and Psychology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Korolenko Ts.P., Shpiks T.A., Kirsanova Yu.Yu., Turchaninova I.V., Khomyakova M.V. (2019). The influence of the abuse of the Internet on life priorities of the adolescents. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 41–53.

Результативность системы качества в аптечной организации

Харина И.А., Джупарова И.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Quality system effectiveness in a pharmacy organization

Kharina I.A., Dzhuparova I.A.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается методика оценки результативности системы качества в аптечной организации, разработанная на основе процессного подхода и метода критериальных показателей. Представлены результаты апробации методики на примере конкретной аптечной организации.

Ключевые слова: оценка результативности, менеджмент, качество, аптека.

ABSTRACT

The article considers the methodology for assessing the effectiveness of the quality system in a pharmacy organization, developed on the basis of the process approach and the method of criteria indicators. The results of testing the methodology on the example of a specific pharmacy organization are presented.

Keywords: assessment of the effectiveness, management, quality, pharmacy.

ВВЕДЕНИЕ

1 марта 2017 г. вступил в силу приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 647н, утверждающий Правила надлежащей аптечной практики, которые четко регламентируют функционирование системы качества (СК) в субъектах розничной торговли лекарственными препаратами. Под системой качества понимаются обязанности, процессы и принципы, необходимые для обеспечения качества работы аптечной организации, в том числе сохранения качества и целостности лекарственных средств и невозможности их фальсификации в процессе обращения [1]. Максимальная эффективность является обязательным условием для повышения уровня предоставляемых аптеками услуг по фармацевтическому консультированию, однако это невозможно без регулярного документированного контроля и проведения не-

INTRODUCTION

On March 1, 2017 the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n, approving the Rules of Good Pharmacy Practice, which clearly regulate the functioning of the quality system (QS) in pharmaceutical retail entities, came into force. The quality system is understood as the duties, processes and principles necessary to ensure the quality of the work of the pharmacy organization, including preserving the quality and integrity of medicines and the impossibility of falsifying them in the process of circulation [1]. Maximum efficiency is a prerequisite for increasing the level of pharmaceutical counseling services provided by pharmacies, however, this is not possible without regular documented monitoring and the necessary corrective and preventive actions [2–4]. Therefore, the development and testing of a methodology for

Поступила 26.04.2019
Принята 18.05.2019

*Автор, ответственный за переписку
Джупарова Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefarm@mail.ru

Received 26.04.2019
Accepted 18.05.2019

*Corresponding author
Dzhuparova Irina Alekseyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefarm@mail.ru

обходимых корректирующих и предупреждающих действий [2–4]. Поэтому разработка и апробация методики оценки результативности СК будет служить руководителям аптечных организаций надежным инструментом в принятии ими управленческих решений по обеспечению населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами (ЛС), медицинскими изделиями (МИ) и другими товарами аптечного ассортимента.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать доступную методику оценки результативности СК в аптечных организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка методики и ее апробация проводились на базе аптечной сети МП «Новосибирская аптечная сеть» (МП «НАС»). Заведующие аптеками МП «НАС» выступали в роли экспертов при оценке значимости процессов СК и критериев их результативности. Количество экспертов, необходимое для проведения оценки, было определено в соответствии с рекомендациями Е.С. Вентцель: 11 экспертов, при доверительной вероятности, равной 90 %, и предельно допустимой ошибке, равной 0.5.

Для оценки результативности СК в аптеке были использованы:

- данные, представленные бухгалтерией аптечной сети;
- книги жалоб и предложений аптек МП «НАС»;
- результаты опроса специалистов-фармацевтов.

В ходе исследования применялись методы: логический, процессный, статистический, а также метод экспертных оценок и контент-анализ. Для оптимизации расчетов использовалась программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки результативности СК аптечной организации был разработан алгоритм, представленный на рисунке. Также были сформулированы предупреждающие действия, которые в системе менеджмента качества рассматриваются как действия, предпринятые для устранения причины потенциального несоответствия или другой потенциально нежелательной ситуации.

Подготовительный этап в процедуре оценки включал в себя следующие действия:

- 1) определение процессов СК, подвергающихся оценке;

assessing the effectiveness of QS will serve the leaders of pharmacy organizations as a reliable tool in making managerial decisions to provide the population with high-quality, effective and safe medicines, medical devices (MD) and other products of the pharmacy assortment.

AIM OF THE RESEARCH

To develop an accessible methodology for assessing the effectiveness of QS in pharmacy organizations.

MATERIALS AND METHODS

The development of the methodology and its testing was carried out on the basis of the municipal enterprise “Novosibirsk Pharmacy Chain” (NPC). Heads of “NPC” pharmacies acted as experts in assessing the significance of QS processes and their effectiveness criteria. The number of experts required for the assessment was determined in accordance with the recommendations of E.S. Wentzel: 11 experts, with a confidence level equal to 90%, and the maximum permissible error equal to 0.5.

To assess the effectiveness of QS in the pharmacy were used:

- data provided by the pharmacy chain accounting;
- books of complaints and suggestions of “NPC” pharmacies;
- the results of a survey of pharmacists.

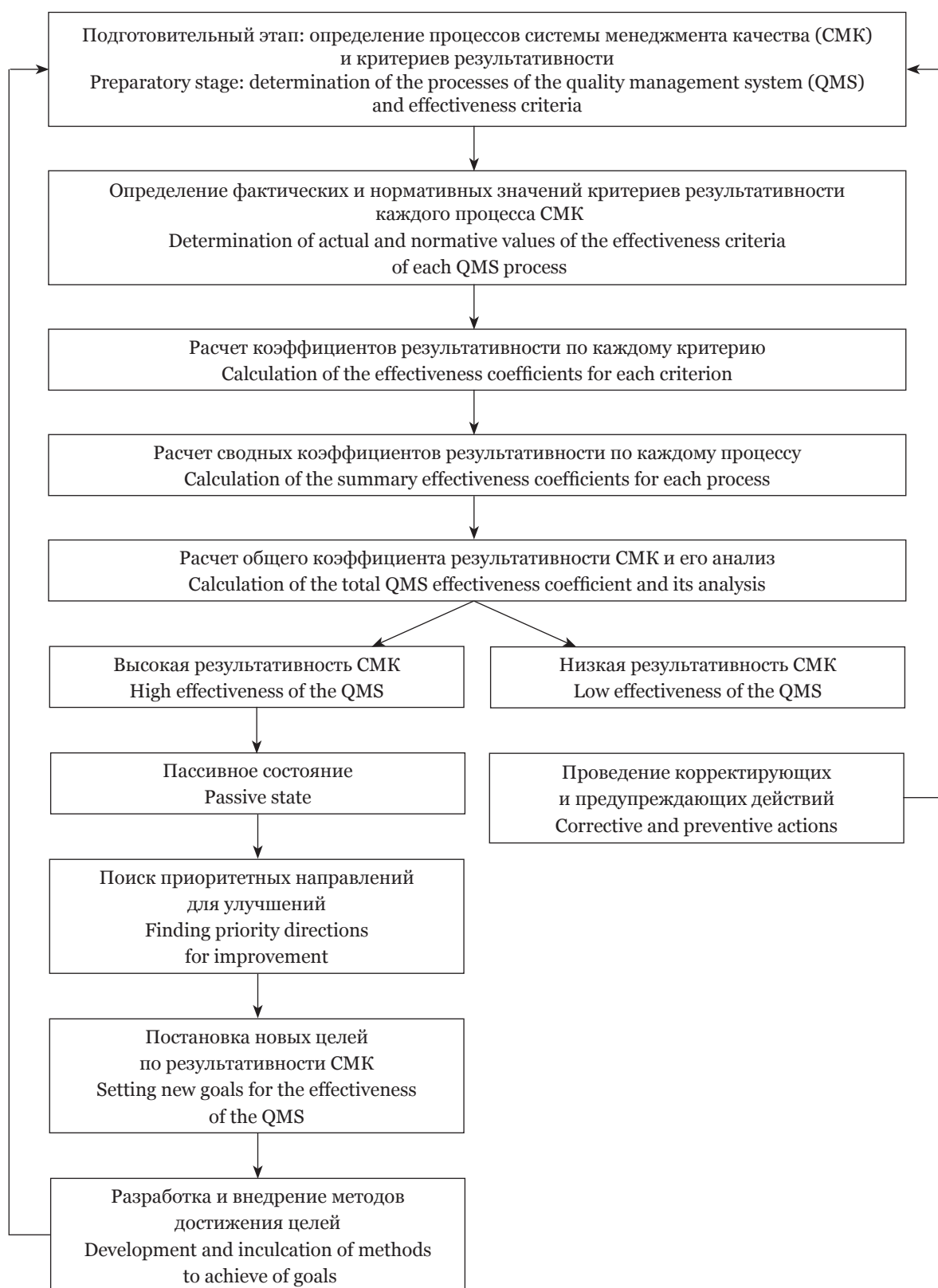
During the research the following methods were used: logical, process, statistical, as well as the method of expert assessments and content analysis. Microsoft Excel was used to optimize the calculations.

RESULTS AND DISCUSSION

The algorithm presented in Figure was developed to assess the effectiveness of pharmacy organization QS. Preventive actions have also been formulated, which in the quality management system are considered as actions taken to eliminate the cause of a potential nonconformity or other potentially undesirable situation.

The preparatory phase in the assessment procedure included the following steps:

- 1) identification of QS processes to be evaluated;
- 2) establishment of weighting coefficients for each process;
- 3) determination of effectiveness criteria for each process and establishment of their weighting.



Алгоритм оценки результативности СК аптечных организаций
The algorithm for evaluating the effectiveness of pharmacy organizations QS

2) установление коэффициентов весомости для каждого процесса;

3) определение критериев результативности для каждого процесса и установление коэффициентов их весомости.

Анализ бизнес-процессов позволил выделить и классифицировать следующие процессы СК [1, 3, 5] (перечислены в порядке убывания коэффициента весомости):

1. Процессы управления:

— ответственность руководства;

— управление персоналом;

— управление финансово-экономической деятельностью;

— управление инфраструктурой аптечных организаций;

— управление документацией СК (стандартные операционные процедуры, акты внутренних проверок, приказы, журналы).

2. Процессы, связанные с жизненным циклом товаров аптечного ассортимента (ТАА):

— закупка ТАА;

— приемка ТАА;

— хранение ТАА;

— реализация ТАА.

С учетом основных процессов, осуществляемых в аптечных организациях, были выявлены критерии оценки [2, 6] результативности СК:

1. Процесс «ответственность руководства»:

— выполняемость мероприятий по результатам совещаний высшего руководства;

— учет результатов маркетинговых исследований (ориентация на потребителя);

2. Процесс «управление персоналом»:

— удовлетворенность фармацевтических работников условиями труда в аптечных организациях;

— повышение уровня знаний и квалификации фармацевтических работников;

— уровень текучести фармацевтических кадров.

3. Процесс «управление финансово-экономической деятельностью»:

— увеличение прибыли от продаж;

— сокращение производственных потерь;

— увеличение фонда оплаты труда.

4. Процесс «управление инфраструктурой» — выполнение мероприятий по поддержанию инфраструктуры аптечных организаций в рабочем состоянии.

5. Процесс «управление документацией» — соответствие документации требованиям СК (наличие и ответственное ведение уполномоченным лицом документации СК), а именно:

The analysis of business processes made it possible to identify and classify the following processes [1, 3, 5] (listed in descending order of the weighting coefficient):

1. Management processes:

— management responsibility;

— personnel management;

— management of financial and economic activities;

— infrastructure management of pharmacy organizations;

— management of QS documentation (standard operating procedures, internal audit reports, orders, logs).

2. Processes related to the life cycle of pharmacy assortment products (PAP):

— PAP purchase;

— PAP acceptance;

— PAP storage;

— PAP realization.

Taking into account the main processes carried out in pharmacy organizations, criteria for assessing [2, 6] the effectiveness of QS were identified:

1. The process of “management responsibility”:

— feasibility of measures based on the results of senior management meetings;

— accounting for the results of marketing research (customer orientation);

2. The process of “personnel management”:

— satisfaction of pharmaceutical workers with working conditions in pharmacy organizations;

— raising the level of knowledge and qualifications of pharmaceutical workers;

— turnover rate of pharmaceutical personnel.

3. The process of “management of financial and economic activities”:

— increase in profit from sales;

— reduction of production losses;

— increase in the wages fund.

4. The process of “infrastructure management” — the implementation of measures to maintain the infrastructure of pharmacy organizations in working condition.

5. The process of “documentation management” — compliance with the requirements of the QS documentation (availability and responsible maintenance of the QS documentation by an authorized person), namely:

— register for introductory instructions on labor protection;

— register for instructions in the workplace;

— register for accounting of instructions on fire safety;

- журнала регистрации вводного инструктажа по охране труда;
- журнала регистрации инструктажа на рабочем месте;
- журнала учета инструктажей по пожарной безопасности;
- журнала регистрации инструктажа по электробезопасности;
- журнала приказов (распоряжений) по субъекту розничной торговли;
- журнала ежедневной регистрации параметров температуры и влажности в помещениях для хранения ЛП, МИ и биологически активных добавок (БАД);
- журнала периодической регистрации температуры внутри холодильного оборудования;
- журнала учета операций, связанных с обращением лекарственных средств, включенных в перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету;
- журнала учета проверок юридического лица, индивидуального предпринимателя, проводимых органами государственного контроля (надзора), органами муниципального контроля;
- журнала по обеспечению лекарственными препаратами, входящими в минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (минимальный ассортимент), но отсутствующими на момент обращения покупателя;
- журнала учета неправильно выписанных рецептов;
- журнала учета лекарственных препаратов с ограниченным сроком годности;
- журнала учета дефектуры;
- лабораторно-фасовочного журнала;
- журнала регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров;
- журнала регистрации результатов приемочного контроля;
- журнала учета поступления и расхода вакцин;
- журнала учета рецептов, находившихся (находящихся) на отсроченном обслуживании;
- журнала информационной работы с медицинскими организациями по обеспечению отдельных категорий граждан ЛП и МИ бесплатно, продаже лекарственных препаратов и медицинских изделий со скидкой.

6. Процесс «закупка товара»:

- соответствие частоты и объема закупок потребностям организации (процент соблюдения сроков по закупкам);

- register for instructions on electrical safety;
- register for retail entity orders;
- daily register for temperature and humidity parameters in rooms for storing drugs, MD and biologically active additives (BAA);
- register for periodically recording temperature inside refrigeration equipment;
- register for operations related to the circulation of drugs included in the list of controlled drugs;
- register for inspections of a legal entity, an individual entrepreneur conducted by state control (supervision) authorities, municipal authorities;
- register for the provision of medicines included in the minimum assortment of medicines necessary for the provision of medical care (minimum assortment), but missing at the time of the buyer's request;
- register for incorrectly written prescriptions;
- register for drugs with a limited expiry date;
- register for items out of stock;
- laboratory packaging register;
- register for operations related to the turnover of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors;
- register for acceptance control results;
- register for vaccine receipts and expenditures;
- register for prescriptions that were (are) on the deferred service;
- register for informational work with medical organizations to provide certain categories of citizens with medicines and MD for free, sale of medicines and medical products at a discount.

6. The process of "goods purchasing":

- compliance of frequency and volume of procurement with the needs of the organization (percentage of compliance with procurement deadlines);
- quality of selection of suppliers (degree of performance by suppliers of conditions of the contract).

7. The process of "goods acceptance" — minimization of risks of getting poor-quality, falsified, counterfeit goods identified during acceptance.

8. The process of "goods storage" — the absence of losses due to improper storage.

9. The process of "realization of goods":

- increase in sales;
- lack of unsatisfied customer demand;
- increase in the number of positive customer reviews;
- 100% availability of drugs from the minimum assortment.

— качество отбора поставщиков (степень выполнения поставщиками условий договора).

7. Процесс «приемка товара» — минимизация рисков попадания недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных товаров, выявленных при приемке.

8. Процесс «хранение товара» — отсутствие потерь вследствие ненадлежащего его хранения.

9. Процесс «реализация товара»:

— увеличение объема продаж;

— отсутствие неудовлетворенного спроса покупателей;

— увеличение количества положительных отзывов покупателей;

— 100% наличие ЛП из минимального ассортимента.

Для представленных выше критериев были установлены весовые коэффициенты методом экспертных оценок и нормативные значения для последующих расчетов. После установления фактических значений критериев коэффициенты результативности по каждому критерию определялись по формуле (1)

$$K_j = \frac{X_{\text{факт}}}{X_{\text{норм}}} , \quad (1)$$

где K_j — коэффициент результативности процесса по одному из критериев j ; $X_{\text{факт}}$ — фактически установленное значение критерия; $X_{\text{норм}}$ — нормативное для данной организации значение критерия.

Коэффициенты результативности по процессам рассчитывались с учетом веса каждого критерия по формуле (2)

$$K_i = \sum_{j=1}^n K_j \cdot N_j , \quad (2)$$

где K_i — коэффициент результативности процесса i СК; n — количество критериев; N_j — вес критерия j .

Для получения общего показателя результативности СК аптечной организации использовалась формула (3)

$$K_{\text{СК}} = \sum_{i=1}^m K_i \cdot N_i , \quad (3)$$

где $K_{\text{СК}}$ — коэффициент результативности СК организации; m — количество процессов, подвергающихся оценке в аптечной организации; N_i — вес процесса i .

For the above criteria weights coefficients by the method of expert estimates and standard values for subsequent calculations were established. After establishing the actual values of the criteria, the effectiveness coefficients for each criterion were determined by the formula (1)

$$K_j = \frac{X_{\text{fact}}}{X_{\text{norm}}} , \quad (1)$$

where K_j — the process efficiency coefficient according to one of the j criteria; X_{fact} — the actually established value of the criterion; X_{norm} — the normative value of a criterion for a given organization.

The effectiveness coefficients for the processes were calculated taking into account the weight of each criterion according to the formula (2)

$$K_i = \sum_{j=1}^n K_j \cdot N_j , \quad (2)$$

where K_i — the efficiency coefficient of the i QS process; n — the number of criteria; N_j — the weight of the j criterion.

The formula (3) was used to obtain the total effectiveness indicator of the QS pharmacy organization

$$K_{\text{QS}} = \sum_{i=1}^m K_i \cdot N_i , \quad (3)$$

where K_{QS} — QS efficiency coefficient of the organization; m — the number of processes to be evaluated in the pharmacy organization; N_i — the weight of the i process.

The numerical intervals of the QS effectiveness coefficient factor presented in Table were derived from the Harrington desirability scale.

According to the calculations, the total coefficient of QS effectiveness in the “NPC” is 0.86. This indicates that, on the whole, the quality system is functioning efficiently, but preventive measures are required to eliminate the causes of potential non-conformity, as well as to reduce the risks of violation of regulatory requirements [7, 8]. Among these measures are the simplification of the process of creating orders for suppliers (by means of an automatic application) and the optimization of

Количественная и качественная характеристика общего показателя результативности системы качества
Quantitative and qualitative characteristics of the total effectiveness indicator of the quality system

Качественная характеристика Quality characteristic	Числовые интервалы Numerical intervals	Состояние СК / QS status
Очень высокая / Very high	1–0.8	Система функционирует результативно, но требует разработки предупреждающих действий. Если $K_{СК} = 1$, то разработки каких-либо мероприятий не требуется The system operates efficiently, but requires the development of preventive actions. If $K_{QS} = 1$, then the development of any activities is not required
Высокая / High	0.8–0.65	Система функционирует результативно, но требует разработки незначительных корректирующих мероприятий The system operates efficiently, but requires the development of minor corrective measures
Средняя / Middle	0.65–0.35	Система функционирует результативно, но требует разработки значительных корректирующих мероприятий The system operates efficiently, but requires the development of significant corrective measures
Низкая / Low	0.35–0.2	Система функционирует нерезультативно и требует разработки значительных корректирующих мероприятий The system is ineffective and requires the development of significant corrective measures
Очень низкая / Very low	<0.2	Система функционирует нерезультативно и требует вмешательства высшего руководства The system is ineffective and requires senior management intervention

Числовые интервалы коэффициента результативности СК, представленные в таблице, были получены на основе обобщенной шкалы желательности Харрингтона.

Согласно произведенным расчетам общий коэффициент результативности СК в МП «НАС» равен 0.86. Это свидетельствует о том, что в целом система качества функционирует результативно, но требуется проведение предупреждающих действий, направленных на устранение причин потенциальных несоответствий, а также на снижение рисков нарушения требований нормативных документов [7, 8]. К числу таких мероприятий можно отнести упрощение процесса создания заказов поставщикам (посредством автоматической заявки) и оптимизацию системы учета ТАА с ограниченным сроком годности, в особенности детского и диетического питания, ведение журналов в электронном виде, организацию в торговых залах аптек зоны для консультирования покупателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и апробирована методика, позволяющая проводить качественную и количественную оценку результативности СК в аптеч-

the PAP accounting system with a limited expiry date, in particular baby and diet food, register-keeping in electronic forms, and organizing zones in the trading rooms of pharmacies to advise customers.

CONCLUSION

A methodology that allows for a qualitative and quantitative assessment of the QS effectiveness in a pharmacy organization, to plan corrective or preventive measures to improve the quality of the provision of pharmaceutical services to the population has been developed and tested.

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

ной организации, планировать корректирующие или предупредительные мероприятия для совершенствования качества предоставления фармацевтических услуг населению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Минздрава России № 647н от 31.08.2016. URL: <https://rg.ru/2017/01/10/minzdrav-prikaz647-site-dok.html>. Дата обращения: 24.09.2017.
2. Горячев В.В. Оценка результативности системы менеджмента качества // Методы менеджмента качества. 2009. № 12. С. 14–18.
3. Bouwman-Boer Y., Møller Andersen L. Pharmaceutical quality systems // Practical Pharmaceutics/eds. Y. Bouwman-Boer, V. Fenton-May, P. Le Brun. Springer, 2015. P. 769–796.
4. Haleem R.M., Salem M.Y., Fatahallah F.A., Abdelfattah L.E. Quality in the pharmaceutical industry — A literature review // Saudi Pharmaceut. J. 2015. Vol. 23 (5). P. 463–469.
5. Искандерова Р.Р. Методика оценки результативности СМК предприятия // Молодой ученый. 2015. № 5. С. 278–280.
6. Качалов В.А. Какие процессы необходимы для СМК // Методы менеджмента качества. 2010. № 1. С. 1–20.
7. Дьяченко Р.Г. Управление качеством фармацевтических работ и услуг в аптечных организациях: дис. ... канд. фармацевт. наук, Пятигорск, 2014.
8. Sharma S., Bodla R.B., Shweta S., Pathak D.P. Pharmaceutical quality management system: a review // Int. J. Drug Reg. Affairs. Vol. 2 (3). P. 67–68.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Харина Инна Андреевна — преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Джупарова Ирина Алексеевна — д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Харина И.А., Джупарова И.А. Результативность системы качества в аптечной организации // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 54–61.

REFERENCES

1. On approval of the Rules of Good Pharmacy Practice for Drugs for Medical Use: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n dated 08/31/2016. Retrieved September 24, 2019 from <https://rg.ru/2017/01/10/minzdrav-prikaz647-site-dok.html>.
2. Goryachev V.V. (2009). Evaluation of the effectiveness of the quality management system. *Methods of Quality Management*, 12, 14–18. In Russ.
3. Bouwman-Boer Y., Møller Andersen L. (2015). Pharmaceutical quality systems. In Y. Bouwman-Boer, V. Fenton-May, P. Le Brun (2015). *Practical Pharmaceutics*. Springer, pp. 769–791.
4. Haleem R.M., Salem M.Y., Fatahallah F.A., Abdelfattah L.E. (2015). Quality in the pharmaceutical industry — A literature review. *Saudi Pharmaceut. J.*, 23 (5), 463–469.
5. Iskanderova R.R. (2015). Methodology for assessing the effectiveness of the QMS of an enterprise. *Young Scientist*, 5, 278–280. In Russ.
6. Kachalov V.A. (2010). What processes are necessary for QMS. *Methods of Quality Management*, 1, 1–20. In Russ.
7. Dyachenko R.G. (2014). *Quality management of pharmaceutical works and services in pharmacy organizations*. Thesis of candidate of pharmaceutical sciences. Pyatigorsk. In Russ.
8. Sharma S., Bodla R.B., Shweta S., Pathak D.P. (2018). Pharmaceutical quality management system: a review. *Int. J. Drug Reg. Affairs*, 2 (3), 67–68.

ABOUT THE AUTHORS

Kharina Inna Andreyevna — Lecturer of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University.

Dzhuparova Irina Alekseyevna — Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Kharina I.A., Dzhuparova I.A. (2019). Quality system effectiveness in a pharmacy organization. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 54–61.

Связь GATA3, FOXA1, ELF5 с клинично-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы

Вторушин С.В.^{1,2}, Васильченко Д.В.², Крахмаль Н.В.², Паталяк С.В.¹

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

Link between GATA3, FOXA1, ELF5 and clinicopathologic parameters of luminal breast cancer

Vtorushin S.V.^{1,2}, Vasilchenko D.V.², Krakhmal' N.V.², Patalyak S.V.¹

¹Cancer Research Institute (Tomsk)

²Siberian State Medical University (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

В настоящее время актуальным является изучение молекулярно-биологических факторов, играющих роль в прогнозе рака молочной железы (РМЖ). Большой интерес представляет анализ в опухоли транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5, участвующих в дифференцировке эпителия молочной железы, а также в патогенезе РМЖ и механизмах опухолевой прогрессии.

В исследовании, посвященном изучению экспрессии транскрипционных факторов в зависимости от клинично-морфологических характеристик РМЖ, участвовала 101 пациентка (возраст от 30 лет до 81 года, средний возраст 54.9 ± 10.4 г.) с карциномой молочной железы ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$). Критерии включения: люминальный РМЖ, отсутствие предоперационного лечения. Критерий исключения — IV стадия заболевания. Анализировались экспрессионные характеристики исследуемых маркеров в связи с различными клинично-морфологическими параметрами узла новообразования. Выявлено, что негативная экспрессия ELF5 ассоциирована с большим размером новообразования. Экспрессия GATA3, FOXA1 ниже у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам прогестерона. Резко выраженная экспрессия ELF5 связана с феноменом ретракции. Характер экспрессии изучаемых маркеров ассоциирован с развитием лимфогенного метастазирования.

Таким образом, экспрессионные характеристики GATA3, FOXA1 и ELF5 могут быть полезными в качестве дополнительных прогностических факторов, используемых для оценки риска лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, факторы транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5, феномен ретракции, лимфогенное метастазирование.

ABSTRACT

Currently relevant is the study of molecular biological factors that play a role in the prognosis of breast cancer (BC). Of great interest is the analysis of the transcription factors GATA3, FOXA1, ELF5 involved in differentiation of the mammary gland epithelium, as well as in the pathogenesis of BC and the mechanisms of tumor progression.

101 patients (age from 30 years to 81 years, mean age 54.9 ± 10.4 years) with breast carcinoma ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$) participated in the study of transcription factors expression depending on clinical and morphological characteristics of BC. Inclusion criteria: luminal breast cancer, no preoperative treatment. The exclusion criterion is stage IV disease. The expression characteristics of the studied markers in the context of different clinical and morphological parameters of the neoplasm node were analyzed. Negative expression of ELF5 was found to be associated with a large tumor size. Expression of GATA3, FOXA1 is lower in patients with negative expression to progesterone receptors. The pronounced expression of ELF5 is associated with the phenomenon of retraction. The character of expression of the studied markers is associated with the development of lymphogenic metastasis.

Поступила 26.07.2019
Принята 15.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Васильченко Дмитрий Владимирович: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Received 26.07.2019
Accepted 15.09.2019

*Corresponding author
Vasilchenko Dmitriy Vladimirovich: Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050.
E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Thus, the expression characteristics of GATA3, FOXA1 and ELF5 may be useful as additional prognostic factors used to assess the risk of lymphogenic metastasis.

Keywords: luminal breast cancer, GATA3, FOXA1, ELF5 transcription factors, retraction phenomenon, lymph nodes metastasis.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающейся онкологической патологией среди женщин, как в России, так и во всем мире, занимая первое место среди всех злокачественных новообразований. В России за 2017 г. по летальности РМЖ имел наибольший удельный вес (16.4 %), а средний возраст больных составил 66 лет, при этом РМЖ в большинстве случаев был диагностирован у женщин трудоспособного и социально активного возраста [1, 2]. Несмотря на серьезные продвижения в диагностике, РМЖ устанавливается более чем у 40 % пациенток на поздних стадиях заболевания, в то время как выявление этой патологии на ранних стадиях значительно увеличивает вероятность выживания [3, 4].

Одно из основных направлений современной онкологии — прогнозирование течения рака молочной железы с целью определения вероятности развития опухолевой прогрессии, а также возможность предсказания развития лекарственной устойчивости к проводимой терапии. В последние годы наиболее перспективными являются исследования, нацеленные на детальное изучение биологических свойств новообразования с проецированием полученных данных на параметры прогрессирования злокачественного процесса и выявление дополнительных гистологических и молекулярно-генетических прогностических маркеров [5, 6]. В настоящее время широко изучаются такие молекулярно-биологические факторы, как GATA3, FOXA1 и ELF5.

GATA3 — транскрипционный фактор, ведущий ролью которого является регуляция развития многих типов клеток и тканей, в том числе в морфогенезе тканей молочной железы [7]. M.L. Asselin-Labat et al. показали на модели мышей, что GATA3 участвует в дифференцировке люминальных клеток молочной железы с заметным уменьшением количества альфа-положительных (эстрогеновых) рецепторов в опухоли молочной железы с выключенным геном *GATA3* [8]. На модели мышей с эстроген-отрицательной (ER–) клеточной линией опухоли было показано, что GATA3 взаимодействует с BRCA1 для репрессии генов, связанных с тройным негативным и базально-подобным раком молочной железы.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common cancer pathology in women, both in Russia and around the world, taking first place among all malignant neoplasms. In Russia in 2017 the mortality rate of breast cancer was the highest (16.4%) and the average age of patients was 66 years, with breast cancer in most cases diagnosed in women of working and socially active age [1, 2]. Despite significant advances in diagnosis, BC is established in more than 40% of patients in the late stages of the disease, while the detection of this pathology in the early stages significantly increases the likelihood of survival [3, 4].

One of the main directions of modern oncology is the prediction of the course of breast cancer in order to determine the likelihood of tumor progression, as well as the possibility of predicting the development of drug resistance to therapy. In recent years, the most promising studies are aimed at a detailed study of the biological properties of the tumor with the projection of the data obtained on the parameters of the progression of the malignant process and the identification of additional histological and molecular genetic prognostic markers [5, 6]. Molecular biological factors such as GATA3, FOXA1, and ELF5 are currently widely studied.

GATA3 is a transcription factor, the leading role of which is the regulation of the development of many types of cells and tissues, including the morphogenesis of breast tissues [7]. M.L. Asselin-Labat et al. showed in a mouse model that GATA3 is involved in the differentiation of luminal cells of the mammary gland with a noticeable decrease in the number of alpha-positive (estrogen) receptors in breast tumors with the *GATA3* gene turned off [8]. In a mouse model with an estrogen-negative (ER–) tumor cell line GATA3 was shown to interact with BRCA1 to repress genes associated with triple negative and basal-like breast cancer. In cases of mutation, BRCA1 cannot bind to GATA3, which led to the absence of a protein complex with the formation of drug-resistant breast cancer and its mesenchyme-like phenotype [9]. There is an evidence in the literature that somatic mutations of the *GATA3* gene, changes in its expression characteristics, as well

В случаях мутации *BCRA1* не может связываться с *GATA3*, что приводило к отсутствию белкового комплекса с формированием лекарственно-устойчивого РМЖ и его мезенхимоподобного фенотипа [9]. В литературе имеются данные, что соматические мутации гена *GATA3*, изменения его экспрессионных характеристик, а также aberrации являются одними из наиболее встречающихся в популяции, что, несомненно, играет роль в механизмах патогенеза РМЖ [10, 11]. Так, в одном из последних исследований было показано, что наличие мутаций гена *GATA3*, *TP53* или *PIK3CA* у пациенток с люминальным раком молочной железы влияло на прогноз и эффективность терапии, что позволило авторам предположить, что геномное профилирование с разделением таких пациенток на подгруппы поможет в будущем индивидуализировать подход к тактике лечения больных РМЖ [12].

На данный момент результаты исследования транскрипционного фактора *GATA3* у больных с карциномой молочной железы как прогностического маркера противоречивы и неоднозначны. Известно, что экспрессия этого белка в опухолевых клетках у пациенток с РМЖ сопряжена с лучшим прогнозом и выживаемостью [13, 14]. Напротив, имеются данные, что пациентки с ER– и *GATA3*+ РМЖ имели худшую выживаемость [15]. Данные о роли *GATA3* в прогнозировании ответа на лечение также неоднозначны. Известно, что экспрессия *GATA3* у больных карциномой молочной железы коррелирует с благоприятным ответом на эндокринную терапию [16], тогда как в других работах экспрессия *GATA3* не имела прогностического значения [17].

FOXA1 — транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в дифференцировке и пролиферации люминальных клеток молочной железы и являющийся стимулятором клеточного роста. FOXA1 связывается с хроматинизированной ДНК, открывая хроматин и способствуя взаимодействию альфа-рецепторов ER с его мишенями. Ряд исследований показали, что повышенный уровень экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках ассоциирован с лучшим прогнозом в группе больных с ER-положительным статусом опухоли [18, 19]. Также экспрессия FOXA1 связана с функциональным комплексом рецептора эстрогена и, вероятно, положительным ответом на гормональную терапию. Кроме того, FOXA1 способствует процессам транскрипции таких белков, как E-кадгерин, и ингибитора клеточной циклин-зависимой киназы p27 (Kip1), тем самым приводя к деактивации клеточной подвиж-

as aberrations are among the most common in the population, which undoubtedly plays a role in the mechanisms of breast cancer pathogenesis [10, 11]. So, in one of recent study, it was shown that the presence of *GATA3*, *TP53* or *PIK3CA* gene mutations in patients with luminal breast cancer affected the prognosis and effectiveness of therapy, which allowed the authors to suggest that gene profiling with the division of such patients into subgroups will help in the future individualize the approach to the tactics treatment of breast cancer patients [12].

Currently, the results of a study of the transcription factor *GATA3* in patients with breast carcinoma as a prognostic marker are contradictory and ambiguous. It is known that the expression of this protein in tumor cells in patients with breast cancer is associated with a better prognosis and survival [13, 14]. In contrast, there is evidence that patients with ER– and *GATA3*+ BC had poorer survival rates [15]. Data on the role of *GATA3* in predicting a response to treatment is also ambiguous. It is known that *GATA3* expression in patients with breast carcinoma correlates with a favorable response to endocrine therapy [16], while in other studies *GATA3* expression was not predictive [17].

FOXA1 is a transcription factor that plays a key role in the differentiation and proliferation of breast luminal cells and is a stimulator of cell growth. FOXA1 binds to chromatinized DNA, opening up chromatin and facilitating the interaction of ER alpha receptors with its targets. A number of studies have shown that an increased level of FOXA1 expression in tumor cells is associated with a better prognosis in the group of patients with ER-positive tumor status [18, 19]. Also, the expression of FOXA1 is associated with the functional complex of the estrogen receptor and, probably, a positive response to hormonal therapy. In addition, FOXA1 promotes the processes of transcription of proteins such as E-cadherin and the inhibitor of the cyclin-dependent kinase p27 cell (Kip1), thereby leading to inactivation of cell motility and, consequently, to a decrease in the invasive properties of tumor cells and metastasis [20]. In cases of triple-negative breast cancer, negative expression of FOXA1, as well as *GATA3*, is more often observed [21].

ELF5 is a protein of the ETS family of transcription factors encoded in the 11p13–15 area of the genome and is located in the epithelial cells of various tissues, including the luminal cells of the mammary gland, responsible for the formation of lobules

ности, а следовательно, к снижению инвазивных свойств опухолевых клеток и метастазирования [20]. В случаях трижды негативного РМЖ чаще наблюдается отрицательная экспрессия FOXA1, а также GATA3 [21].

ELF5 является белком семейства ETS транскрипционных факторов, кодируемых в 11p13–15 области генома и находится в эпителиальных клетках различных тканей, в том числе и в люминальных клетках молочной железы, отвечая за формирование долек во время беременности и развитие продуцирующих молоко люминальных клеток посредством активации системы RANK-лигандов [22, 23]. Имеются данные о том, что в опухолевых клетках при люминальном РМЖ между ER и ELF5 формируется взаимная отрицательно-регуляторная петля, в которой преобладает действие ER и, таким образом, поддерживается низкий уровень ELF5, и наоборот: при базальноподобном раке молочной железы отмечается высокий уровень экспрессии ELF5 по сравнению с ER, что говорит о снижении чувствительности к проводимой антиэстрогеновой терапии [24, 25]. Есть данные о том, что транскрипционный фактор ELF5 играет ключевую роль в механизмах эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на моделях клеточной линии мышей MMTV-neu с РМЖ показано, что ELF5 подавляет ЭМП, непосредственно ингибируя транскрипцию такого белка, как Snail2 [26].

В последние годы ведутся исследования таких гистологических критериев, как феномен ректракции и краудинга, которые обнаруживаются в карциномах многих локализациях. Известно, что наличие данных признаков в ткани новообразования у больных с РМЖ ассоциировано с высоким риском лимфогенного метастазирования и неблагоприятным прогнозом [27].

Таким образом, несмотря на большое число работ, посвященных изучению роли GATA3, FOXA1 и ELF5 при раке молочной железы, недостаточно исследована связь данных факторов при люминальном РМЖ с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить экспрессию транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5 в зависимости от клинико-морфологических характеристик люминального рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена 101 пациентка с карциномой молочной железы стадии T₁₋₄N₁₋₃M₀.

during pregnancy and the development of milk-producing luminal cells by activating the RANK system ligands [22, 23]. There is an evidence that a mutually negative regulatory loop is formed between ER and ELF5 in tumor cells in luminal breast cancer, in which the action of ER predominates and thus low ELF5 levels are maintained and vice versa: with basal-like BC, a high level of expression ELF5 compared with ER, which indicates a decrease in sensitivity to ongoing antiestrogen therapy [24, 25]. There is evidence that the transcription factor ELF5 plays a key role in the mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition (EMT). *In vitro* and *in vivo* experiments on cell line models of MMTV-neu mice with BC showed that ELF5 suppresses EMT by directly inhibiting the transcription of a protein such as Snail2 [26].

In recent years, studies have been conducted on such histological criteria as the phenomenon of retraction and crowding, which are found in many localized carcinomas. It is known that the presence of these signs in neoplastic tissue in patients with BC is associated with a high risk of lymphogenous metastasis and an unfavorable prognosis [27].

Thus, despite the large number of studies on the role of GATA3, FOXA1, and ELF5 in BC, the relationship of these factors in luminal BC with the clinical and morphological parameters of the tumor has not been adequately studied.

AIM OF THE RESEARCH

To study the expression of transcription factors GATA3, FOXA1, ELF5 depending on the clinical and morphological characteristics of luminal BC.

MATERIALS AND METHODS

The study included 101 patients with stage T₁₋₄N₁₋₃M₀ breast carcinoma. All the participants of the study were treated at the Cancer Research Institute (Tomsk) in the period from 2015 to 2018. All women underwent surgery in the volume of radical mastectomy or sectoral resection without neoadjuvant therapy. The aged patients from 30 years to 81 years, the average age of 54.9 ± 10.4; 33% of patients had retained menstrual function, and 68% had menopause. The molecular biological the tumor subtype was evaluated based on the data of core-biopsy of the breast (immunohistochemical study to ER, PR (progesterone), Ki-67, Her2/neu). Criteria for inclusion in the study: luminal BC, lack of preoperative treatment. The exclusion criterion is stage IV of the disease.

Все участницы исследования проходили лечение в НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в период с 2015 по 2018 г. Всем женщинам была проведена операция в объеме радикальной мастэктомии либо секторальной резекции без неоадъювантной терапии. Возраст пациенток — от 30 лет до 81 года, средний возраст 54.9 ± 10.4 г. У 33 % пациенток была сохранена менструальная функция, а у 68 % имела место менопауза. Молекулярно-биологический субтип опухоли оценивался на основании данных core-биопсии молочной железы (иммуногистохимическое исследование к ER, PR (прогестерону), Ki-67, Her2/neu). Критерии включения в исследование: люминальный РМЖ, отсутствие предоперационного лечения. Критерий исключения — IV стадия заболевания.

Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике. Оценивались фрагменты первичного опухолевого узла, а также удаленные лимфатические узлы. В препаратах с первичной опухолью устанавливался гистологический вариант рака молочной железы согласно классификации ВОЗ (2012). Лимфатические узлы оценивались на предмет метастатического поражения. Степень злокачественности опухоли определялась по Ноттингемской шкале (Bloom — Richardson — Elston grading), включающей оценку количества тубул и железистых структур, ядерного полиморфизма и митотической активности. В каждом случае анализировалось наличие и отсутствие феномена ретракции и краудинга, степень выраженности воспалительной инфильтрации оценивали в баллах (1 балл — слабовыраженная или отсутствует, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — резко выраженная).

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Были использованы поликлональные кроличьи антитела фирмы Flarebio к GATA3, FOXA1 и ELF5. Рабочие разведения 1 : 200, 1 : 100 и 1 : 150 соответственно. В качестве положительного контроля нами были использованы срезы нормальной ткани молочной железы. В оценку были включены такие параметры, как наличие экспрессии маркеров (положительная либо отрицательная), интенсивность экспрессии (шкала от 1 до 3 баллов), а также уровень опухолевых клеток с позитивным иммунным окрашиванием к исследуемому антителу (на 1000 клеток в 10 полях зрения при увеличении 400). Дополнительно оценивался характер распределения анализируемых мар-

Morphological research was carried out according to standard methods. Fragments of the primary tumor node, as well as removed lymph nodes were evaluated. In preparations with a primary tumor, a histological variant of BC was established according to the WHO classification (2012). Lymph nodes were evaluated for metastatic lesions. The degree of malignancy of the tumor was determined according to the Nottingham scale (Bloom — Richardson — Elston grading), including an estimate of the number of tubules and glandular structures, nuclear polymorphism and mitotic activity. In each case the presence and absence of the phenomenon of retraction and crowding was analyzed, the manifestation rate of inflammatory infiltration was evaluated in points (1 point — mild or absent, 2 points — moderately expressed, 3 points — pronounced).

Immunohistochemical studies were carried out according to standard methods. “Flarebio” polyclonal rabbit antibodies to GATA3, FOXA1 and ELF5 were used. Working dilutions were 1 : 200, 1 : 100 and 1 : 150 respectively. As a positive control we used sections of normal breast tissue. The evaluation included parameters such as the presence of marker expression (positive or negative), expression intensity (scale from 1 to 3 points), as well as the level of tumor cells with positive immune staining for the test antibody (per 1000 cells in 10 fields of view at 400 magnification). Additionally, the nature of the distribution of the analyzed markers in the tumor was evaluated. In the case of uniform staining in tumor cells, regardless of its intensity, expression was considered homogeneous. The presence of foci with positive and negative expression, as well as foci with varying degrees of staining, were treated as heterogeneous expression.

Statistical analysis of the data was performed using the STATISTICA10 program using analysis of variance and χ^2 criterion. Results with $p < 0.05$ significance of differences are discussed.

RESULTS AND DISCUSSION

In our study, the distribution of transcription factors in the tumor in patients with invasive carcinoma of a nonspecific type was as follows: in 96 (95.1%) — positive expression of the GATA3 marker versus 5 (4.9%) with negative; positive expression of FOXA1 — in 91 (90.1%) patients, negative — in 10 (9.9%); positive expression of ELF5 was observed in 89 (88.1%) patients, against 12 patients (11.9%) with negative. Depending on the expression variants of the studied markers, the patients were

керов в опухоли. В случае равномерного окрашивания в опухолевых клетках, независимо от его интенсивности, экспрессию считали гомогенной. Наличие фокусов с позитивной и негативной экспрессией, а также очагов с различной степенью выраженности окрашивания трактовали как гетерогенную экспрессию.

Статистический анализ данных производился с помощью программы STATISTICA10 с применением дисперсионного анализа и критерия χ^2 . Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании распределение факторов транскрипции в опухоли у пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа было следующим: у 96 (95.1 %) — позитивная экспрессия маркера GATA3 против 5 (4.9 %) с негативной; позитивная экспрессия FOXA1 — у 91 (90.1 %) пациентки, негативная — у 10 (9.9 %); позитивная экспрессия ELF5 — у 89 (88.1 %) пациенток, против 12 пациенток (11.9 %) — с негативной. В зависимости от вариантов экспрессии исследуемых маркеров больные распределились следующим образом: 79 пациенток имели фенотип GATA3+ FOXA1+ ELF5+, у 8 отмечалась позитивная экспрессия только GATA3 и FOXA1, у 4 отмечался фенотип FOXA1+ ELF5+ GATA3–, у 3 пациенток — GATA3+ FOXA1– ELF5–, у 5 пациенток — GATA3+ ELF5+ FOXA1–, у 1 больной отмечалась позитивная экспрессия ELF5 и 1 пациентка была с негативной экспрессией всех трех исследуемых маркеров.

На первом этапе проведен анализ экспрессии изучаемых транскрипционных факторов в зависимости от возраста, состояния менструальной функции пациенток, молекулярно-генетического субтипа (люминальный A, B1, B2), а также стадии заболевания. Установлено, что частота экспрессии и процент позитивно окрашенных опухолевых клеток к GATA3, FOXA1 и ELF5 статически не отличались в зависимости от приведенных выше характеристик.

Однако процент экспрессии ELF5 в опухоли достоверно отличался в зависимости от размера первичной опухоли. Так, при отсутствии экспрессии в опухоли ELF5 (рис. 1) размер новообразования был значимо больше по сравнению с группой пациенток, в которой экспрессия данного маркера была позитивной (2.45 ± 0.9 и 1.8 ± 0.8 см соответственно, $F = 5.2$, $p = 0.02$). Аналогичная тенденция наблюдалась и для FOXA1 (2.43 ± 1.08 и 1.9 ± 0.8 см соответственно, $F = 3.7$, $p = 0.05$). Для

distributed as follows: 79 patients had the GATA3+ FOXA1+ ELF5+ phenotype, 8 had positive expression of only GATA3 and FOXA1, 4 had the FOXA1+ ELF5+ GATA3– phenotype, 3 patients had GATA3+ FOXA1– ELF5–, 5 patients had GATA3+ ELF5+ FOXA1–, 1 patient showed positive expression of ELF5 and 1 patient had negative expression of all three markers studied.

At the first stage the expression of the studied transcription factors was analyzed depending on the age, the state of the menstrual function of the patients, the molecular genetic subtype (luminal A, B1, B2), as well as the stage of the disease. It was found that the frequency of expression and the percentage of positively stained tumor cells for GATA3, FOXA1 and ELF5 did not statistically differ depending on the above characteristics.

However, the percentage of ELF5 expression in the tumor was significantly different depending on the size of the primary tumor. So, in the absence of ELF5 expression in the tumor (Fig. 1), the size of the neoplasm was significantly larger compared to the group of patients in which the expression of this marker was positive (2.45 ± 0.9 and 1.8 ± 0.8 cm respectively, $F = 5.2$, $p = 0.02$). A similar trend was observed for FOXA1 (2.43 ± 1.08 and 1.9 ± 0.8 cm respectively, $F = 3.7$, $p = 0.05$). For GATA3 we did not find such a dependence (1.8 ± 0.8 and 1.9 ± 0.8 cm respectively, $F = 0.08$, $p = 0.76$). It should be noted that in the study of the dependence of the expression of GATA3, FOXA1 and ELF5 on the size of the neoplasm, statistically significant data were not obtained.

At the second stage, we examined the parameters of marker expression depending on the morphological characteristics of the neoplasm. One of these parameters, as well as an important prognostic criterion, is the degree of carcinoma malignancy. According to our data, the expression of the studied transcription factors did not significantly depend on this histological criterion.

An important parameter in BC is the presence of receptors for ER and PR in carcinoma. We found that the expression of GATA3 and FOXA1 was significantly lower in patients with negative expression for progesterone receptors (87.2 ± 22.15 and $98.15 \pm 6.14\%$ respectively, $F = 14.3$, $p = 0.0002$; 77.65 ± 29.93 and $92.2 \pm 19.04\%$ respectively, $F = 5.14$, $p = 0.02$). According to a number of studies, patients with ER+ / PR– receptor status are characterized by a lower level of ER expression, N+ status, a larger tumor size, as well as a weaker response to hormonal therapy.

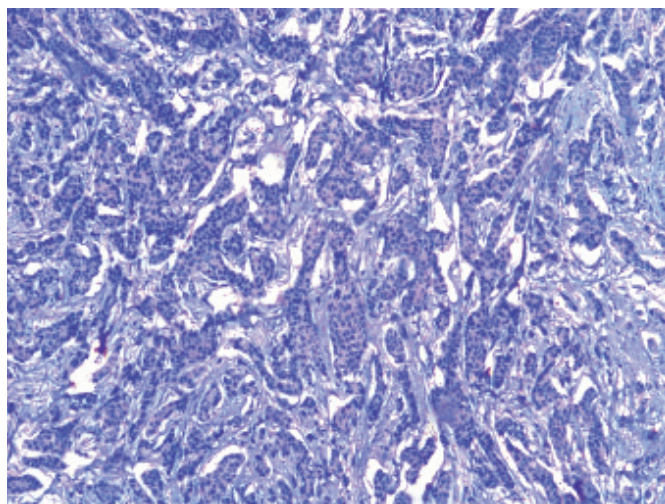


Рис. 1. Негативная экспрессия фактора ELF5 (ядерная) в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа (×10). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование

Fig. 1. Negative expression of factor ELF5 (nuclear) in tumor cells of invasive breast carcinoma of a non-specific type (×10). Immunohistochemical (IHC) study

GATA3 подобной зависимости нами обнаружено не было (1.8 ± 0.8 и 1.9 ± 0.8 см соответственно, $F = 0.08$, $p = 0.76$). Стоит отметить, что при исследовании зависимости экспрессии GATA3, FOXA1 и ELF5 от размера новообразования статистически значимых данных получено не было.

На втором этапе мы исследовали параметры экспрессии маркеров в зависимости от морфологических характеристик новообразования. Одним из таких параметров, а также важным прогностическим критерием является степень злокачественности карцином. Согласно нашим данным экспрессия исследуемых транскрипционных факторов существенно не зависела от данного гистологического критерия.

Важным параметром при РМЖ является наличие в карциноме рецепторов к ER и PR. Нами было обнаружено, что экспрессия GATA3 и FOXA1 была значимо ниже у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам прогестерона (87.2 ± 22.15 и 98.15 ± 6.14 % соответственно, $F = 14.3$, $p = 0.0002$; 77.65 ± 29.93 и 92.2 ± 19.04 % соответственно, $F = 5.14$, $p = 0.02$). По данным ряда исследований пациентки с ER+/PR– рецепторным статусом отличаются более низким уровнем экспрессии ER, N+ статусом, большим размером опухоли, а также более слабым ответом на проводимую гормонотерапию.

Большой интерес вызывал феномен краудинга, который характеризуется скоплением и скучиванием клеток в единице объема вследствие повышенной пролиферации и нарушений апоптоза клеток. Проведенная нами оценка связи выраженности экспрессии исследуемых мар-

Of great interest was the phenomenon of crowding, which is characterized by the accumulation and crowding of cells per unit volume due to increased proliferation and impaired cell apoptosis. Our assessment of the link between the expression of the studied markers (GATA3, FOXA1, ELF5) and the phenomenon above described did not show statistically significant results ($F = 1.26$, $p = 0.2$; $F = 1.24$, $p = 0.2$; $F = 2.25$, $p = 0.1$ respectively).

Infiltration by immune cells in the tumor is the part of the microenvironment involved in many processes, including proliferation, angiogenesis, apoptosis, invasion, and others. An analysis was made of the studied transcription factors in the tumor, depending on the degree of inflammatory infiltration in the stroma of the neoplasm. It was revealed that the expression of GATA3, FOXA1, ELF5 does not differ in tumors with different degrees of infiltration by immunocompetent cells ($p = 0.3$, $p = 0.6$, $p = 0.7$ respectively).

The study of the parameters of lymphogenous metastasis in BC patients depending on the expression characteristics of the studied markers showed a connection between tumor progression and such an indicator as the expression pattern. Thus, the homogeneous expression of transcription factors GATA3 and ELF5 in tumor cells (Fig. 2) was observed in patients with the presence of metastases in the lymph nodes (N+) (Table 1).

In assessing the dependence of the expression pattern of the transcription factor FOXA1 on the frequency of lymphogenous metastasis, we found a tendency of a similar direction ($\chi^2 = 3.6$, $p = 0.05$).

кер (GATA3, FOXA1, ELF5) с описанным выше феноменом не показала статистически значимых результатов ($F = 1.26, p = 0.2$; $F = 1.24, p = 0.2$; $F = 2.25, p = 0.1$ соответственно).

Инфильтрация иммунными клетками в опухоли является частью микроокружения, участвующего во многих процессах, включая пролиферацию, ангиогенез, апоптоз, инвазию и др. Был проведен анализ изучаемых факторов транскрипции в опухоли в зависимости от степени воспалительной инфильтрации в строме новообразования. Выявлено, что экспрессия GATA3, FOXA1, ELF5 не отличается в опухолях с различной степенью инфильтрации иммунокомпетентными клетками ($p = 0.3, p = 0.6, p = 0.7$ соответственно).

Исследование параметров лимфогенного метастазирования у больных РМЖ в зависимости от экспрессионных характеристик изучаемых маркеров показало связь опухолевой прогрессии с таким показателем, как характер экспрессии. Так, гомогенный характер экспрессии в опухолевых клетках транскрипционных факторов GATA3 и ELF5 (рис. 2) отмечался у пациенток с наличием метастазов в лимфатических узлах (N+) (табл. 1).

При оценке зависимости характера экспрессии транскрипционного фактора FOXA1 от частоты лимфогенного метастазирования нами была обнаружена тенденция аналогичной направленности ($\chi^2 = 3.6, p = 0.05$).

С учетом того, что метастатическое поражение лимфатических узлов является наиболее

Considering that metastatic damage to the lymph nodes is the earliest manifestation of tumor progression, the study of such a morphological parameter as the retraction phenomenon (Fig. 3), which is considered a factor contributing to the invasion of tumor cells, was of interest.

When assessing the intensity of staining for ELF5 and the presence of the phenomenon of retraction in the tumor, it was revealed that, with pronounced marker expression, this histological indication was significantly more often present (Table 2). In addition, in 42 (63%) patients with a detected retraction phenomenon in the neoplasm, the expression of the transcription factor GATA3 was more homogeneous ($\chi^2 = 4.9, p = 0.02$).

Our study of transcription factors GATA3, FOXA1 and ELF5 in a tumor in patients with invasive breast carcinoma of the luminal molecular subtype revealed a number of clinical and morphological features:

1. Link between the expression of ELF5 and FOXA1 with the size of the neoplasm.
2. Significantly lower expression of GATA3 and FOXA1 in patients with negative expression to PR receptors, which may be associated with a violation of the mechanisms of its transcription through the signaling pathways of the studied markers, however, the results require further investigation.
3. Link between the expression variants of the studied markers and such a parameter of tumor progression as lymphogenous metastasis. With a homogeneous expression of GATA3 and ELF5, lymphogenous metastasis was more often observed, which was also associated with the presence of a retraction phenomenon in the tumor.

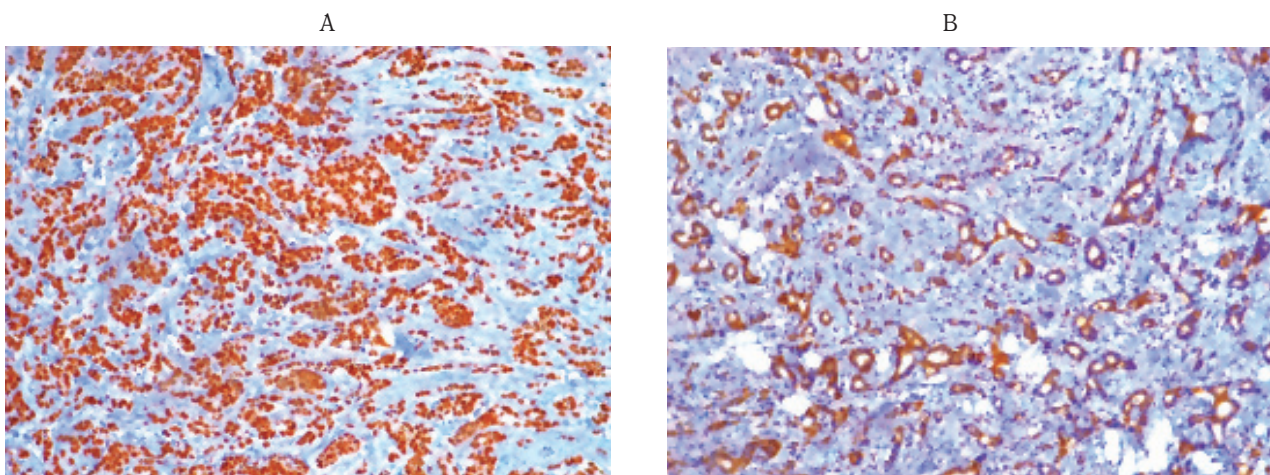


Рис. 2. Позитивная гомогенная экспрессия (ядерная) в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа ($\times 100$). ИГХ исследование:

А — фактора GATA3; В — фактора ELF5

Fig. 2. Positive homogeneous expression (nuclear) in tumor cells of invasive breast carcinoma of non-specific type ($\times 100$). IHC:

A — of factor GATA 3; B — of factor ELF5

Таблица 1. Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от характера экспрессии GATA3 и ELF5 у больных люминальным раком молочной железы**Table 1.** The frequency of lymphogenous metastasis depending on the expression pattern of GATA3 and ELF5 in patients with luminal breast cancer

Характер экспрессии Expression pattern	Состояние регионарных лимфатических узлов, абс. (%) The state of regional lymph nodes, abs. (%)		χ ²	p
	No	N+		
G A T A 3				
Гомогенный (n = 66) / Homogeneous (n = 66)	38 (58)	28 (42)	5.8	0.01
Гетерогенный (n = 29) / Heterogeneous (n = 29)	24 (83)	5 (17)		
E L F 5				
Гомогенный (n = 67) / Homogeneous (n = 67)	39 (58)	28 (42)	4.0	0.04
Гетерогенный (n = 22) / Heterogeneous (n = 22)	18 (82)	4 (18)		

ранним проявлением опухолевой прогрессии, интерес вызывало исследование такого морфологического параметра, как феномен ретракции (рис. 3), который считается фактором, способствующим инвазии опухолевых клеток.

При оценке интенсивности окрашивания к ELF5 и наличия феномена ретракции в опухоли выявлено, что при резко выраженной экспрессии маркера значимо чаще присутствовал данный гистологический признак (табл. 2). Кроме того, у 42 (63 %) пациенток с обнаруженным феноменом ретракции в новообразовании чаще отмечался гомогенный характер экспрессии транскрипционного фактора GATA3 ($\chi^2 = 4.9$, $p = 0.02$).

Проведенное нами исследование транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в опухоли у больных инвазивной карциномой молочной железы люминального молекулярного суб-

The results of the study demonstrate the importance of the GATA3, FOXA1 and ELF5 proteins as additional prognostic factors in assessing the risk of lymphogenous metastasis in BC patients and can be used to predict the course of the disease when choosing management tactics for this category of patients.

CONCLUSION

Negative expression of ELF5 was found to be associated with a large tumor size. Expression of GATA3, FOXA1 is lower in patients with negative expression to progesterone receptors. The pronounced expression of ELF5 is associated with the phenomenon of retraction. The character of expression of the studied markers is associated with the development of lymphogenic metastasis.

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

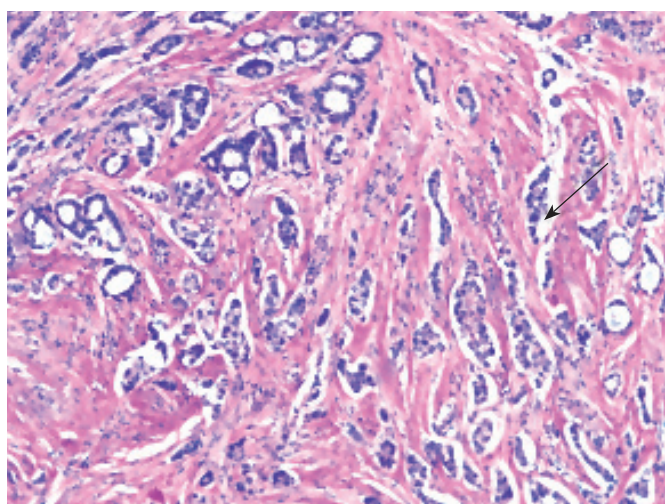


Рис. 3. Наличие феномена ретракции (указано стрелкой) вокруг структур инфильтративного компонента инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа ($\times 100$). Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 3. The presence of a retraction phenomenon (indicated by an arrow) around the structures of the infiltrative component of invasive breast carcinoma of a non-specific type ($\times 100$). Hematoxylin and eosin stain

Таблица 2. Взаимосвязь между интенсивностью экспрессии ELF5 и наличием феномена ретракции у больных инвазивным раком молочной железы, абс. (%)**Table 2.** Link between the intensity of ELF5 expression and the presence of the retraction phenomenon in patients with invasive breast cancer, abs. (%)

Феномен ретракции Retraction phenomenon	Слабая экспрессия Weak expression	Умеренная экспрессия Moderate expression	Резко выраженная экспрессия Pronounced expression
Отсутствует (n = 28) Absent (n = 28)	1 (4)	13 (46)	14 (50)
Присутствует (n = 61) Present (n = 61)	4 (7)	8 (13)	49 (80)

Примечание / Note. $\chi^2 = 11.8, p = 0.002$.

типа выявило ряд клинико-морфологических особенностей:

1. Связь экспрессии ELF5 и FOXA1 с размером новообразования.

2. Значимо более низкую экспрессию GATA3 и FOXA1 у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам PR, что, возможно, связано с нарушением механизмов его транскрипции через сигнальные пути исследуемых маркеров, однако полученные результаты требуют дальнейшего исследования.

3. Взаимосвязь вариантов экспрессии исследуемых маркеров с таким параметром опухолевой прогрессии, как лимфогенное метастазирование. При гомогенном характере экспрессии GATA3 и ELF5 чаще наблюдалось лимфогенное метастазирование, которое также было связано с наличием феномена ретракции в опухоли.

Результаты проведенного исследования демонстрируют значимость белков GATA3, FOXA1

и ELF5 как дополнительных прогностических факторов в оценке риска лимфогенного метастазирования у больных РМЖ и могут быть использованы для прогноза течения заболевания при выборе тактики ведения данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негативная экспрессия ELF5 ассоциирована с большим размером новообразования. Экспрессия GATA3, FOXA1 ниже у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам прогестерона. Резко выраженная экспрессия ELF5 связана с феноменом ретракции. Характер экспрессии изучаемых маркеров ассоциирован с развитием лимфогенного метастазирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. С. 4–6.
2. Cancer Today: Cancer Fact Sheets // International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. URL: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Дата обращения: 10.08.2018.
3. Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю. Современные возможности редукционной маммопластики при органосохраняющем лечении больных раком молочной железы // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 4. С. 12–16.
4. Wang L., Guyatt G.H., Kennedy S.A. et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies // CMAJ. 2016. Vol. 188 (14). E352–E361. doi: 10.1503/cmaj.151276.
5. Bernardo G.M., Keri R.A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer // Biosci. Rep. 2012. Vol. 32 (2). P. 113–130. doi: 10.1042/BSR20110046.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.) (2017). *Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality)*. Moscow, 2018, pp. 4–6. In Russ.
2. Cancer Today: Cancer Fact Sheets (2018). International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Retrieved Aug 10, 2018 from <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
3. Volchenko A.A., Pak D.D., Usov F.N., Fetisova E.Yu. (2012). Current state of reduction mammoplasty in conservational surgery for breast cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*, 23, 4, 12–16.
4. Wang L., Guyatt G.H., Kennedy S.A. et al. (2016). Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*, 188 (14), E352–E361. doi: 10.1503/cmaj.151276.
5. Bernardo G.M., Keri R.A. (2012). FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer. *Biosci. Rep.*, 32 (2), 113–130. doi: 10.1042/BSR20110046.

6. Chivukula M., Picarsic J., Bulusu G. et al. Prognostic significance of transcription factors FOXA1 and GATA-3 in ductal carcinoma *in situ* in terms of recurrence and estrogen receptor status // *J. Cancer Metastasis Treat.* 2015. Vol. 1. P. 84–89. doi: 10.4103/2394-4722.157600.
7. Wang C.C., Jamal L., Janes K.A. Normal morphogenesis of epithelial tissues and progression of epithelial tumors // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2012. Vol. 4 (1). P. 51–78. doi: 10.1002/wsbm.159.
8. Asselin-Labat M.L., Sutherland K.D., Vaillant F. et al. Gata-3 negatively regulates the tumor-initiating capacity of mammary luminal progenitor cells and targets the putative tumor suppressor caspase-14 // *Mol. Cell. Biol.* 2011. Vol. 31 (22). P. 4609–4622. doi: 10.1128/MCB.05766-11.
9. Tkocz D., Crawford N.T., Buckley N.E. et al. BRCA1 and GATA3 corepress FOXC1 to inhibit the pathogenesis of basal-like breast cancers // *Oncogene.* 2012. Vol. 31 (32). P. 3667–3678. doi: 10.1038/onc.2011.531.
10. Ciriello G., Gatz M.L., Beck A.H. et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer // *Cell.* 2015. Vol. 163 (2). P. 506–519. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033.
11. Mertins P., Mani D.R., Ruggles K.V. et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer // *Nature.* 2016. Vol. 534 (7605). P. 55–62. doi: 10.1038/nature18003.
12. Park C., Yoon K.A., Kim J. et al. Integrative molecular profiling identifies a novel cluster of estrogen receptor-positive breast cancer in very young women // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110 (5). P. 1760–1770. doi: 10.1111/cas.13982.
13. Mehra R., Varambally S., Ding L. et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (24). P. 11259–11264. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2495.
14. Yoon N.K., Maresh E.L., Shean D. et al. Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer // *Hum. Pathol.* 2010. Vol. 41 (12). P. 1794–1801. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.010.
15. Gulbahce H.E., Sweeney C., Surowiecka M. et al. Significance of GATA-3 expression in outcomes of patients with breast cancer who received systemic chemotherapy and/or hormonal therapy and clinicopathologic features of GATA-3-positive tumors // *Hum. Pathol.* 2013. Vol. 44 (11). P. 2427–2431. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.022.
16. Fang S.H., Chen Y., Weigel R.J. GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer // *J. Surg. Res.* 2009. Vol. 157 (2). P. 290–295. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.015.
17. Voduc D., Cheang M., Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. Vol. 17 (2). P. 365–373. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1090.
18. Rangel N., Fortunati N., Osella-Abate S. et al. FOXA1 and AR in invasive breast cancer: new findings on their co-expression and impact on prognosis in ER-positive patients // *BMC Cancer.* 2018. Vol. 18 (1). P. 703. doi: org/10.1186/s12885-018-4624-y.
6. Chivukula M., Picarsic J., Bulusu G. et al. (2015). Prognostic significance of transcription factors FOXA1 and GATA-3 in ductal carcinoma *in situ* in terms of recurrence and estrogen receptor status. *J. Cancer Metastasis Treat.*, 1, 84–89. doi: 10.4103/2394-4722.157600.
7. Wang C.C., Jamal L., Janes K.A. (2012). Normal morphogenesis of epithelial tissues and progression of epithelial tumors. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 4 (1), 51–78. doi: 10.1002/wsbm.159.
8. Asselin-Labat M.L., Sutherland K.D., Vaillant F. et al. (2011). Gata-3 negatively regulates the tumor-initiating capacity of mammary luminal progenitor cells and targets the putative tumor suppressor caspase-14. *Mol. Cell. Biol.*, 31 (22), 4609–4622. doi: 10.1128/MCB.05766-11.
9. Tkocz D., Crawford N.T., Buckley N.E. et al. (2012). BRCA1 and GATA3 corepress FOXC1 to inhibit the pathogenesis of basal-like breast cancers. *Oncogene*, 31 (32), 3667–3678. doi: 10.1038/onc.2011.531.
10. Ciriello G., Gatz M.L., Beck A.H. et al. (2015). Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell*, 63 (2), 506–519. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033.
11. Mertins P., Mani D.R., Ruggles K.V. et al. (2016). Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. *Nature*, 534 (7605), 55–62. doi: 10.1038/nature18003.
12. Park C., Yoon K.A., Kim J. et al. (2019). Integrative molecular profiling identifies a novel cluster of estrogen receptor-positive breast cancer in very young women. *Cancer Sci.*, 110 (5), 1760–1770. doi: 10.1111/cas.13982.
13. Mehra R., Varambally S., Ding L. et al. (2005). Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res.*, 65 (24), 11259–11264. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2495.
14. Yoon N.K., Maresh E.L., Shean D. et al. (2010). Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer. *Hum. Pathol.*, 41 (12), 1794–1801. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.010.
15. Gulbahce H.E., Sweeney C., Surowiecka M. et al. (2013). Significance of GATA-3 expression in outcomes of patients with breast cancer who received systemic chemotherapy and/or hormonal therapy and clinicopathologic features of GATA-3-positive tumors. *Hum. Pathol.*, 44 (11), 2427–2431. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.022.
16. Fang S.H., Chen Y., Weigel R.J. (2009). GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer. *J. Surg. Res.*, 157 (2), 290–295. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.015.
17. Voduc D., Cheang M., Nielsen T. (2008). GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17 (2), 365–373. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1090.
18. Rangel N., Fortunati N., Osella-Abate S. et al. (2018). FOXA1 and AR in invasive breast cancer: new findings on their co-expression and impact on prognosis in ER-positive patients. *BMC Cancer*, 18 (1), 703. doi: org/10.1186/s12885-018-4624-y.
19. Hu Q., Luo Z., Xu T. et al. (2014). FOXA1: a promising prognostic marker in breast cancer. *Asian*

19. Hu Q., Luo Z., Xu T. et al. FOXA1: a promising prognostic marker in breast cancer // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15 (1). P. 11–16. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.1.11.
20. Williamson E.A., Wolf I., O’Kelly J. et al. BRCA1 and FOXA1 proteins coregulate the expression of the cell cycle-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) // *Oncogene*. 2006. Vol. 25 (9). P. 1391–1399. doi: 10.1038/sj.onc.1209170.
21. De Lara S., Nyqvist J., Werner Rönnerman E. et al. The prognostic relevance of FOXA1 and Nestin expression in breast cancer metastases: a retrospective study of 164 cases during a 10-year period (2004–2014) // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19 (1): 187. doi: org/10.1186/s12885-019-5373-2.
22. Choi Y.S., Chakrabarty R., Escamilla-Hernandez R., Sinha S. Elf5 conditional knockout mice reveal its role as a master regulator in mammary alveolar development: failure of Stat5 activation and functional differentiation in the absence of Elf5 // *Dev. Biol.* 2009. Vol. 329 (2). P. 227–241. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.02.032.
23. Oakes S.R., Naylor M.J., Asselin-Labat M.L. et al. The Ets transcription factor Elf5 specifies mammary alveolar cell fate // *Genes Dev.* 2008. Vol. 22 (5). P. 581–586. doi: 10.1101/gad.1614608.
24. Kalyuga M., Callego-Ortega D., Lee H.J. et al. ELF5 suppresses estrogen sensitivity and underpins the acquisition of antiestrogen resistance in luminal breast cancer // *PLoS Biol.* 2012. Vol. 10 (12): e1001461. doi: 10.1371/journal.pbio.1001461.
25. Omata F., McNamara K.M., Suzuki K. et al. Effect of the normal mammary differentiation regulator ELF5 upon clinical outcomes of triple negative breast cancers patients // *Breast Cancer*. 2018. Vol. 25 (4). P. 489–496. doi: org/10.1007/s12282-018-0842-z.
26. Chakrabarti R., Hwang J., Andres Blanco H. et al. Elf5 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2 // *Nat. Cell Biol.* 2012. Vol. 14 (11). P. 1212–1222. doi: 10.1038/ncb2607.
27. Acs G., Paragh G., Rakosy Z., Laronga C., Zhang P.J. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma // *Mod. Pathol.* 2012. Vol. 25 (2). P. 163–177. doi: 10.1038/modpathol.2011.
- Pacific J. Cancer Prev.*, 15 (1), 11–16. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.1.11.
20. Williamson E.A., Wolf I., O’Kelly J. et al. (2006). BRCA1 and FOXA1 proteins coregulate the expression of the cell cycle-dependent kinase inhibitor p27(Kip1). *Oncogene*, 25 (9), 1391–1399. doi: 10.1038/sj.onc.1209170.
21. De Lara S., Nyqvist J., Werner Rönnerman E. et al. (2019). The prognostic relevance of FOXA1 and Nestin expression in breast cancer metastases: a retrospective study of 164 cases during a 10-year period (2004–2014). *BMC Cancer*, 19 (1), 187. doi: org/10.1186/s12885-019-5373-2.
22. Choi Y.S., Chakrabarty R., Escamilla-Hernandez R., Sinha S. (2009). Elf5 conditional knockout mice reveal its role as a master regulator in mammary alveolar development: failure of Stat5 activation and functional differentiation in the absence of Elf5. *Dev. Biol.*, 329 (2), 227–241. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.02.032.
23. Oakes S.R., Naylor M.J., Asselin-Labat M.L. et al. (2008). The Ets transcription factor Elf5 specifies mammary alveolar cell fate. *Genes Dev.*, 22 (5), 581–586. doi: 10.1101/gad.1614608.
24. Kalyuga M., Callego-Ortega D., Lee H.J. et al. (2012). ELF5 suppresses estrogen sensitivity and underpins the acquisition of antiestrogen resistance in luminal breast cancer. *PLoS Biol.*, 10 (12), e1001461. doi: 10.1371/journal.pbio.1001461.
25. Omata F., McNamara K.M., Suzuki K. et al. (2018). Effect of the normal mammary differentiation regulator ELF5 upon clinical outcomes of triple negative breast cancers patients. *Breast Cancer*, 25 (4), 489–496. doi: org/10.1007/s12282-018-0842-z.
26. Chakrabarti R., Hwang J., Andres Blanco H. et al. (2012). Elf5 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2. *Nat. Cell Biol.*, 14 (11), 1212–1222. doi: 10.1038/ncb2607.
27. Acs G., Paragh G., Rakosy Z., Laronga C., Zhang P.J. (2012). The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma. *Mod. Pathol.*, 25 (2), 163–177. doi: 10.1038/modpathol.2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); заведующий патолого-анатомическим отделением клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (Томск); ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Васильченко Дмитрий Владимирович — ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); врач-

ABOUT THE AUTHORS

Vtorushin Sergey Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk); Head of the Pathology Division of the Clinics, Siberian State Medical University (Tomsk); Leading Researcher, Pathology Department, Cancer Research Institute (Tomsk).

Vasilchenko Dmitriy Vladimirovich — Assistant Professor of the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk); Pathologist of the Pathology Division of the Clinics, Siberian State Medical University (Tomsk).

Krakhmal' Nadezhda Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk); Pathologist of the Pathology Division of the Clinics, Siberian State Medical University (Tomsk).

патологоанатом патолого-анатомического отделения клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Крахмаль Надежда Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Паталяк Станислав Викторович — канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением дневного стационара ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Образец цитирования: Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Крахмаль Н.В., Паталяк С.В. Связь GATA3, FOXA1, ELF5 с клинико-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 62–74.

Patalyak Stanislav Victorovich — Cand. Sci (Med.), Head of Oncology Department of Day Hospital, Cancer Research Institute (Tomsk).

Citation example: Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Krakhmal' N.V., Patalyak S.V. (2019). Link between GATA3, FOXA1, ELF5 and clinicopathologic parameters of luminal breast cancer. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 62–74.

Морфометрическое исследование клеток соединительной ткани склеральных лоскутов при первичной глаукоме в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости

Лазарева А.К.¹, Кулешова О.Н.^{1,2}, Айдагулова С.В.², Волчек А.В.², Черных В.В.¹

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Новосибирский филиал

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Morphometric study of the connective tissue cells of scleral flaps in primary glaucoma depending on the level of the aqueous humor retention

Lazareva A.K.¹, Kuleshova O.N.^{1,2}, Aidagulova S.V.², Volchek A.V.², Chernykh V.V.¹

¹S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В резецированных в ходе антиглаукомных операций склеральных лоскутах у 60 пациентов с 6 разными формами первичной глаукомы исследовано содержание клеток соединительной ткани — матрикс-продуцирующих и элементов инфильтрата — с помощью сравнительного морфометрического анализа. Балльная оценка отдельно проксимальной и дистальной зоны склеры при 2 формах глаукомы с претрабекулярным уровнем гидродинамического блока выявила достоверно наибольшее количество матрикс-продуцирующих клеток при врожденной глаукоме по сравнению с закрытоугольной. Анализ 4 форм глаукомы с трабекулярным блоком показал достоверно большее содержание матрикс-продуцирующих клеток вплоть до дистальных отделов дренажных путей при пигментной и псевдоэкзофиативной глаукоме, что способствует развитию ускоренной ретенции оттока внутриглазной жидкости. Полиморфный характер структурных изменений соединительной ткани дренажной системы глаза определяет целесообразность использования дифференцированного алгоритма при планировании объема оперативного лечения.

Ключевые слова: глаукома, склеральный лоскут, клетки соединительной ткани, морфометрия.

ABSTRACT

In scleral flaps resected during anti-glaucoma surgeries in 60 patients with 6 different forms of primary glaucoma, the content of connective tissue cells — matrix-producing and infiltrate elements — was studied using comparative morphometric analysis. The scoring of the proximal and distal sclera zones separately with 2 forms of glaucoma with a pretrabecular level of the hydrodynamic block revealed a significantly higher number of matrix-producing cells in congenital glaucoma compared with angle-closure one. Analysis of 4 forms of glaucoma with a trabecular block showed a significantly higher content of matrix-producing cells up to the distal drainage pathways in pigmentary and pseudoexfoliation glaucoma which contributes to the development of accelerated retention of the aqueous humor outflow. The polymorphic pattern of structural changes in the connective tissue of the eye drainage system determines the feasibility of using a differentiated algorithm when planning the surgical treatment volume.

Keywords: glaucoma, scleral flap, connective tissue cells, morphometry.

Поступила 31.07.2019
Принята 10.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Айдагулова Светлана Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: s.aydagulova@gmail.com

Received 31.07.2019
Accepted 10.09.2019

*Corresponding author
Aidagulova Svetlana Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: s.aydagulova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Диагноз «Глаукома» объединяет группу заболеваний глаза с различной этиологией и механизмами развития, при этом имеющих ряд общих особенностей в клинических проявлениях [1, 2]. В основе развития глаукомы лежат структурно-функциональные изменения элементов дренажной системы глаза, которые значительно затрудняют или делают невозможным отток внутриглазной жидкости (ВГЖ), приводя к возрастанию внутриглазного давления (ВГД) и гибели ганглиозных клеток сетчатки [2–4]. Применяемые подходы к регуляции ВГД включают, главным образом, ингибирование продукции ВГЖ или оперативное восстановление путей оттока. Хирургическое лечение является наиболее эффективным методом стабилизации глаукомы, но, как показывает практика, особенно при ведении рефрактерных (устойчивых к терапии) форм заболевания, имеет лишь ограниченную эффективность [5–7].

Структурные особенности соединительной ткани дренажной системы глаза и выраженность процессов рубцевания хирургически созданных путей оттока ВГЖ широко варьируют в зависимости от формы глаукомного поражения и определяют стабильность и длительность гипотензивного эффекта [8]. Результатом нарушения регенераторно-репаративного процесса является формирование ретенции ВГЖ по вновь созданным путям оттока и декомпенсация ВГД в короткие сроки. Доминирующая роль в развитии избыточного рубцевания после гипотензивных операций принадлежит местным изменениям соединительной ткани дренажной системы [9, 10]. В ряде случаев формирование путей оттока приобретает патологический характер с избыточной пролиферативной активностью клеток фибробластного ряда [11].

Многообразие форм и клинических проявлений глаукомы диктует необходимость индивидуального подхода при выборе объема оперативного вмешательства. Для этого необходим сравнительный анализ структурных изменений дренажной системы глаза в зависимости от формы глаукомного поражения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный морфометрический анализ содержания клеток соединительной ткани в склеральных лоскутах у пациентов с 6 разными формами первичной глаукомы.

INTRODUCTION

The diagnosis of “Glaucoma” combines a group of eye diseases with various etiology and development mechanisms while having a number of common features in clinical manifestations [1, 2]. The development of glaucoma is based on structural and functional changes in the elements of the eye drainage system which significantly impede or make it impossible for the outflow of aqueous humor (AH) leading to an increase in intraocular pressure (IOP) and death of retinal ganglion cells [2–4]. Applied approaches to the regulation of IOP include, mainly, inhibition of the production of AH or the operative restoration of outflow pathways. Surgical treatment is the most effective method for stabilizing glaucoma but, as practice shows, especially when managing refractory (therapy-resistant) forms of the disease it has only limited effectiveness [5–7].

The structural features of the connective tissue of the eye drainage system and the intensity of the scarring processes of the surgically created outflow pathways of the AH widely vary depending on the form of glaucoma lesion and determine the stability and duration of the hypotensive effect [8]. The result of the damage of the regenerative-reparative process is the formation of AH retention along the newly created outflow pathways and IOP decompensation in a short time. The dominant role in the development of excessive scarring after antihypertensive operations belongs to local changes in the connective tissue of the drainage system [9, 10]. In some cases, the formation of outflow pathways becomes pathological with excessive proliferative activity of fibroblast cells [11].

The variety of forms and clinical manifestations of glaucoma dictates the need for an individual approach when choosing the volume of surgical intervention. This requires a comparative analysis of structural changes in the drainage system of the eye, depending on the form of glaucoma lesion.

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comparative morphometric analysis of the content of connective tissue cells in scleral flaps in patients with 6 different forms of primary glaucoma.

MATERIALS AND METHODS

The work was performed on surgical material (60 scleral flaps) obtained during antihypertensive operations in patients with 6 different forms of primary glaucoma: congenital (CG), angle-closure

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на операционном материале (60 склеральных лоскутов), полученном при проведении гипотензивных операций у пациентов с 6 разными формами первичной глаукомы: врожденной (ВГ), закрытоугольной (ЗУГ), ювенильной (ЮГ), простой открытоугольной (ПОУГ), псевдоэкссфолиативной (ПЭГ) и пигментной (ПГ). Исследовано по 10 склеральных лоскутов в каждой группе. Применяли принцип локализации сопротивления оттоку ВГЖ — по системе «блоков»: претрабекулярный, трабекулярный и интрасклеральный уровни ретенции ВГЖ. В случае блокирования доступа к фильтрационной зоне («претрабекулярная» ретенция) структурные составляющие самой дренажной системы глаза не изменены; «трабекулярная» ретенция связана с поражением интрамуральных путей оттока; также возможно блокирование путей оттока в интрасклеральных коллекторах [12].

Дизайн исследования был выбран в соответствии с данной классификацией: сравнивали между собой формы глаукомы в пределах групп с претрабекулярным и трабекулярным блоком — ВГ сравнивали с ЗУГ ввиду наличия претрабекулярного блока, ЮГ и ПОУГ противопоставлялись ПЭГ и ПГ, для которых причиной повышения ВГД служил блок оттоку ВГЖ на уровне трабекулы и шлеммова канала (рис. 1).

Хирургическое лечение пациентов проведено в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ

(ACG), juvenile (JG), simple open-angle (SOAG), pseudoexfoliation (PEG) and pigmentary (PG). Ten scleral flaps in each group were examined. The principle of localization of resistance to the outflow of the AH was applied — along the system of “blocks”: pre-trabecular, trabecular and intrascleral levels of the AH retention. In the case of blocking access to the filtration zone (“pre-trabecular” retention), the structural components of the eye drainage system itself are not changed; “trabecular” retention is associated with damage of the intramural outflow pathways; blocking outflow pathways in intrascleral reservoirs is also possible [12].

The design of the study was chosen in accordance with this classification: the forms of glaucoma were compared among groups with a pre-trabecular and trabecular block — CG was compared with a ACG due to the presence of a pre-trabecular block, the JG and the SOAG were contrasted with PEG and PG, for which the reason of increase of IOP was the block of the outflow of AH at the level of the trabecula and Schlemm’s canal (Fig. 1).

Surgical treatment of the patients was performed in S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch. Patients signed an informed consent to treatment and the use of the results of the study for scientific purposes. The study was approved by the Ethics Committee of S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Novosibirsk) (protocol No. 5 dated 18.12.2013).

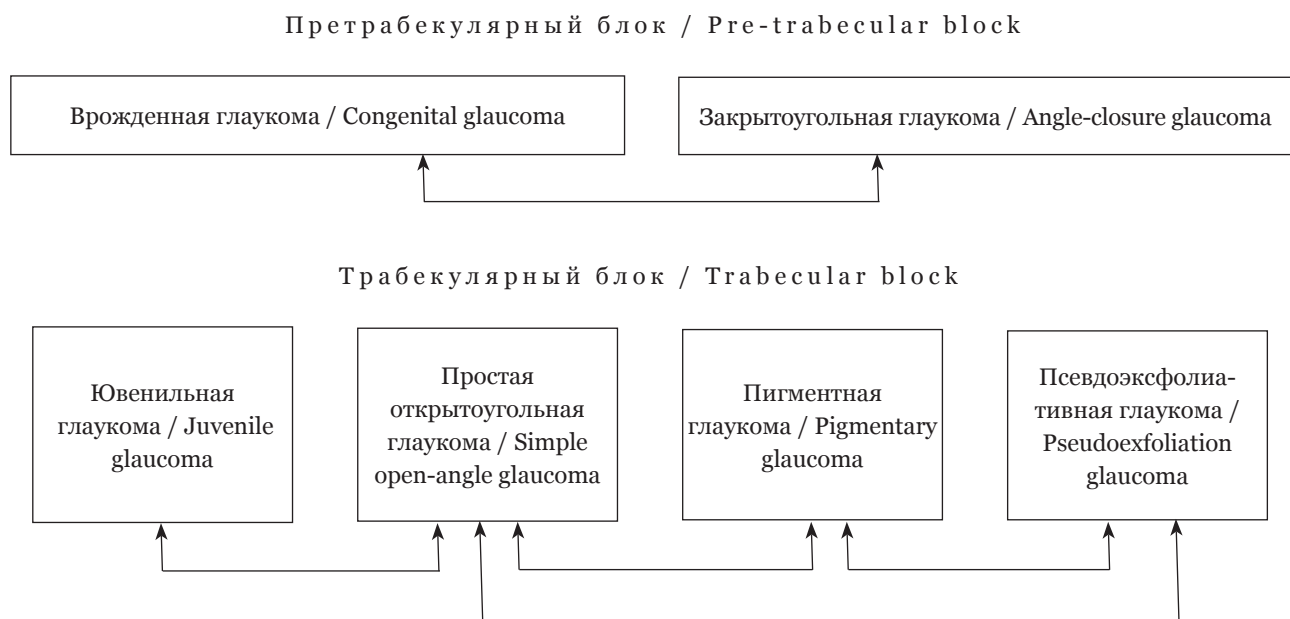


Рис. 1. Дизайн морфометрического анализа
Fig. 1. Morphometric analysis design

«МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (МНТК «Микрохирургия глаза», Новосибирск). Пациентами подписано информированное согласие на лечение и использование результатов исследования в научных целях. Исследование одобрено Этическим комитетом МНТК «Микрохирургия глаза» (Новосибирск) (протокол № 5 от 18.12.2013).

Резецированные склеральные лоскуты имели форму треугольника, базис которого обращен к шлеммову каналу. Образцы операционного материала включали в себя часть трабекулы, внутреннюю стенку шлеммова канала, юстаканаликулярную ткань и глубокие слои склеры (рис. 2). К проксимальной склере относили прилежащие к шлеммову каналу и юстаканаликулярному региону участки (треть длины образца), к дистальной — более удаленные участки.

Образцы склеры фиксировали в охлажденном до 4 °С 4% растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллони. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса и по Ван Гизону. Полутонкие срезы окрашивали 1% водным раствором толуидинового синего. Светооптическое морфометрическое исследование проводили с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (C. Zeiss).

The resected scleral flaps had the shape of a triangle the basis of which faces the Schlemm's canal. Samples of surgical material included a part of the trabecula, the inner wall of the Schlemm's canal, juxtacanalicular tissue and deep layers of the sclera (Fig. 2). The proximal sclera included the areas adjacent to the Schlemm's canal and the juxtacanalicular region (one third of the sample length) and the more distant areas to the distal one.

Samples of sclera were fixed in a 4% solution of paraformaldehyde cooled to 4°C, prepared in Milonig phosphate buffer. Paraffin sections 4–5 µm thick were stained with hematoxylin and eosin in combination with the Perls reaction and according to Van Gieson. Semi-thin sections were stained with 1% aqueous solution of toluidine blue. The light-optical morphometric study was carried out using an Axio Scope.A1 microscope with an AxioCam MRc5 camera (C. Zeiss).

In a morphometric study of paraffin and semi-thin sections of scleral flaps with a magnification of 480 the numerical density of matrix-producing cells (fibroblasts-fibrocytes) and infiltrate cells (macrophages, lymphocytes, mast cells) was studied using the technique [14, 15] separately at the focal points of the proximal and distal sclera. For matrix-producing cells (MPC): 0 points — single cells, 1 point — from 3 to 6 cells, 2 points — from

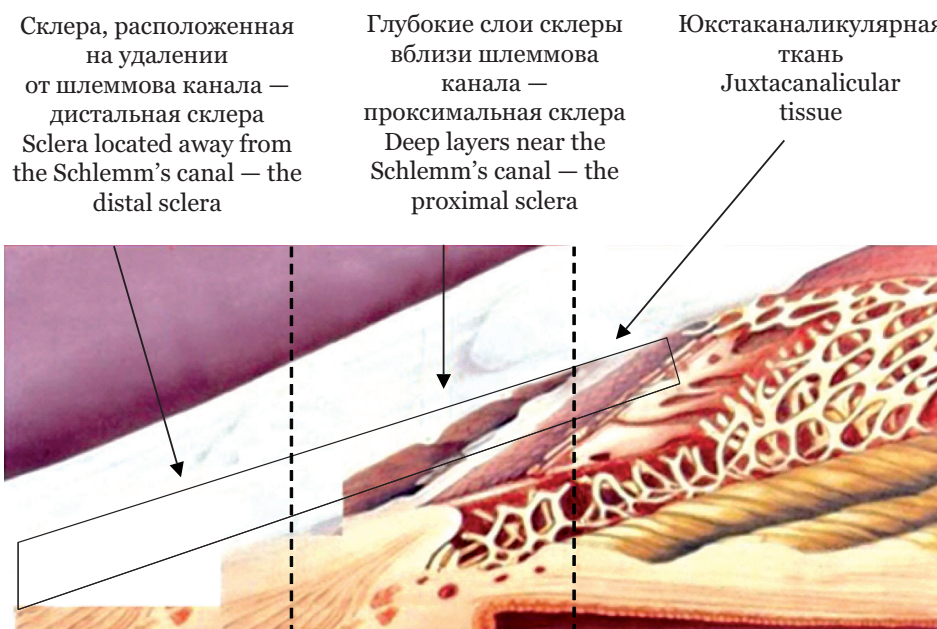


Рис. 2. Схематичное изображение резецированного склерального лоскута: фокусы юстаканаликулярной ткани, дистальной и проксимальной склеры [13]

Fig. 2. Schematic representation of a resected scleral flap: foci of juxtacanalicular tissue, distal and proximal sclera [13]

При морфометрическом исследовании парафиновых и полутонких срезов склеральных лоскутов при увеличении 480 изучена численная плотность матрикс-продуцирующих клеток (фибробласты-фиброциты) и клеток инфильтра (макрофаги, лимфоциты, тучные клетки) с помощью методики [14, 15] отдельно в фокусах проксимальной и дистальной склеры. Для матрикс-продуцирующих клеток (МПК): 0 баллов — одиночные клетки, 1 балл — от 3 до 6 клеток, 2 балла — от 7 до 15 клеток и 3 балла — более 15 клеток. Для клеток инфильтра: 0 баллов — нет клеток, 1 балл — от 1 до 3 клеток, 2 балла — от 3 до 10 клеток и 3 балла — более 10 клеток.

Для попарного сравнения групп и с акцентом на претрабекулярный и трабекулярный блоки оттока ВГЖ применяли методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовали критерий Манна — Уитни. Достоверными считали различия с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше (т. е. $p \leq 0.05$). Данные графически представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При морфометрическом анализе группы с претрабекулярным блоком количество матрикс-продуцирующих клеток было достоверно больше в проксимальной ($p = 0.0003$) и дистальной склере ($p = 0.0032$) в группе ВГ по сравнению с ЗУГ, по-видимому, в связи с молодым возрастом пациентов и исходно высоким пролиферативным потенциалом фибробластов склеры (рис. 3). Не было получено достоверного отличия по количеству клеточного инфильтрата дистальной и проксимальной склеры между ВГ и ЗУГ.

При сравнительном анализе групп ПОУГ и ЮГ не было получено достоверного отличия по количеству клеток инфильтрата и матрикс-продуцирующих клеток дистальной и проксимальной склеры. В то же время при ПОУГ выявлено достоверно меньшее количество матрикс-продуцирующих клеток, чем при других формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПЭГ и ПГ), а также меньшее количество как матрикс-продуцирующих клеток, так и мононуклеарных клеток инфильтрата в сравнении с ПГ, что свидетельствует о незначительной роли матрикса в

7 to 15 cells and 3 points — more than 15 cells. For infiltrate cells: 0 points — no cells, 1 point — from 1 to 3 cells, 2 points — from 3 to 10 cells and 3 points — more than 10 cells.

For pairwise comparison of groups and with an emphasis on pre-trabecular and trabecular blocks of the outflow of AH methods of nonparametric statistics were used. To assess the significance of differences between the two groups the Mann — Whitney test was used. The differences were considered significant with a confidence level of 95% and higher (i.e. $p \leq 0.05$). Data are graphically presented as median and interquartile range. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2019 and MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

RESULTS AND DISCUSSION

In the morphometric analysis of the group with a pre-trabecular block the number of matrix-producing cells was significantly higher in the proximal ($p = 0.0003$) and distal sclera ($p = 0.0032$) in the CG group compared with ACG, apparently, due to the young age of the patients and the initial high proliferative potential of scleral fibroblasts (Fig. 3). There was no significant difference in the number of cell infiltrate of the distal and proximal sclera between the CG and the ACG.

In a comparative analysis of SOAG and JG groups there was no significant difference in the number of infiltrate cells and matrix-producing cells of the distal and proximal sclera. At the same time, the SOAG revealed a significantly fewer number of matrix-producing cells than other forms of glaucoma with a trabecular block (PEG and PG), as well as a fewer number of both matrix-producing cells and mononuclear infiltrate cells in comparison with PG that indicates an insignificant role of the matrix in the development of retention of the outflow of AH with a very common “simple” form of glaucoma lesion.

In PG compared with SOAG, the number of matrix-producing cells both in proximal ($p = 0.0464$) and in distal sclera ($p = 0.0001$) significantly prevailed (Fig. 4). In addition, the number of infiltrate cells of proximal ($p = 0.0033$) and distal sclera ($p = 0.0005$) prevailed significantly in PG which can be explained by the response of connective tissue cells to multiple melanin granules (Fig. 5).

In addition, with PG ($p = 0.001$) and PEG ($p = 0.0197$) significant differences were obtained

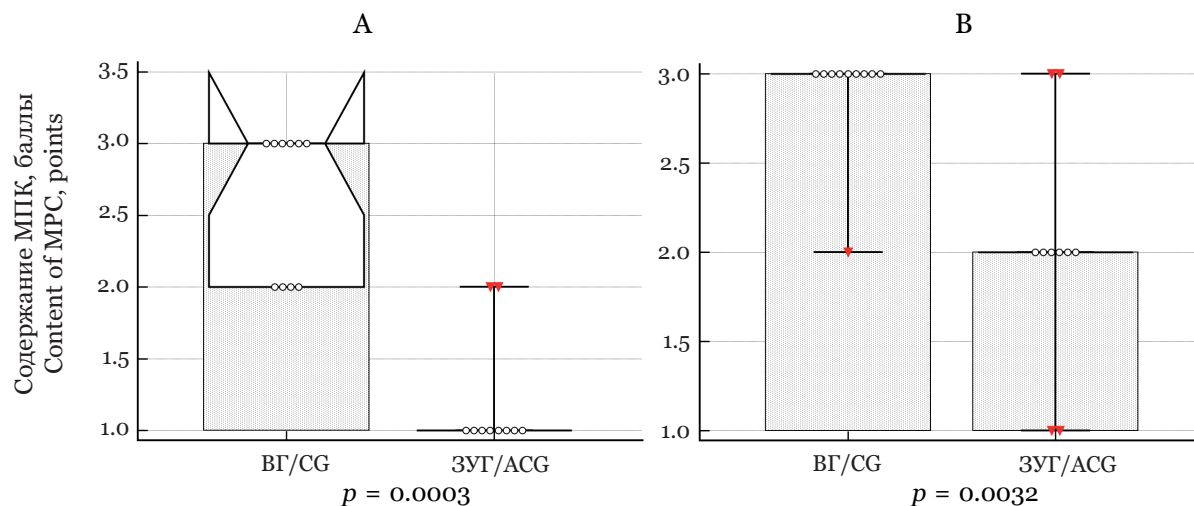


Рис. 3. Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток при ВГ и ЗУГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 3. Morphometric analysis of matrix-producing cells in CG and ACG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

развитии ретенции оттока ВГЖ при весьма распространенной «простой» форме глаукомного поражения.

При ПГ в сравнении с ПОУГ достоверно преваляло количество матрикс-продуцирующих клеток как в проксимальной ($p = 0.0464$), так и дистальной склере ($p = 0.0001$) (рис. 4). Кроме того, при ПГ достоверно преобладало количество клеток инфильтрата проксимальной ($p = 0.0033$) и дистальной склеры ($p = 0.0005$), что может объясняться ответной реакцией клеток соединительной ткани на множественные гранулы меланина (рис. 5).

from SOAG in the number of matrix-producing cells of the distal sclera which indicates a high proliferative potential and a greater likelihood of fibrous lesion of the intrascleral outflow pathways up to this region.

In PG in comparison with PEG, the number of mononuclear cells of the infiltrate (Fig. 6) in the proximal ($p = 0.0033$) and distal sclera ($p = 0.0080$) was significantly prevailing and the number of matrix-producing cells of distal sclera ($p = 0.0481$) also prevailed (Fig. 7). Herewith, no significant differences were found in the number of matrix-producing cells of the proximal sclera between PG and PEG.

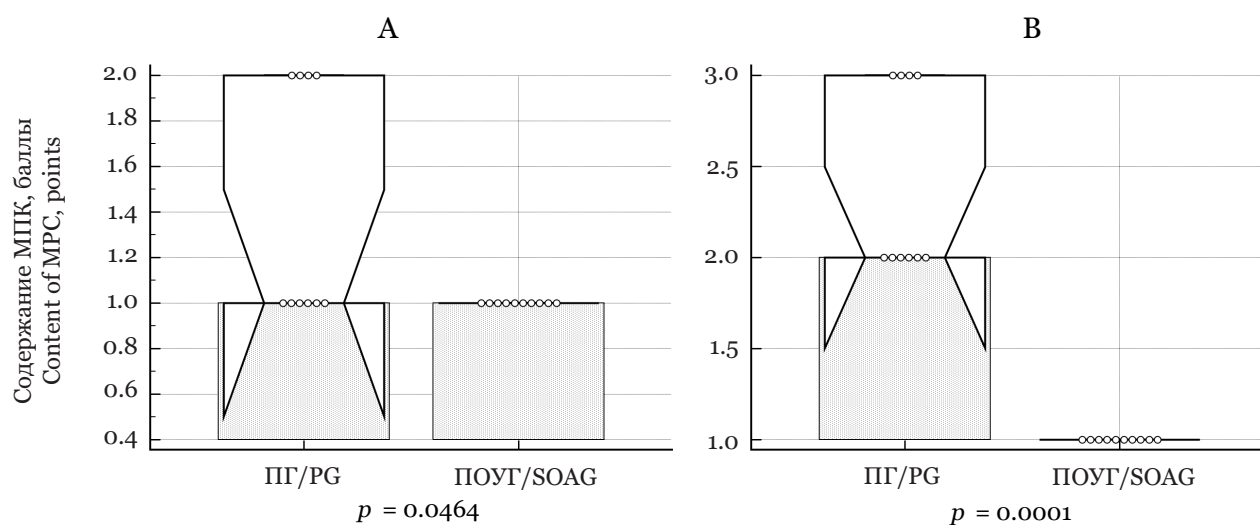


Рис. 4. Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток при ПГ и ПОУГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 4. Morphometric analysis of matrix-producing cells in PG and SOAG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

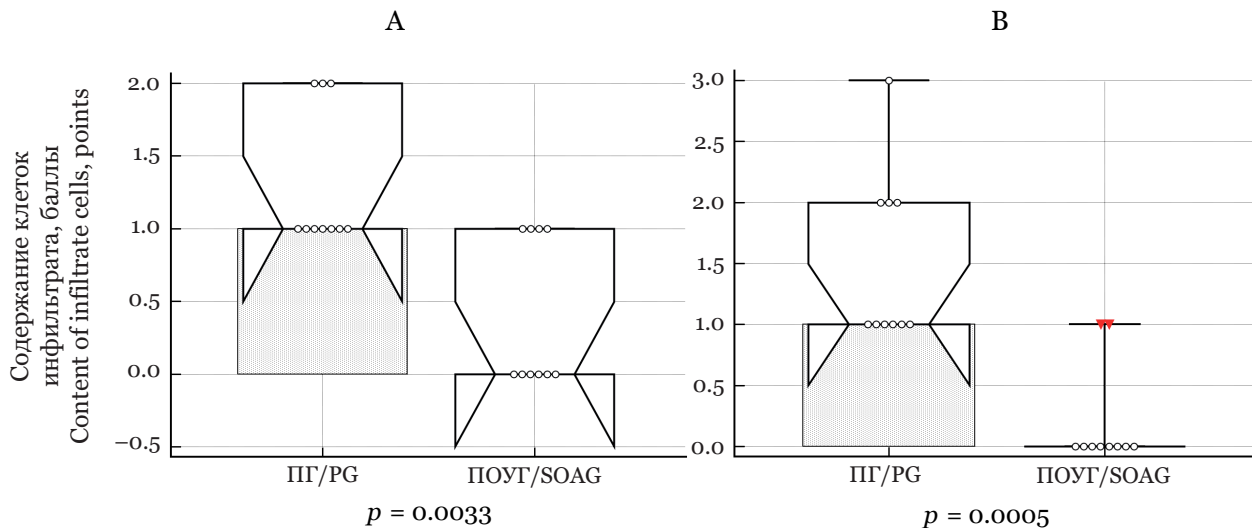


Рис. 5. Морфометрический анализ клеток инфильтрата при ПГ и ПОУГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 5. Morphometric analysis of infiltrate cells in PG and SOAG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

Кроме того, при ПГ ($p = 0.001$) и ПЭГ ($p = 0.0197$) получены достоверные отличия от ПОУГ по количеству матрикс-продуцирующих клеток дистальных отделов склеры, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале и большей вероятности фиброзного поражения интрасклеральных путей оттока вплоть до данного региона.

При ПГ в сравнении с ПЭГ достоверно преобладало количество мононуклеарных клеток инфильтрата (рис. 6) в проксимальной ($p = 0.0033$) и дистальной склере ($p = 0.0080$), а также преобладало количество матрикс-продуцирующих

Glaucoma is characterized by the existence of a number of pathogenetic factors both a primary increase in IOP and a relapse of ophthalmic hypertension in the postoperative period. A significant role in the pathogenesis of various forms of glaucoma and in the prognosis of a postoperative outcome is assigned to changes in the connective tissue of the eye drainage system [16]. The intensity of regenerative reactions in the area of the hypotensive operation determines the speed and degree of obliteration of newly created outflow pathways of AH [17]. Reparative regeneration is a multicomponent process due to the complex response of connective

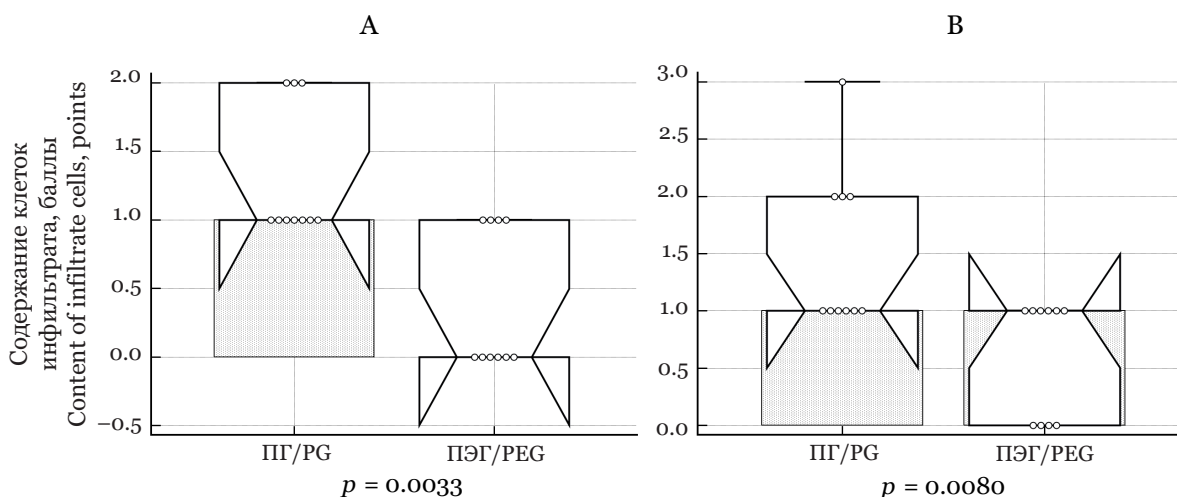


Рис. 6. Морфометрический анализ клеток инфильтрата при ПГ и ПЭГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 6. Morphometric analysis of infiltrate cells in PG and PEG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

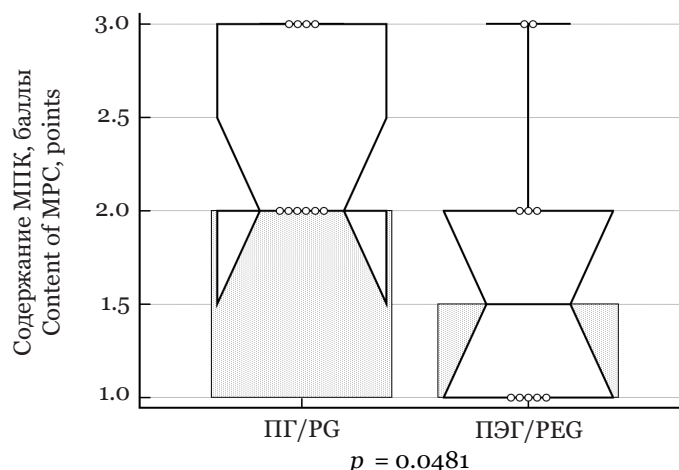


Рис. 7. Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток дистальной склеры при ПГ и ПЭГ
Fig. 7. Morphometric analysis of matrix-producing cells of the distal sclera in PG and PEG

клеток дистальной склеры ($p = 0.0481$) (рис. 7). При этом не обнаружено достоверных различий по количеству матрикс-продуцирующих клеток проксимальных отделов склеры между ПГ и ПЭГ.

Для глаукомы характерно существование ряда патогенетических факторов как первичного повышения ВГД, так и рецидива офтальмогипертензии в послеоперационном периоде. Значимую роль в патогенезе различных форм глаукомы и в прогнозе послеоперационного исхода отводят изменениям соединительной ткани дренажной системы глаза [16]. Выраженность регенераторных реакций в зоне гипотензивной операции определяет скорость и степень облитерации вновь созданных путей оттока ВГЖ [17]. Репаративная регенерация является многокомпонентным процессом, обусловленным комплексным ответом соединительной ткани с участием клеток и различных медиаторов. Образование рубцовой ткани может объясняться как ингибированием восстановительного механизма, так и избыточными репаративными стимулами [18].

По данным гистологического изучения склеральных лоскутов пациентов с разными формами глаукомы исследовано ремоделирование соединительной ткани склеры в зависимости от уровня ретенции ВГЖ. ВГ отличается наибольшее количество матрикс-продуцирующих клеток в сравнении с ЗУГ, что позволяет говорить о высоком пролиферативном потенциале склеры, вероятнее всего, связанном с возрастом. При ЮГ и ПОУГ не выявлено достоверных отличий по количеству матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата, что показывает незначительную роль матрикса склеры в развитии ретенции ВГЖ. При ПГ и при ПЭГ получены достоверные отличия от

tissue with the participation of cells and various mediators. The formation of scar tissue can be explained both by inhibition of the repair mechanism and by excessive reparative stimuli [18].

According to a histological study of scleral flaps of patients with different forms of glaucoma, remodeling of connective tissue of the sclera was studied depending on the level of AH retention. CG is featured by the largest number of matrix-producing cells in comparison with ACG which suggests a high proliferative potential of the sclera, most likely associated with age. In JG and SOAG no significant differences were found in the number of matrix-producing cells and infiltrate cells which shows an insignificant role of the sclera matrix in the development of AH retention. In PG and PEG significant differences from SOAG were obtained in the number of sclera matrix-producing cells which indicates a high proliferative potential and a greater likelihood of excessive fibrosis of the outflow pathways (Fig. 8). In addition, in PG, as compared with SOAG and PEG, the number of mononuclear cells prevailed which can be explained by a response to multiple pathological inclusions. In this case, accelerated obliteration of the outflow pathways of AH may be associated with high proliferative and biosynthetic activity of fibroblasts stimulated by mediators of melanophages of the drainage system.

Thus, it can be assumed that depending on the level of the hydrodynamic block the degree of damage of the outflow pathway of AH will be determined by a combination of the properties of the resident cell composition, as well as the degree of mononuclear recruitment and activation of stromal matrix-producing cells.

The revealed changes cause the development of increased resistance to the outflow of AH which determines the specifics of the postoperative tissue

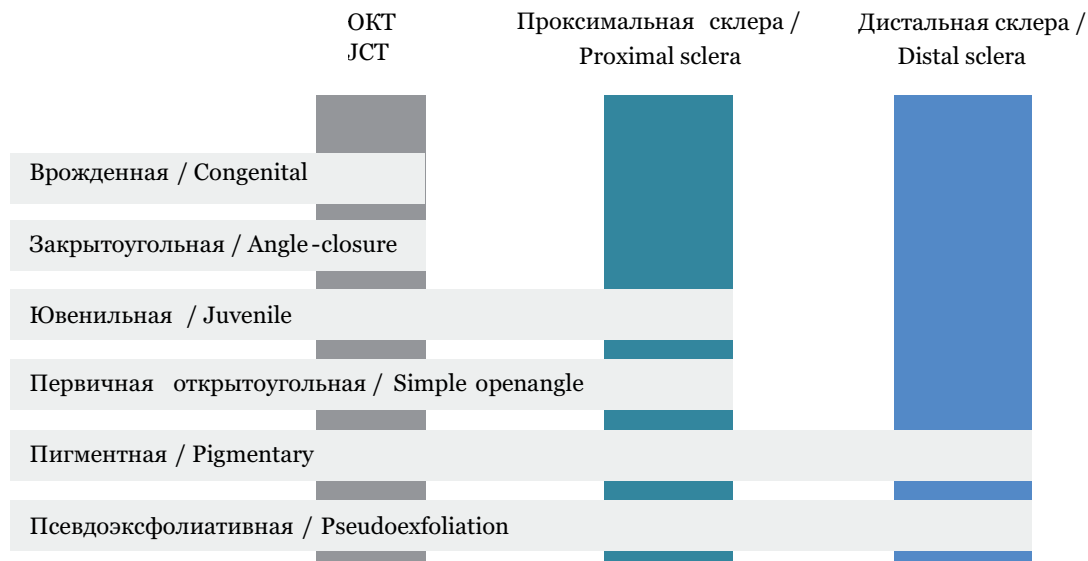


Рис. 8. Степень поражения дренажной системы глаза в зависимости от формы глаукомы (ЮКТ — юстаканаликулярная ткань)

Fig. 8. The degree of lesion of the eye drainage system depending on the form of glaucoma (JCT — juxtacanalicular tissue)

ПОУГ по количеству матрикс-продуцирующих клеток склеры, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале и большей вероятности избыточного фиброобразования путей оттока (рис. 8). Кроме того, при ПГ в сравнении с ПОУГ и ПЭГ превалировало количество мононуклеарных клеток, что может объясняться ответной реакцией на множественные патологические включения. В данном случае ускоренная облитерация путей оттока ВГЖ может быть связана с высокой пролиферативной и биосинтетической активностью фибробластов, стимулируемых медиаторами меланофагов дренажной системы.

Таким образом, можно предположить, что в зависимости от уровня гидродинамического блока степень поражения путей оттока ВГЖ будет определяться сочетанием свойств резидентного клеточного состава, а также степенью рекрутирования мононуклеарных и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток.

Выявленные изменения обуславливают развитие повышенной резистентности оттоку ВГЖ, что определяет специфику послеоперационной тканевой реакции и, соответственно, детерминирует рефрактерность глаукомного процесса. Структурные изменения соединительной ткани дренажной системы глаза при разных формах глаукомы носят полиморфный характер, что подтверждает целесообразность использования дифференцированного алгоритма при планировании объема оперативного лечения. При созда-

reaction and, respectively, determines the refractiveness of the glaucoma process. Structural changes in the connective tissue of the eye drainage system with different forms of glaucoma are polymorphic in nature that which confirms the advisability of using a differentiated algorithm when planning the volume of surgical treatment. When creating artificial pathways of the outflow of AH it is necessary to take into account the level of the hydrodynamic block and to reach intact scleral areas.

CONCLUSION

According to comparative morphometric analysis, statistically significant differences in the numerical density of matrix-producing cellular elements and cellular infiltrate in different forms of glaucoma were revealed which indicates a high pathogenetic significance of changes in the connective tissue of the eye drainage system in the glaucoma process. Clinical polymorphism and the diversity of glaucoma's forms explain the absence of a universal surgical aid. The degree of damage to the pathways of the AH outflow is determined by the number of matrix-producing cells, as well as the degree of recruitment of mononuclear cells which must be taken into account when developing pathogenetically substantiated, personalized approaches to the surgical treatment of patients with glaucoma.

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

нии искусственных путей оттока ВГЖ необходимо учитывать уровень гидродинамического блока и достигать интактных участков склеры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным сравнительного морфометрического анализа выявлены статистически достоверные различия численной плотности матрикс-продуцирующих клеточных элементов и клеточного инфильтрата при разных формах глаукомы, что свидетельствует о высокой патогенетической значимости изменений соединительной ткани дренажной системы глаза в глаукомном процес-

се. Клинический полиморфизм и многообразие форм глаукомы объясняет отсутствие универсального оперативного пособия. Степень поражения путей оттока ВГЖ определяется количеством матрикс-продуцирующих клеток, а также степенью рекрутирования моноклеарных клеток, что необходимо учитывать при разработке патогенетически обоснованных, персонализированных подходов к хирургическому лечению пациентов с глаукомой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
2. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // Клин. офтальмология. 2019. № 2. С. 81–86.
3. Carreon T., Merwe E., Fellman R. L. et al. Aqueous outflow — a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins // *Prog. Retin. Eye Res.* 2017. Vol. 57. P. 108–133.
4. Huang A.S., Francis B.A., Weinreb R.N. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review // *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018. Vol. 46. P. 158–168.
5. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review // *JAMA.* 2014. Vol. 311 (18). P. 1901–1911.
6. Johnson M. What controls aqueous humor outflow? // *Exp. Eye Res.* 2006. Vol. 82. P. 545–557.
7. Lu L.J., Hall L., Liu J. Improving glaucoma surgical outcomes with adjunct tools // *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2018. Vol. 12 (1). P. 19–28.
8. Лазарева А.К., Ташлыкova Е.А., Айдагулова С.В., Кулешова О.Н., Черных В.В. Полиморфизм изменений дренажной системы глаза при глаукоме // Сиб. научн. мед. журн. 2018. Т. 38 (5). С. 32–37.
9. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В. и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Бюл. сиб. медицины. 2019. Т. 18 (1). С. 257–265.
10. Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В. и др. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкзофиальной глаукомой // Сиб. научн. мед. журн. 2014. Т. 34 (3). С. 56–60.
11. Stahnke T., Lobler M., Kastner C. et al. Different fibroblast subpopulations of the eye: a therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy // *Exp. Eye Res.* 2012. Vol. 100. P. 88–97.
12. Краснов М.М. Патогенетические формы глаукомы и принципы их хирургического лечения // Вестн. офтальмологии. 1965. № 5. С. 29–35.

REFERENCES

1. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. (eds.) (2015). *National Guide to Glaucoma: for Practitioners*. Moscow, 456 p. In Russ.
2. Eriчев V.P., Onishchenko A.L., Kuroyedov A.V. et al. (2019). Ophthalmic risk factors for primary open-angle glaucoma. *Rus. J. Clin. Ophthalmol.*, 2, 81–86. In Russ.
3. Carreon T., Merwe E., Fellman R. L. et al. (2017). Aqueous outflow — a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog. Retin. Eye Res.*, 57, 108–133.
4. Huang A.S., Francis B.A., Weinreb R.N. (2018). Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 46, 158–168.
5. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 311 (18), 1901–1911.
6. Johnson M. (2006). What controls aqueous humor outflow? *Exp. Eye Res.*, 82, 545–557.
7. Lu L.J., Hall L., Liu J. (2018). Improving glaucoma surgical outcomes with adjunct tools. *J. Curr. Glaucoma Pract.*, 12 (1), 19–28.
8. Lazareva A.K., Tashlykova E.A., Aidagulova S.V., Kuleshova O.N., Chernykh V.V. (2018). Polymorphism of eye drainage system changes in glaucoma. *Siberian Sci. Med. J.*, 38 (5), 32–37.
9. Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V. et al. (2019). Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bul. Siberian Med.*, 18 (1), 257–265.
10. Kuleshova O.N., Lazareva A.K., Aidagulova S.V. et al. (2014). Scleral connective tissue features in re-operated patients with primary open-angle pseudoexfoliative glaucoma. *Siberian Sci. Med. J.*, 34 (3), 56–60.
11. Stahnke T., Lobler M., Kastner C. et al. (2012). Different fibroblast subpopulations of the eye: a therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy. *Exp. Eye Res.*, 100, 88–97.
12. Krasnov M.M. (1965). Pathogenetic forms of glaucoma and principles of their surgical treatment. *Russ. Annals of Ophthalmology*, 5, 29–35. In Russ.
13. Shields M.B. (1998). *Color Atlas of Glaucoma*. Baltimore: Williams & Wilkins, 250 p.
14. Disep B., Innes B.A., Cochrane H.R. (2004). Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis. *Histopathology*, 45 (6), 625–632.

13. Shields M.B. Color Atlas of Glaucoma. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 250 p.
14. Disep B., Innes B.A., Cochrane H.R. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis // *Histopathology*. 2004. Vol. 45 (6). P. 625–632.
15. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 66 (5). P. 410–415.
16. Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В. Клинико-морфологические особенности дренажной системы глаза у пациентов с глаукомой // *Медицина и образование в Сибири*. 2013. № 4. С. 36.
17. Vranka J.A., Staverosky J.A., Reddy A.P. et al. Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018. Vol. 59. P. 246–259.
18. Hollo G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules // *Dev. Ophthalmol.*, 59, 80–89.
15. Kitaya K., Yasuo T. (2011). Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 66 (5), 410–415.
16. Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V. (2013). Clinical and morphological features of eye drainage systems at patients with glaucoma. *Medicine and Education in Siberia*, 4, 36.
17. Vranka J.A., Staverosky J.A., Reddy A.P. et al. (2018). Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 59, 246–259.
18. Hollo G. (2017). Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Dev. Ophthalmol.*, 59, 80–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарева Анастасия Константиновна — врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Кулешова Ольга Николаевна — д-р мед. наук, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Айдагулова Светлана Владимировна — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Волчек Александр Викторович — младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Черных Валерий Вячеславович — д-р мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Образец цитирования: Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В., Волчек А.В., Черных В.В. Морфометрическое исследование клеток соединительной ткани склеральных лоскутов при первичной глаукоме в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 4. С. 75–85.

ABOUT THE AUTHORS

Lazareva Anastasia Konstantinovna — Ophthalmologist, S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch.

Kuleshova Olga Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department, Novosibirsk State Medical University; Ophthalmologist, S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch.

Aidagulova Svetlana Vladimirovna — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Cell Biology and Fundamental Principles of Reproduction, Novosibirsk State Medical University.

Volchek Aleksandr Viktorovich — Junior Researcher, Laboratory of Cell Biology and Fundamental Principles of Reproduction, Novosibirsk State Medical University.

Chernykh Valeryi Vyacheslavovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch.

Citation example: Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V., Volchek A.V., Chernykh V.V. (2019). Morphometric study of the connective tissue cells of scleral flaps in primary glaucoma depending on the level of the aqueous humor retention. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 75–85.

Оценка психоэмоционального состояния детей и подростков с дерматологической патологией при избыточной массе тела и ожирении

Немчанинова О.Б.¹, Долгих М.Ю.², Новиков Ю.А.³, Свечникова Н.Н.⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

³БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» (Омск)

⁴НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»

Assessment of psychoemotional state of children and adolescents with dermatological pathology in excess body weight and obesity

Nemchaninova O.B.¹, Dolgikh M.Yu.², Novikov Yu.A.³, Svechnikova N.N.⁴

¹Novosibirsk State Medical University

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

³Clinical Dermatovenereologic Dispensary (Omsk)

⁴Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

С целью оценки психоэмоционального состояния детей и подростков с дерматологической патологией и избыточной массой тела или ожирением было проведено тестирование по цветовому тесту Люшера 270 детей и подростков в возрасте 5–17 лет, с различной дерматологической патологией и избыточной массой тела или ожирением. Контрольную группу составили 270 детей и подростков с аналогичной патологией кожи, но с массой тела, соответствующей возрастным и половым нормам.

В целом эмоциональное состояние детей и подростков основной группы, по сравнению с пациентами контрольной группы, в 4.3 раза чаще было оценено как неудовлетворительное (2 балла) или как кризисное (1 балл), а благоприятное эмоциональное состояние (3–4 балла) у них фиксировалось в 2.8 раза реже, чем в группе контроля. В основной группе психоэмоциональное состояние детей в возрасте 5–6 лет в большинстве случаев не вызывало беспокойства: 78.9 % из них набрали 3–4 балла. В старших возрастных группах ситуация была иная: 3–4 балла набрал 61 % детей в возрасте 7–11 лет и лишь 53.6 % — возрасте 12–17 лет. Отмечены различия в результатах тестирования между мальчиками и девочками. По мере увеличения степени ожирения доля пациентов с неудовлетворительным либо кризисным эмоциональным состоянием возрастала с 15.4 % при избыточной массе тела до 38.8, 70.9 и 77.4 % соответственно при ожирении I, II и III ст. Среди пациентов с двумя и более дерматологическими патологиями число детей и подростков, набравших при тестировании 1–2 балла, в 2.1 раза превысило аналогичный показатель в группе с одним заболеванием кожи.

Ключевые слова: дети, подростки, дерматологическая патология, ожирение, избыточная масса тела, цветовой тест Люшера, психоэмоциональное состояние.

ABSTRACT

In order to assess the psychoemotional state of children and adolescents with dermatological pathology with excess body weight and obesity, a study was performed using the Luscher color test among 270 children and adolescents aged 5–17 years with various dermatological pathologies and overweight or obesity. The control group

Поступила 14.08.2019
Принята 15.09.2019

*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 14.08.2019
Accepted 15.09.2019

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

consisted of 270 patients with a similar skin pathology, but with a body weight corresponding to the age and gender norms.

In general, the emotional state of children and adolescents of the main group, compared with patients in the control group, was 4.3 times more likely to be assessed as unsatisfactory (2 points) or as crisis (1 point), and a favorable emotional state (3–4 points) was recorded in them 2.8 times less often than in the control group. In the main group, the psychoemotional state in 5–6 year-old children in most cases did not cause concern: 78.9% of them scored 3–4 points. In the old groups, the situation was another: only 61% in 7–11 year-old children and only 53.6% — in 12–17 year-old ones scored 3–4 points. Differences in test results between boys and girls were registered. As the degree of obesity increased, the proportion of patients with an unsatisfactory or crisis emotional state increased from 15.4% with overweight to 38.8, 70.9 and 77.4% respectively, with obesity of I, II and III degrees. Among patients with two or more dermatological pathologies, the number of children and adolescents who scored 1–2 points during testing was 2.1 times higher than the same indicator in the group with one skin disease.

Keywords: children, adolescents, dermatological pathology, obesity, overweight, Luscher color test, psychoemotional state.

ВВЕДЕНИЕ

Психологической составляющей в дерматологии уделялось особое внимание еще с древних времен, когда, например, Гиппократ описывал единые механизмы при формировании фундаментальных черт характера и дерматологической патологии [1, 2].

Как известно, любые заболевания, и особенно хронические, влияют не только на физическое состояние человека, но и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, часто изменяют его роль в социальной жизни. Особое влияние на качество жизни в любом возрасте имеют те болезни, которые заметны окружающим. К таковым, в частности, относятся заболевания кожи и ожирение.

Практически все кожные болезни, независимо от степени их тяжести, отрицательно сказываются на качестве жизни пациентов, особенно при локализации на открытых участках кожного покрова. Это вызывает не только физические страдания, но и психологический дискомфорт, особенно в детском и подростковом возрасте. Так, например, частота сочетания кожной патологии с депрессиями достигает 59–77 %, с тревожными расстройствами — 6–30 % [3]. Среди тревожных расстройств, развивающихся на фоне поражения кожного покрова, доминируют социофобические и тревожно-ипохондрические расстройства [4].

В России 19.9 % детей страдают избыточной массой тела, а 5 % детей — ожирением [5]. Качество жизни у детей, страдающих ожирением, значительно ниже, чем у их здоровых сверстников [6]. У детей с ожирением снижен общий показатель качества жизни, характерны чувства неполноценности, зависимости, незащищенности, агрессивности, демонстративности. У них часто повышен уровень общей тревожности, а

INTRODUCTION

The psychological component in dermatology has been given special attention since the ancient times, when, for example, Hippocrates described unified mechanisms at formation of fundamental features of character and dermatological pathology [1, 2].

It is known, any diseases, and especially chronic diseases, affect not only the physical condition of a person, but also the psychology of his behavior, emotional reactions, often change his role in social life. Those diseases that are visible to others have a particular impact on the life quality at any age. Particularly, these include skin diseases and obesity.

Practically all skin diseases, regardless of their severity, have a negative effect on the life quality of patients, especially when localized on open areas of the skin. This causes not only physical suffering, but also psychological discomfort, especially in childhood and adolescence. For example, the frequency of combination of skin pathology with depression reaches 59–77%, with anxiety disorders — 6–30% [3]. Among anxiety disorders developing against the background of skin damage, social phobia and anxiety hypochondriacal disorders prevail [4].

In Russia, 19.9% of children are overweight and 5% of children are obese [5]. The quality of life of obese children is significantly lower than that of their home-based peers [6]. In children with obesity, the overall quality of life has been reduced, and feelings of inferiority, dependence, insecurity, aggression and demonstration prevail. They often have an increased level of general anxiety, as well as self-assessment and interpersonal types of anxiety [7]. Also important is the eating disorder associated with the development of obesity, which in adolescence can acquire the features of inde-

также самооценочный и межличностный виды тревожности [7]. Также важным является и связанное с развитием ожирения нарушение пищевого поведения, которое в подростковом возрасте может приобретать черты самостоятельных психических расстройств — булимии и переедания с эпизодами голодания, тяжелых депрессий и низкой самооценки, а также других психологических проблем [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить психоэмоциональное состояние детей и подростков с дерматологической патологией и избыточной массой тела или ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 270 пациентов (134 женского пола (49.6 %) и 136 мужского пола (50.4 %)) ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус» (Новосибирск), имевших различную дерматологическую патологию и избыточную массу тела или ожирение той или иной степени.

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 подписывал его законный представитель); отрицательные 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.

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определялись по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений индекса массы тела (ИМТ) (SDS — standard deviation score). В них учитываются не только рост и вес, но также пол и возраст ребенка. Согласно рекомендациям ВОЗ, использовались стандартные отклонения -1 , -2 , -3 SDS, 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 > 4.0 — морбидное.

pendent mental disorders — bulimia and overeating with episodes of starvation, severe depression and low self-esteem, as well as other psychological problems [8, 9].

AIM OF THE RESEARCH

Assess the psychoemotional state of the children and adolescents with dermatological pathology and overweight or obesity.

MATERIALS AND METHODS

The study included 270 patients — 134 (49.6%) female and 136 (50.4%) male — of the Center of Protection of Adolescents' Reproductive Health "Juventus" (Novosibirsk) who had different dermatological pathology and excess body weight or obesity of some degree.

Inclusion criteria: children and adolescents with dermatological pathology and overweight or obesity of I–III degree of exogenous nature, age of patients — from 5 to 17 years, informed consent to participate in the study (if the patient is under 15 years of age, consent was signed by his legal representative); negative analyses for helminthic and parasitic invasions. Exclusion criteria: age under 5 years and over 17 years, regimen of treatment disorders, pregnancy, lactation, alcohol, drug addiction, intake of drugs that can affect the course of the main disease, concomitant or unstable somatic diseases.

The criteria for excess body weight and obesity in children were determined by percentile tables or standard deviation (SDS) of body mass index (BMI). Not only the height and weight was taken into account, but also the sex and age of the child. According to WHO recommendations, standard deviations of -1 , -2 , -3 SDS, median and $+1$, $+2$, $+3$ SDS were used. Taking into account WHO recommendations, obesity in children and adolescents should be defined as $+2.0$ SDS BMI, and excess body weight from $+1.0$ to $+2.0$ SDS BMI. By degree of obesity: SDS BMI $+2.0...+2.5$ — I degree; SDS BMI $+2.6...+3.0$ — II degree; SDS BMI $+3.1...+3.9$ — III degree; SDS BMI > 4.0 — morbid.

The Luscher color test was used, which is designed to assess emotional state, diagnose nervous-mental conditions and detect intra-personal conflicts in children and adolescents. The Luscher test refers to projective methods and is based on the fact that the perception of color is objective and universal, but color preferences are subjective. The choice of color is due to unconscious processes, and

Использовался цветовой тест Люшера, который предназначен для оценки эмоционального состояния, диагностики нервно-психического статуса и выявления внутриличностных конфликтов у детей и подростков. Тест Люшера относится к проективным методам и основан на том, что восприятие цвета объективно и универсально, но цветовые предпочтения являются субъективными. Выбор цвета обусловлен бессознательными процессами, а предпочтения одних цветов другим связаны с устойчивыми личностными характеристиками испытуемого и особенностями его переживания актуальной ситуации. Поэтому результаты цветовой диагностики, в отличие от опросных методов, позволяют определить не то, каким человек себя представляет или каким бы он хотел быть, а объективно измерить его субъективное состояние. Основные преимущества этой методики: простота поставленной перед испытуемым задачи; быстрота тестирования; полная закрытость от испытуемого психологического содержания, фиксируемого методикой; возможность многократного повторного тестирования того же испытуемого; результаты теста не зависят от точности самооценки испытуемого и его способности к вербализации своих состояний.

Существует два варианта теста: краткий и полный. В рамках данного исследования проводился краткий вариант теста Люшера. Использовался набор карточек восьми разных цветов, обозначенных цифрами: серого (условный номер — 0), темно-синего (1), сине-зеленого (2), красно-желтого (3), желто-красного (4), красно-синего или фиолетового (5), коричневого (6) и черного (7). Процедура тестирования состояла в упорядочивании цветов по степени их субъективной приятности.

Перед началом тестирования цветовые карточки располагались перед пациентом цветовой поверхностью вверх, в случайном порядке на примерно равном расстоянии друг от друга. Испытуемому предлагалось выбрать цвет, который являлся для него самым приятным в данный момент, при этом инструкция предусматривала просьбу отвлечься от ассоциаций цвета с какими-либо вещами (игрушкой, одеждой, цветом глаз и т. д.) и постараться выбирать цвет, наиболее приятный сам по себе. Выбранная карточка переворачивалась и убиралась из поля зрения испытуемого. Далее предлагалось выбрать самый приятный цвет из оставшихся карточек. Выборы цвета повторяли до тех пор, пока перед испытуемым не оставалось три последних карточки, после чего

the preferences of some colors to others are related to the stable personal characteristics of the subject and the peculiarities of his experience of the current situation. Therefore, the results of color diagnostics, unlike survey methods, allow to determine not what person represents himself or what he would like to be, but to objectively measure his subjective state. The main advantages of this technique are the simplicity of the task assigned to the test subject; rapid testing; complete closure from the tested psychological content, fixed by the technique; possibility of repeated retesting of the same test subject; test results are independent of the test's self-evaluation accuracy and its ability to verbalize its states.

There are two test versions: short and full. As part of this study, a short version of the Luscher test was conducted. A set of cards of eight different colors was used, indicated by the numbers: grey (conditional number — 0), dark-blue (1), blue-green (2), red-yellow (3), yellow-red (4), red-blue or violet (5), brown (6) and black (7). The testing procedure consisted of arranging the colors according to the degree of their subjective preference.

Prior to testing, the color cards were positioned upwardly in front of the patient, randomly at approximately equal distance from each other. The respondent was offered to choose the color that was the most pleasant for him at the moment, and the instruction provided for a request to distract from associations of color with any things (toy, clothes, eye color, etc.) and to try to choose the color most pleasant in itself. The selected card was turned over and removed from the field of view of the subject. Then it was offered to choose the most pleasant color from the remaining cards. The color selection was repeated until the last three cards remained in front of the subject, after which it was offered to choose the most unpleasant color. All choices of the test person were recorded.

In the color sequence created by the subject, the colors in the first two positions were regarded as most pleasant; in the 3rd and the 4th position — as simply pleasant; in the 5th and the 6th positions — indifferent; the latter two colors are unpleasant — rejected. Then the test results were interpreted using the tables for the analysis (Table 1) [10].

A control group comparable with the main one in sex and age was formed for the appropriate assessment of the results of Luscher color test. Control group included 270 patients with similar skin

предлагалось выбрать самый неприятный цвет. Все выборы испытуемого записывались.

В цветовой последовательности, созданной испытуемым, цвета на первых двух позициях расценивались как наиболее приятные; на 3-й и 4-й позиции — как просто приятные; на 5-й и 6-й позиции — безразличные; последние два цвета — неприятные, отвергаемые. Далее результаты тестирования интерпретировались с помощью таблиц для анализа (табл. 1) [10].

Для адекватной оценки результатов цветового теста Люшера была сформирована контрольная группа, сопоставимая с основной по полу и возрасту, в которую вошли 270 пациентов с аналогичной патологией кожи, но с массой тела, соответствующей возрастным и половым нормам.

Оценка достоверной разницы проводилась с помощью углового критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более половины (56.0 %) пациентов основной группы были в возрасте 12–17 лет, 37.0 % — 7–11 лет, 7.0 % — 5–6 лет. Средний возраст пациентов составил 11.8 ± 3.2 г.

Количество пациентов с избыточной массой тела и с ожирением I ст. не имело достоверно значимых различий — 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. — 86 (31.9 %) против 184 (68.1 %).

pathology, but with body weight corresponding to age and sex standards.

The evaluation of the significant difference was carried out using the Fisher angular criterion. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

More than half of the patients of the main group (56.0%) were 12–17 years of age, 37.0% — 7–11 years of age, 7.0% — 5–6 years of age. The average age of patients was 11.8 ± 3.2 year.

The number of patients with overweight and obesity of the I degree did not have significant differences — 33.7 and 34.4% respectively. The total number of children and adolescents with obesity of the II and III degree was 2.2 times less than the totally in groups with overweight and obesity of the I degree — 86 (31.9%) against 184 (68.1%).

In both main and control groups, the largest number of interviewees scored 3 points during the Luscher test (42.6 and 47.0% respectively, $p > 0.05$), indicating their satisfactory emotional state, but the proportion of patients in the main group who scored 4 points, i.e. showed a favorable emotional state, was reliably lower (2.8 times) compared to the control group (15.6% vs 43.3% respectively, $p < 0.01$). At the same time, children and adolescents of the main group, compared to patients of the control group, were 4.3 times more likely to score 1 or 2 points during testing (41.8% vs 9.7%, $p < 0.01$), at that in 35.9% of cases their emotional state was assessed

Таблица 1. Интерпретация результатов цветового теста Люшера
Table 1. Interpretation of the Luscher color test results

Баллы Points	Характеристика цветовой последовательности Color sequence characteristics	Закключение / Conclusion
4	В начале ряда: синий, желтый, фиолетовый цвета In the beginning of the row: blue, yellow, violet В конце ряда: черный, серый, коричневый In the end of the row: black, grey, brown	Благоприятное эмоциональное состояние Favorable emotional state
3	Допускаются красный и зеленый цвета на первых позициях Red and green colors are allowed to present in the first positions Смещение серого и коричневого в середину ряда Grey and brown shift to the middle of row	Удовлетворительное эмоциональное состояние Satisfactory emotional state
2	Смещение черного в середину ряда Black offset to the middle of row Синий, желтый, фиолетовый — на последних позициях Blue, yellow, violet — in the last positions	Эмоциональное состояние неудовлетворительное, требуется помощь психолога Emotional state unsatisfactory, help of a psychologist is required
1	Черный и серый в начале ряда; ребенок отказывается от выполнения Black and grey in the beginning of the row; child refuses to comply	Кризисное состояние, требуется помощь специалистов (психолога, психотерапевта) Crisis, specialists' assistance (psychologist, psychotherapist) is required

Как в основной группе, так и в группе контроля наибольшее количество опрошенных набрали в ходе тестирования по Люшеру по 3 балла (42.6 и 47.0 % соответственно, $p > 0.05$), что свидетельствовало об их удовлетворительном эмоциональном состоянии, однако доля пациентов основной группы, набравших 4 балла, т. е. продемонстрировавших благоприятное эмоциональное состояние, была достоверно меньше (в 2.8 раза) таковой по сравнению с группой контроля (15.6 % против 43.3 % соответственно, $p < 0.01$). В то же время дети и подростки основной группы, по сравнению с пациентами контрольной группы, в 4.3 раза чаще в ходе тестирования набирали 1 или 2 балла (41.8 % против 9.7 %, $p < 0.01$), при этом в 35.9 % случаев их эмоциональное состояние было оценено как неудовлетворительное (2 балла) (в 4.6 раза чаще, чем среди пациентов группы контроля), а в 5.9 % случаев — как кризисное (1 балл), что в 3.1 раза чаще, чем в группе контроля (рис. 1).

Анализ результатов цветового теста у детей и подростков основной группы в зависимости от возраста показал, что среди пациентов, набравших 1 балл, не было детей в возрасте 5–6 лет. Четвертую часть в данной когорте составили дети 7–11 лет, в то время как остальные 75 % — подростки 12–17 лет. Наибольшее количество испытуемых, набравших 2 балла, также были в возрасте от 12–17 лет, их доля составила 59.8 %, что в 14.5 раза превышает долю пациентов в возрасте 5–6 лет и в 1.7 раза — в возрасте 7–11 лет. Подобная ситуация отмечалась и среди участников исследования, набравших 3 балла: возраст большинства респондентов (64.4 %) — 12–17 лет, это в 18.4 раза больше, чем доля детей в возрасте 5–6 лет, и в 2 раза больше, чем доля детей в возрасте 7–11 лет. Однако благоприятное эмоциональное состояние (4 балла) в 26.2 % случаев было зафиксировано среди детей 5–6 лет, что в 1.3 чаще, чем

as unsatisfactory (2 points) (in 4.6 times more common than patients in the control group), and in 5.9% of cases — as crisis (1 point), that is 3.1 times more frequent than in the control group (Fig. 1).

Analysis of the results of the color test in children and adolescents of the main group depending on age showed that among the patients who scored 1 point, there were no children aged 5–6 years. The fourth part in this cohort were children aged 7–11, while the remaining 75% were adolescents aged 12–17 years. The largest number of respondents who scored 2 also were of 12–17 years of age, their rate was 59.8%, that exceed for 14.5 times the rate of 5–6 year-old patients and exceed for 1.7 times the rate of 7–11 year-old patients. The same situation was observed among the participants of the study, who scored 3 points: the age of the majority of respondents (64.4%) — 12–17 years, which is 18.4 times more than the rate of children aged 5–6 and 2 times more than the rate of children aged 7–11. However, a favorable emotional state (4 points) in 26.2% of cases was registered among children of 5–6 years of age, which in 1.3 is more often than in the age of 7–11 years, and 3.6 times more often than in the age of 12–17 years (Table 2).

In the control group, there were no children aged 7–11 among the patients who scored 1 point. The fifth part (20.0%) in this cohort were children aged 5–6, while the remaining 80% were adolescents aged 12–17. The largest number of respondents scoring 2 points were between ages of 12 and 17. Their rate was 57.1%, which is 11.9 times more than at the age of 5–6 years, and 1.5 times more than at the age of 7–11 years. Unlike the main group, the largest number of children in the control group who scored 3 points were aged 7–11 — 66.9%, which is 7 times more than those aged 5–6 and 2.8 times more than those aged 12–17. The largest rate

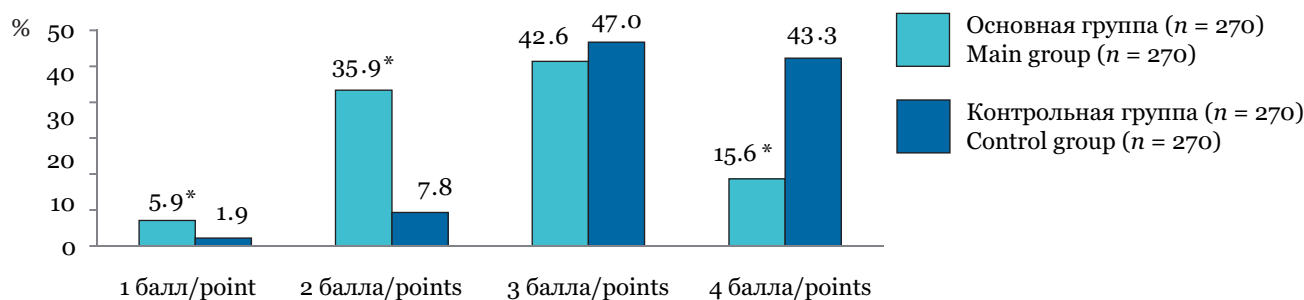


Рис. 1. Распределение детей и подростков в основной и контрольной группе по результатам теста Люшера (* показатели, достоверно отличающиеся от контрольной группы)

Fig. 1. Distribution of children and adolescents in the main and control groups by results of Luscher test (* values that are significantly different from the control group)

Таблица 2. Результаты теста Люшера у детей и подростков основной группы в зависимости от возраста, абс. (%)
Table 2. Results of the Luscher test in children and adolescents of the main group depending on age, abs. (%)

Результаты / Results	5–6 лет / 5–6 years	7–11 лет / 7–11 years	12–17 лет / 12–17 years
1 балл (n = 16) / 1 point (n = 16)	0 (0.0)	4 (25.0)	12 (75.0)
2 балла (n = 97) / 2 points (n = 97)	4 (4.1)	35 (36.1)	58 (59.8)
3 балла (n = 115) / 3 points (n = 115)	4 (3.5)	37 (32.2)	74 (64.4)
4 балла (n = 42) / 4 points (n = 42)	11 (26.2)	24 (20.9)	7 (7.2)
Итого... / Total...	19	100	151

в возрасте 7–11 лет, и в 3.6 раза чаще, чем в возрасте 12–17 лет (табл. 2).

В контрольной группе среди пациентов, набравших 1 балл, не было детей в возрасте 7–11 лет. Пятую часть (20.0 %) в данной когорте составили дети 5–6 лет, в то время как остальные 80 % — подростки 12–17 лет. Наибольшее количество респондентов, набравших 2 балла, были в возрасте от 12 до 17 лет. Их доля составила 57.1 %, что в 11.9 раза больше, чем в возрасте 5–6 лет, и в 1.5 раза больше, чем в возрасте 7–11 лет. В отличие от основной группы, наибольшее количество детей в контрольной группе, набравших 3 балла, было в возрасте 7–11 лет — 66.9 %, что в 7 раз больше, чем в возрасте 5–6 лет, и в 2.8 раза больше, чем в возрасте 12–17 лет. Наибольшая доля респондентов с благоприятным эмоциональным состоянием (набравших 4 балла) была в группе 12–17-летних — 90.6 %, что в 15.1 раза больше, чем в возрасте 5–6 лет, и в 26.6 раза больше, чем в возрасте 7–11 лет (табл. 3).

Результаты теста Люшера у детей и подростков основной и контрольной групп в зависимости от пола показали, что в основной группе более половины (56.0 %) лиц женского пола набрали 1 или 2 балла, что в 2 раза превысило аналогичный показатель среди лиц мужского пола основной группы (27.9 %) и в 4.7 раза — среди лиц женского пола контрольной группы (11.9 %) (табл. 4).

Как в основной, так и в контрольной группе наибольшее количество опрошенных среди лиц женского пола набрали по 3 балла (32.1 и 36.6 % соответственно, $p > 0.05$). Однако благоприятное

of respondents with a favorable emotional state (scoring 4 points) was in the group of 12–17-year-olds — 90.6%, which is 15.1 times more than at the age of 5–6 years, and 26.6 times more than at the age of 7–11 years (Table 3).

The results of the Luscher test in children and adolescents of the main and control groups depending on sex showed that more than half (56.0%) of females in the main group scored 1 or 2 points, that is 2 times higher than among males in the main group (27.9%) and 4.7 — among females in the control group (11.9%) (Table 4).

Both in the main and the control group, the highest number of female interviewees scored 3 points (32.1 and 36.6% respectively, $p > 0.05$). However, only 11.9% of females in the main group had a favorable emotional state (4 points by the Luscher test), compared to 51.5% in the control group, $p < 0.01$ (Fig. 2).

Among the male respondents of the main group, the situation was different: 72.0% of them scored 3 or 4 points, which was 1.6 times higher than in the female of the main group (44.0%), but was 1.3 times less than in the male respondents of the control group (92.7%). At the same time, a favorable emotional state (4 points by the Luscher test) was registered in only 19.1% of male respondents of the main group, compared to 35.3% in the control one ($p < 0.01$). According to the results of the color test, 27.9% of males of the main group scored 1 or 2 points, which is 3.8 times more than in the control group (7.4%) (Fig. 3).

Таблица 3. Результаты теста Люшера у детей и подростков контрольной группы в зависимости от возраста, абс. (%)
Table 3. Luscher test results in children and adolescents of the control group depending on age, abs. (%)

Результаты / Results	5–6 лет / 5–6 years	7–11 лет / 7–11 years	12–17 лет / 12–17 years
1 балл (n = 5) / 1 point (n = 2)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
2 балла (n = 21) / 2 points (n = 21)	1 (4.8)	8 (38.1)	12 (57.1)
3 балла (n = 127) / 3 points (n = 127)	12 (9.5)	85 (66.9)	30 (23.6)
4 балла (n = 117) / 4 points (n = 117)	7 (6.0)	4 (3.4)	106 (90.6)
Итого... / Total...	21	97	152

Таблица 4. Результаты теста Люшера у детей и подростков в основной и контрольной группе в зависимости от пола, абс. (%)**Table 4.** Luscher test results in children and adolescents in the main and control groups depending on sex, abs. (%)

Результаты Results	Основная группа (n = 270) Main group (n = 270)		Контрольная группа (n = 270) Control group (n = 270)	
	Ж (n = 134) F (n = 134)	М (n = 136) M (n = 136)	Ж (n = 134) F (n = 134)	М (n = 136) M (n = 136)
1 балл / 1 point	13 (9.7)*	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.5)
2 балла / 2 points	62 (46.3)*	35 (25.7)*	13 (9.7)	8 (5.9)
3 балла / 3 points	43 (32.1)	72 (52.9)	49 (36.6)	78 (57.4)
4 балла / 4 points	16 (11.9)*	26 (19.1)*	69 (51.5)	48 (35.3)

Примечание. М — мужской пол, Ж — женский пол; * показатели, достоверно отличающиеся от контрольной группы.

Note. M — male, F — female; * significantly different indicators from the control group.

эмоциональное состояние (4 балла по тесту Люшера) было зарегистрировано лишь у 11.9 % лиц женского пола основной группы, против 51.5 % в контрольной группе, $p < 0.01$ (рис. 2).

Среди респондентов мужского пола основной группы ситуация была иная: 72.0 % из них набрали 3 или 4 балла, что в 1.6 раза превысило аналогичный показатель у лиц женского пола основной группы (44.0 %), но оказалось в 1.3 раза меньше, чем у респондентов мужского пола контрольной группы (92.7 %). При этом благоприятное эмоциональное состояние (4 балла по тесту Люшера) было зарегистрировано лишь у 19.1 % респондентов мужского пола основной группы, против 35.3 % в контрольной ($p < 0.01$). По результатам цветового теста 1 или 2 балла набрали 27.9 % лиц мужского пола основной группы, что в 3.8 раза больше, чем в группе контроля (7.4 %) (рис. 3).

Результаты теста Люшера у детей и подростков основной группы в зависимости от степени ожирения показали, что если при избыточной массе тела большинство (84.6 %) опрошенных по цветовому тесту Люшера набрали 3 или 4 балла, то среди детей и подростков с ожирением

The results of the Luscher test in children and adolescents of the main group, depending on the degree of obesity, showed that while in the case of excessive body weight the majority (84.6%) of respondents using the Luscher color test scored 3 or 4 points, among children and adolescents with obesity of the I degree this indicator was 23.3% less (61.3%). In case of obesity of the II degree more than half (58.2%) of patients during testing scored 2 points, which was 1.6 times higher than in case of obesity of the I degree and 4.4 times — in case of excess body weight. In 12.7% of cases children and adolescents with the II degree of obesity scored 1 point, which turned out to be 5.8 times more often than in case of excessive body weight or obesity of the I degree. The test result corresponding to 4 points was registered in only 7.3% of children and adolescents with the II degree of obesity. In case of obesity of the III degree in 77.4% of cases the test results corresponding to 2 points (61.3%) or 1 point (16.1%) were registered, which testified that these patients require the specialists' counseling (psychologist, psychotherapist). The remaining patients with the III degree of obesity scored 3 points

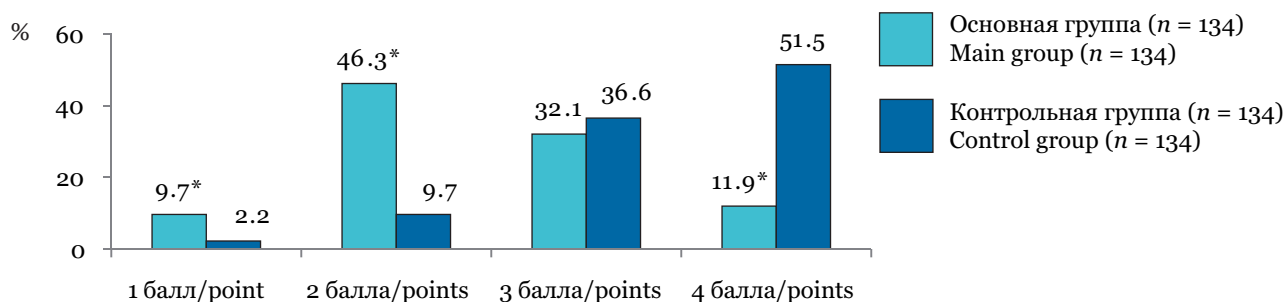


Рис. 2. Результаты теста Люшера у лиц женского пола в основной и контрольной группах (* показатели, достоверно отличающиеся от контрольной группы)

Fig. 2. Luscher test results in females in the main and the control groups (* values that differ significantly from the control group)

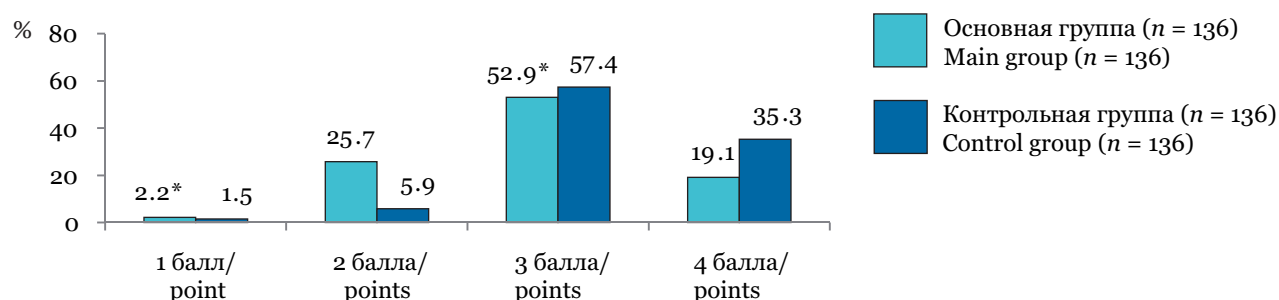


Рис. 3. Результаты теста Люшера у лиц мужского пола в основной и контрольной группах (* показатели, достоверно отличающиеся от контрольной группы)

Fig. 3. Results of the Luscher test in males in the main and the control groups (* values significantly different from the control group)

ем I ст. этот показатель составил на 23.3 % меньше (61.3 %). При ожирении II ст. более половины (58.2 %) пациентов при тестировании набрали 2 балла, что в 1,6 раза превысило аналогичный показатель при ожирении I ст. и в 4.4 раза — при избыточной массе тела. В 12.7 % случаев дети и подростки со II ст. ожирения набрали 1 балл, что оказалось в 5.8 раза чаще, чем при избыточной массе тела или ожирении I ст. Результат теста, соответствующий 4 баллам, был зарегистрирован лишь у 7.3 % детей и подростков со II ст. ожирения. При ожирении III ст. в 77.4 % случаев были зарегистрированы результаты тестирования, соответствующие 2 баллам (61.3 %) или 1 баллу (16.1 %), что указывало на то, что этим пациентам требуется помощь специалистов (психолога, психотерапевта). Остальные пациенты с III ст. ожирения набрали 3 балла (19.4 %) или 4 балла (лишь 3.2 %), данные результаты были самые низкие по сравнению с аналогичными показателями у детей и подростков с меньшими степенями ожирения (табл. 5).

В рамках настоящего исследования было проведено сравнение результатов теста Люшера у детей и подростков основной группы в зависимости от количества дерматологической патологии у одного пациента.

Среди пациентов с одной дерматологической патологией наибольшее количество респондентов (48.9 %) набрали 3 балла. Доля пациентов с благоприятным или удовлетворительным эмо-

(19.4%) or 4 points (only 3.2%), these results were the lowest comparing to the similar rates in children and adolescents with lower degrees of obesity (Table 5).

Within the framework of present study the results of the Luscher test in children and adolescents of the main group were compared depending on the number of dermatological pathology in one patient.

Among patients with one dermatological pathology, the largest number of respondents (48.9%) scored 3 points. The rate of patients with favorable or satisfactory emotional state (3 and 4 test scores) was twice as high than in the group with two or more dermatological pathologies (70.2% vs 36.5%, $p < 0.01$). Less than one third of children and adolescents with one dermatological pathology scored 2 points (27.0%) or 1 point (2.9%), which was less than in patients with two or more dermatological pathologies — 1.9 and 4 times respectively ($p < 0.01$). Among patients with two or more dermatological pathologies, the largest number of respondents (52.1%) scored 2 points. The proportion of patients with unsatisfactory or crisis emotional state (scoring 1 point) was 2.1 times higher than in the group with one dermatological pathology (63.6% vs 29.9%, $p < 0.01$) (Fig. 4).

CONCLUSION

Analysis of the Luscher color test results showed that the rate of patients of the main group who scored 4 points, i.e. showed a favorable emotional state,

Таблица 5. Результаты теста Люшера у детей и подростков в зависимости от степени ожирения, абс. (%)
Table 5. Luscher test results in children and adolescents depending on degree of obesity, abs. (%)

Степень ожирения / Degree of obesity	1 балл / 1 point	2 балла / 2 points	3 балла / 3 points	4 балла / 4 points
Избыточная масса тела (n = 91) Excess body weight (n = 91)	2 (2.2)	12 (13.2)	53 (58.2)	24 (26.4)
I ст. (n = 93) / I degree (n = 93)	2 (2.2)	34 (36.6)	44 (47.3)	13 (14.0)
II ст. (n = 55) / II degree (n = 55)	7 (12.7)	32 (58.2)	12 (21.8)	4 (7.3)
III ст. (n = 31) / III degree (n = 31)	5 (16.1)	19 (61.3)	6 (19.4)	1 (3.2)

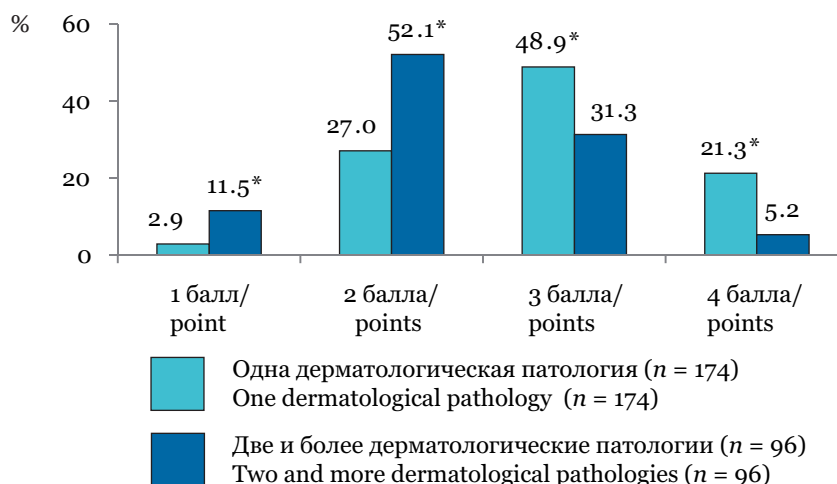


Рис. 4. Результаты теста Люшера у детей и подростков основной группы в зависимости от количества дерматологической патологии (* показатели достоверно выше, чем в группе контроля)

Fig. 4. Luscher test results in children and adolescents of the main group depending on the number of dermatological pathology (* indicators are significantly higher than in the control group)

циональным состоянием (3 и 4 балла при тестировании) практически вдвое превысила аналогичный показатель в группе с двумя и более дерматологическими патологиями (70.2 % против 36.5 %, $p < 0.01$). Менее трети детей и подростков с одной дерматологической патологией по результатам цветового теста набрали 2 балла (27.0 %) или 1 балл (2.9 %), что оказалось меньше, чем у пациентов с двумя и более дерматологическими патологиями — в 1.9 и 4 раза соответственно ($p < 0.01$). Среди пациентов с двумя и более дерматологическими патологиями наибольшее количество респондентов (52.1 %) набрали 2 балла. Доля пациентов с неудовлетворительным или кризисным эмоциональным состоянием (набравших 1 балл) в 2.1 раза превысила аналогичный показатель в группе с одной дерматологической патологией (63.6 % против 29.9 %, $p < 0.01$) (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов цветового теста Люшера показал, что доля пациентов основной группы, набравших 4 балла, т. е. продемонстрировавших благоприятное эмоциональное состояние, была в 2.8 раза меньше таковой в группе контроля ($p < 0.01$). В то же время эмоциональное состояние детей и подростков основной группы, по сравнению с пациентами контрольной группы, в 4.3 раза чаще было оценено как неудовлетворительное (2 балла) или как кризисное (1 балл) (41.8 % против 9.7 %, $p < 0.01$).

В основной группе психоэмоциональное состояние детей младшей возрастной группы (5–6 лет) в большинстве случаев не вызывало беспокойства: 78.9 % из них набрали 3–4 балла. Среди

was 2.8 times less than that of the control group ($p < 0.01$). At the same time, the emotional state of children and adolescents of the main group, compared to patients of the control group, was 4.3 times more often rated as unsatisfactory (2 points) or as crisis (1 point) (41.8% against 9.7%, $p < 0.01$).

In the main group, the psychoemotional state of children in the younger age group (5–6 years) in most cases was not a concern: 78.9% of them scored 3–4 points. Among senior patients the different situation was noted: when testing according to Luscher only 61% of children scored 3 or 4 points at the age of 7–11 years and only 53.6% — aged 12–17 years; in the control group — 90.5, 91.7 and 89.5% respectively.

Differences in test results between the sexes were also revealed. In the main group of 56.0% females scored 1 or 2 points, which was 2 times higher than among male respondents in the main group and 4.7 times — among female respondents in the control group.

As obesity increased, the rate of patients with unsatisfactory or crisis emotional state increased. Thus, if 15.4% of respondents with excess body weight scored 1 and 2 points, their rate was 38.8, 70.9 and 77.4% respectively in groups with obesity of the I, II and III degrees.

Among patients with two or more dermatological pathologies, the number of children and adolescents with unsatisfactory or crisis emotional state was 2.1 times higher than in the group with a single skin disease.

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

пациентов старшего возраста отмечалась иная ситуация: 3 или 4 балла при тестировании по Люшеру набрали только 61 % детей в возрасте 7–11 лет и лишь 53.6 % — возрасте 12–17 лет; в контрольной группе — 90.5, 91.7 и 89.5 % соответственно.

Отмечены также различия в результатах тестирования между полами. В основной группе 56.0 % лиц женского пола набрали 1 или 2 балла, что в 2 раза превысило аналогичный показатель среди респондентов мужского пола основной группы и в 4.7 — среди респондентов женского пола контрольной группы.

По мере увеличения степени ожирения возрастала доля пациентов с неудовлетворитель-

ным либо кризисным эмоциональным состоянием. Так, если при избыточной массе тела 1 и 2 балла набрали 15.4 % респондентов, то в группах с ожирением I, II и III ст. их доля составила 38.8, 70.9 и 77.4 % соответственно.

Среди пациентов с двумя и более дерматологическими патологиями число детей и подростков с неудовлетворительным или кризисным эмоциональным состоянием в 2.1 раза превысило аналогичный показатель в группе с одним заболеванием кожи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение: пер. с англ. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 352 с.
2. Дороженко И.Ю. Современные аспекты психотерапии психодерматологических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 6. С. 274–276.
3. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А. Афобазол при терапии тревожных расстройств у больных дерматологического стационара // РМЖ. 2007. № 19. С. 1379–1382.
4. Шавловская О.А. Тревожные расстройства в дерматологической практике // Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.). 2014. № 3. С. 33–35.
5. Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28–31.
6. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В. Ожирение у детей: оценка качества жизни // Мед. альманах. 2012. Т. 5, № 24. С. 122–124.
7. Слестухина Г.А. Роль психологической коррекции в лечении ожирения у детей: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. 162 с.
8. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61, № 2. С. 39–44.
9. Родионова Т.И., Типаева А.И. Ожирение — глобальная проблема современного общества // Фундамент. исследования. 2012. № 12 (Ч. 1). С. 132–136.
10. Руководство по использованию восьмицветового теста Люшера / сост. О.Ф. Дубровская. М., 1995.

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» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Alexander F. (2002). *Psychosomatic Medicine. It's Principles and Applications*. (S. Mogilevskiy, Trans.) Moscow: EKSMO-Press, 352 p. In Russ.
2. Dorozhenok I.Yu. (2004). Modern aspects of psychopharmacotherapy of psychodermatological disorders. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*, 6, 274–276. In Russ.
3. Dorozhenok I.Yu., Terentyeva M.A. (2007). Afobazole in therapy of anxiety disorders in patients of dermatological hospital. *Russian Medical Journal*, 19, 1379–1382. In Russ.
4. Shavlovskaya O.A. (2014). Anxiety disorders in dermatological practice. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*, 3, 33–35. In Russ.
5. Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon' I.I. et al. (2014). Prevalence of obesity and excess body weight among the children's population of the Russian Federation: multi-center study. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*, 93, 5, 28–31. In Russ.
6. Akhmedova R.M., Sofronova L.V. (2012). Obesity in children: quality of life assessment. *Medical Almanac*, 5, 24, 122–124. In Russ.
7. Slastukhina G.A. (2009). *The role of psychological correction in the treatment of obesity in children*. PhD Thesis. Saratov, 162 p. In Russ.
8. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. (2015). A new classification of obesity in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*, 61, 2, 39–44.
9. Rodionova T.I., Tipayeva A.I. (2012). Obesity as a global problem of modern society. *Fundamental Researches*, 12 (1), 132–136. In Russ.
10. Dubrovskaya O.F. (1995). *Guidelines For Using The Luscher Eight Color Test*. Moscow. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

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

Dolgikh Maria Yuryevna — Dermatovenereologist, Center of Protection Adolescent's Reproductive Health "Juventus" (Novosibirsk).

Novikov Yuriy Aleksandrovitch — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Chief Physician, Clinical Dermatovenereologic Dispensary (Omsk).

Новиков Юрий Александрович — д-р мед. наук, доцент, главный врач БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» (Омск).

Свечникова Наталья Николаевна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Образец цитирования: Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю., Новиков Ю.А., Свечникова Н.Н. Оценка психоэмоционального состояния детей и подростков с дерматологической патологией при избыточной массе тела и ожирении // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 86–97.

Svechnikova Natalya Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Citation example: Nemchaninova O.B., Dolgikh M.Yu., Novikov Yu.A., Svechnikova N.N. (2019). Assessment of psychoemotional state of children and adolescents with dermatological pathology in excess body weight and obesity. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 86–97.



Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации

Яшникова М.В.¹, Потеряева Е.Л.^{1,2}, Доронин Б.М.¹, Максимов В.Н.^{1,3}, Чеканов М.Н.¹, Блажитко Е.М.¹, Пешкова И.В.¹, Смагин А.А.⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора России

³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

⁴НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск)

A method for predicting the risk of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration

Yashnikova M.V.¹, Poteryaeva E.L.^{1,2}, Doronin B.M.¹, Maksimov V.N.^{1,3}, Chekanov M.N.¹, Blagitzko E.M.¹, Peshkova I.V.¹, Smagin A.A.⁴

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk Research Institute of Hygiene

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

⁴Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилась разработка способа прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации. В обследование были включены 134 мужчины в возрасте от 30 до 65 лет, работавшие 5 и более лет по профессиям: водитель грузовой машины (БелАЗ-75, уровень общей вибрации — 80–116 дБ), водитель автобуса (уровень общей вибрации — 75–101 дБ). Участники исследования были разделены на две группы: первая — 70 мужчин, перенесших инсульт; вторая — 64 мужчины с диагнозом «Хроническая церебральная ишемия».

С помощью метода последовательного включения переменных (Forward Stepwise) были установлены факторы риска развития инсульта в исследуемой группе (возраст, стаж работы, уровень общего холестерина, прием гипотензивных препаратов, наличие в анамнезе фактора курения) и предложена формула логистической регрессии, позволяющая определять вероятность развития инсульта. Значение, равное или превышающее 0.6, получаемое при расчете по этой формуле, свидетельствует о высоком риске развития инсульта. Чувствительность предлагаемого метода составила 81.4 %, специфичность — 76.6 %. Предложенный метод прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации, может быть использован при проведении профилактических и периодических медицинских осмотров.

Ключевые слова: инсульт, мужчины, общая вибрация, риск развития инсульта.

ABSTRACT

The aim of the study was to develop a method for predicting the development of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration. The survey included 134 men aged 30 to 65 years, who worked 5 or more years by occupation: truck driver (BelAZ-75, general vibration level — 80–116 dB), bus driver (general vibration level — 75–101 dB). The study participants were divided into two groups: the first — 70 men who had a stroke; the second — 64 men with a diagnosis of chronic cerebral ischemia.

Поступила 11.06.2019
Принята 10.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Яшникова Мария Викторовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: yash-maria@mail.ru

Received 11.06.2019
Accepted 10.09.2019

*Corresponding author
Yashnikova Maria Viktorovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: yash-maria@mail.ru

Using the method of successive inclusion of variables (Forward Stepwise), the risk factors for stroke in the study group (age, work experience, total cholesterol, taking antihypertensive drugs, the presence of a history of smoking factor) were established and a logistic regression formula was proposed that allows to determine the probability of stroke development. A value equal to or greater than 0.6 obtained by calculation using this formula indicates a high risk of stroke development. The sensitivity of the proposed method was 81.4%, specificity — 76.6%. The proposed method for predicting the development of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration can be used during preventive and periodic medical examinations.

Keywords: stroke, men, general vibration, risk of stroke.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в нашей стране, как и в большинстве стран мира, проблема инсульта продолжает оставаться одной из самых важных в медицине, так как инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации, что говорит о большой социальной значимости этого заболевания [1, 2].

Половина всех инсультов приходится на трудоспособный возраст, и лишь около 20–25 % выживших больных могут вернуться к прежней работе [3, 4]. Проблема снижения сердечно-сосудистой заболеваемости трудоспособного населения в РФ, на долю которого приходится около 60 % популяции, является одной из важнейших государственных задач, и актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена также увеличением среднего возраста работников за счет общего старения населения и возраста выхода на пенсию [5].

По результатам исследований, проводимых за рубежом, известно о существенном снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в ряде развитых стран, что является следствием профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска [6–8]. К наиболее распространенным неблагоприятным факторам в промышленности относятся вибрация и шум. Вибрирующими принято считать источники (объекты), при работе с которыми возникают вибрации, составляющие не менее чем 20 % от предельно допустимого уровня, что соответствует 108 дБ виброскорости или 112 дБ виброускорения [9]. Отрицательное влияние общей вибрации на человека усугубляется при сочетании воздействия ее с другими вредными производственными факторами: статическими и динамическими нагрузками, вынужденной рабочей позой, неблагоприятным микроклиматом.

Известно, что действие общей вибрации ведет к развитию дисфункции эндотелия и патологии микроциркуляторного русла, изменению параметров гемостаза, ускорению процессов атерогенеза и тромбообразования [10, 11]. У лиц виброопасных профессий наибольший удельный вес занимает патология сердечно-сосудистой систе-

INTRODUCTION

Currently, in our country, as in most countries of the world, the problem of stroke continues to be one of the most important in medicine, since stroke is one of the leading causes of death and disability, which indicates the great social significance of this disease [1, 2].

Half of all strokes occur at working age and only about 20–25% of surviving patients can return to their previous work [3, 4]. The problem of reducing the cardiovascular morbidity of the working-age population in the Russian Federation, which accounts for about 60% of the population, is one of the most important state tasks, and the urgency of the problem is also due to the increase in the average age of workers due to the general aging of the population and age retirement [5].

According to the results of studies conducted abroad, it is known that there is a significant decrease in mortality from cardiovascular diseases in a number of developed countries, which is a consequence of preventive measures aimed at correcting risk factors [6–8]. The most common adverse factors in industry include vibration and noise. Vibrating sources are considered to be sources (objects), when working with them, vibrations occur that make up at least 20% of the maximum permissible level, which corresponds to 108 dB of vibration velocity or 112 dB of vibration acceleration [9]. The negative effect of general vibration on a person is aggravated by its combined effect with other harmful production factors: static and dynamic loads, forced working posture, unfavorable microclimate.

It is known that the effect of general vibration leads to the development of endothelial dysfunction and pathology of the microvasculature, a change in the parameters of hemostasis, and acceleration of the processes of atherogenesis and thrombosis [10, 11]. In persons of vibro-hazardous professions, the largest share is occupied by the pathology of the cardiovascular system: arterial hypertension (AH), coronary heart disease, metabolic syndrome. In the study of the phenotypic features of hypertension on patient models under

мы: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром. В ходе исследования фенотипических особенностей АГ на модели пациентов в условиях преимущественного воздействия производственной вибрации установлено, что фенотип АГ у данных лиц характеризуется большей частотой сопутствующих клинических состояний: транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, атеросклеротического поражения дистальных и проксимальных сосудов [12].

В этой связи особую значимость приобретает прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсульта, у лиц трудоспособного возраста с учетом влияния профессионально-производственных факторов. Выявлены клеточно-эндотелиальные показатели (сосудистый эндотелиальный фактор роста В, трансформирующий фактор роста β , фибронектин, тромбомодулин, тромбоспондин, альфа-2-макроглобулин, фибринопептид А), которые повышаются в сыворотке крови больных вибрационной болезнью с артериальной гипертензией [13].

В литературе описаны защищенные патентами способы прогнозирования развития и течения инсульта (база патентных документов ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности»): способ прогнозирования относительного риска развития инфаркта миокарда или инсульта у лиц с артериальной гипертензией (патент 17881) [14]; способ прогнозирования риска развития острого ишемического инсульта у пациентов не старше 50 лет с впервые выявленной артериальной гипертензией (патент РФ № 2648532) [15]; способ выявления ранних признаков поражения нервной системы при воздействии локальной и общей вибрации (патент РФ № 2626718) [16]. В то же время крайне мало исследований, которые определяют способы прогнозирования инсульта у работников с высоким профессиональным риском, в том числе у лиц, работающих в условиях воздействия общей вибрации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка способа прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 134 мужчины в возрасте от 30 до 65 лет, работавшие 5 и более лет по профессиям: водитель грузовой машины (БелАЗ-75, уровень общей вибрации 80–116 дБ),

the predominant effect of industrial vibration, it was found that the phenotype of AH in these individuals is characterized by a greater frequency of associated clinical conditions: transient ischemic attacks, ischemic stroke, atherosclerotic lesions of the distal and proximal vessels [12].

In this regard, predicting the development of cardiovascular diseases, including stroke, in people of working age, taking into account the influence of occupational factors, is of particular importance. Cell-endothelial parameters (vascular endothelial growth factor B, transforming growth factor β 1, fibronectin, thrombomodulin, thrombospondin, alpha-2-macroglobulin, fibrinopeptide A) were revealed, which tend to increase in the blood serum of patients with vibrational disease with arterial hypertension [13].

The literature describes patent-protected methods for predicting the development and course of stroke (patent database of the Federal Institute of Industrial Property): a method for predicting the relative risk of developing myocardial infarction or stroke in people with arterial hypertension (patent 17881) [14]; a method for predicting the risk of developing acute ischemic stroke in patients not older than 50 years with newly diagnosed arterial hypertension (the Russian Federation patent No. 2648532) [15]; a method for detecting early signs of damage to the nervous system when exposed to local and general vibration (RF patent No. 2626718) [16]. At the same time, there are very few studies that determine methods for predicting a stroke in workers with high professional risk, including people working under conditions of exposure to general vibration.

AIM OF THE RESEARCH

Elaboration of a method for predicting the development of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration.

MATERIALS AND METHODS

The study included 134 men aged 30 to 65 years who worked 5 or more years by occupation: truck driver (BelAZ-75, total vibration level — 80–116 dB), bus driver (general vibration level — 75–101 dB). All examined were divided into two groups. The first group consisted of 70 men hospitalized to the Neurological Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1 with a diagnosis of stroke. The diagnosis was made in accordance with the International Classification of Diseases X revision. Verification of the diagnosis of a stroke was carried out on the ba-

водитель автобуса (уровень общей вибрации 75–101 дБ). Все обследованные были разделены на две группы. Первую группу составили 70 мужчин, госпитализированных в неврологическое отделение ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска (ГКБ № 1) с диагнозом «Инсульт». Диагноз был поставлен в соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра. Верификация диагноза инсульта проводилась на основании данных комплексного клинико-функционального и инструментального обследования (мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга). Средний возраст больных первой группы — 53.5 г. ($m = \pm 0.8$, $\sigma = \pm 6.5$). Средний стаж работы в условиях воздействия общей вибрации на момент развития инсульта — 27.5 г. ($m = \pm 0.8$, $\sigma = \pm 6.7$).

Вторую группу обследованных составили 64 мужчины с диагнозом «Хроническая церебральная ишемия», работавшие в условиях воздействия общей вибрации и проходившие профилактическое лечение в клинике профзаболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора (НИИ гигиены). Средний возраст больных второй группы — 55.4 г. ($m = \pm 0.6$, $\sigma = \pm 5.1$). Средний стаж работы — 29.5 г. ($m = \pm 0.6$, $\sigma = \pm 4.8$). Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и стажу.

У больных первой и второй групп изучались следующие показатели: наличие артериальной гипертензии, ее степень; прием гипотензивных препаратов; наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий; уровень общего холестерина; наличие дислипидемии, сахарного диабета; курение; злоупотребление алкоголем.

В группу больных АГ, согласно рекомендациям ВОЗ и ESH/ESC 2018, были отнесены пациенты, у которых при трехкратном измерении АД регистрировалось САД (систолическое АД) 140 мм рт. ст. и более, ДАД (диастолическое АД) — 90 мм рт. ст. и более, а также больные с АГ в анамнезе, принимавшие на момент развития инсульта антигипертензивные препараты [17, 18].

Наличие инфаркта миокарда в анамнезе подтверждалось соответствующими медицинскими документами (амбулаторные карты, выписные эпикризы).

Исследование глюкозы производили на момент госпитализации глюкозооксидазным методом на аппарате One Touch (США). При необходимости исследовали гликемический профиль. Ди-

сис of complex clinical functional and instrumental examinations (multispiral computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain). The average age of the patients of the first group is 53.5 years ($m = \pm 0.8$, $\sigma = \pm 6.5$). The average work experience under the influence of general vibration at the time of the development of a stroke was 27.5 years ($m = \pm 0.8$, $\sigma = \pm 6.7$).

The second group of examined patients consisted of 64 men with a diagnosis of chronic cerebral ischemia, who worked under conditions of general vibration and underwent prophylactic treatment at the Occupational Diseases Clinic (the Novosibirsk Research Institute of Hygiene). The average age of patients of the second group was 55.4 years ($m = \pm 0.6$, $\sigma = \pm 5.1$). The average work experience — 29.5 years ($m = \pm 0.6$, $\sigma = \pm 4.8$). Thus, the studied groups were comparable in age and length of work experience.

The following indicators were studied in patients of the first and second groups: the presence of arterial hypertension, its degree; use of antihypertensive drugs; the presence of a history of coronary heart disease, atrial fibrillation; total cholesterol level; the presence of dyslipidemia, diabetes mellitus; smoking; alcohol abuse.

The group of patients with AH, according to the recommendations of WHO and ESH/ESC 2018, included patients in whom, with a triple measurement of blood pressure, SBP (systolic blood pressure) of 140 mm Hg and more was recorded, DBP (diastolic blood pressure) — 90 mm Hg and more, as well as patients with a history of AH who were taking antihypertensive drugs at the time of the development of a stroke [17, 18].

The presence of myocardial infarction in the anamnesis was confirmed by the relevant medical documents (outpatient cards, discharge epicrisis).

Glucose study was performed at the time of hospitalization by glucose oxidase method on the One Touch device (the USA). If necessary, the glycemic profile was studied. The diagnosis of diabetes mellitus (type, severity, stage of compensation), the presence of angiopathies was established in the presence of appropriate clinical and paraclinical data with the participation of an endocrinologist.

The study of total cholesterol (TCh) level, triglycerides was carried out in hospitalized patients in the morning on an empty stomach with enzymatic methods on an AU 480 autoanalyzer from “Beckman Coulter” (Japan); low density lipoproteins were determined by the Burnstein method, high density

агноз «Сахарный диабет» (тип, степень тяжести, стадия компенсации), наличие ангиопатий устанавливали при наличии соответствующих клинических и параклинических данных с участием врача-эндокринолога.

Исследование уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов проводилось у госпитализированных больных утром натощак ферментативными методами на автоанализаторе AU 480 фирмы Beckman Coulter (Япония); липопротеиды низкой плотности определяли методом Бурнштейна, липопротеиды высокой плотности — расчетным и прямым методами. Гиперхолестеринемию диагностировали при уровне общего холестерина (ОХС) более 6.5 ммоль/л, гиперлипопротеинемия — при уровне липопротеидов низкой плотности более 50 усл. ед.

Наличие фактора курения признавалось у лиц, выкуривавших по крайней мере одну сигарету (папиросу) в день в течение трех последних месяцев до развития инсульта у пациентов первой группы и до момента обследования у пациентов второй группы [19].

Злоупотребление алкоголем устанавливалось в случае систематического его приема (не реже одного раза в 7 дней) в объеме не менее 200 г в переводе на этиловый спирт в неделю, несмотря на рецидивирующие отрицательные последствия, а также при наличии сведений из медицинской документации (наблюдение у нарколога, диагноз алкогольной эпилепсии, хронического алкоголизма) [20]. DSM-IV (стандарт диагностики в психиатрии и физиологии) определяет злоупотребление алкоголем как повторяющееся употребление, несмотря на рецидивирующие отрицательные последствия [21].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания № 65 от 27.05.2014).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Для проверки на нормальность распределения признаков использовался критерий Колмогорова — Смирнова; для анализа качественных признаков — критерий Фишера; для определения достоверности различий независимых выборок при нормальном распределении — *t*-критерий Стьюдента для независимых наблюдений. Данные представляли в виде среднего арифметического (*M*), его ошибки (*m*), среднего квадратического отклонения (*σ*). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0.05.

lipoproteins were determined by calculation and direct methods. Hypercholesterolemia was diagnosed with a level of total cholesterol of more than 6.5 mmol/l, hyperlipoproteinemia — with a level of low density lipoproteins more than 50 c.u.

The presence of the smoking factor was recognized in individuals who smoked at least one cigarette per day for the last three months before the development of a stroke in patients of the first group and before the examination in patients of the second group [19].

Alcohol abuse was established in case of its systematic intake (at least once every 7 days) in the amount of not less than 200 g in terms of ethyl alcohol per week, despite recurring negative consequences, as well as if there is information from medical documentation (observation by a narcologist, diagnosis of alcoholic epilepsy, chronic alcoholism) [20]. DSM-IV (the standard for diagnosis in psychiatry and physiology) defines alcohol abuse as a recurring use, despite recurring adverse effects [21].

The study was approved by the local ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 65 from 27.05.2014).

Statistical analysis was performed using the SPSS 11.5 software package. To check the normality of the distribution of signs, the Kolmogorov — Smirnov criterion was used; for the analysis of qualitative characteristics — Fisher's criterion; to determine the significance of differences in independent samples with a normal distribution — Student's *t*-test for independent observations. The data were presented as arithmetic mean (*M*), its error (*m*), standard deviation (*σ*). The critical level of significance in testing statistical hypotheses in the study was assumed to be 0.05.

The development of a mathematical model for predicting the development of stroke in men, whose profession is associated with the effects of general vibration, consisted of a number of stages. To determine the significance of differences in the characteristics, analysis of contingency tables was used (Pearson's χ^2 criterion, as well as a two-sided exact Fisher test if the expected value in at least one cell of the contingency table was less than 5). Binary logistic regression was used to build a predictive model consisting of risk factors that make an independent significant contribution to the development of stroke in patients working under conditions of exposure to general vibration. The relative risk (RR) of stroke and its 95% confidence interval (CI) were calculated.

Разработка математической модели прогнозирования развития инсульта у мужчин, чья профессия связана с воздействием общей вибрации, состояла из ряда этапов. Для определения достоверности различий признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Применяли бинарную логистическую регрессию для построения прогностической модели, состоящей из факторов риска, вносящих независимый значимый вклад в развитие инсульта у больных, работающих в условиях воздействия общей вибрации. Вычисляли относительный риск (ОР) развития инсульта и его 95% доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При построении модели логистической регрессии был использован метод последовательного включения переменных (Forward Stepwise). С его помощью были отобраны показатели, которые вносят наибольший вклад в развитие инсульта у мужчин исследуемой производственной группы (табл. 1). Ими оказались возраст больного (β -коэффициент = 0.25, $p = 0.001$), стаж работы в условиях влияния общей вибрации

RESULTS AND DISCUSSION

When constructing a model of logistic regression, the Forward Stepwise method of variable inclusion was used. With its help we selected the indicators that make the greatest contribution to the development of stroke in men of the studied occupational group (Table 1). They turned out to be the patient's age (β -coefficient = 0.25, $p = 0.001$), length of service under the influence of general vibration ($\beta = -0.34$, $p = 0.001$), total cholesterol level ($\beta = 1.2$, $p = 0.001$), taking antihypertensive drugs ($\beta = -1.5$, $p = 0.018$), the smoking factor in a history ($\beta = 1.3$, $p = 0.024$).

Based on the analysis, the following logistic regression formula was developed that determines the likelihood of a stroke:

$$p(X) = \frac{1}{1 + b^{-z(X)}},$$

where $z(X) = 0.25 \cdot X_1 - 0.34 \cdot X_2 + 1.2 \cdot X_3 - 1.5 \cdot X_4 + 1.3 \cdot X_5 - 9.5$ (constant), where X_1 — age of the patient (full years); X_2 — length of service under conditions of exposure to general vibration (full years); X_3 — the level of total cholesterol in blood serum (mmol/l); X_4 — taking antihypertensive drugs (with regular intake of antihypertensive drugs X_4 takes on value 1, in the absence of regular intake — 0); X_5 —

Таблица 1. Общая регрессионная модель оценки риска развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации

Table 1. General regression model for assessing the risk of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration

Фактор риска Risk factor	Коэффициент β β -coefficient	χ^2 Вальда Wald chisquare	p	Относительный риск Relative risk	95% доверительный интервал 95% confidence interval
Возраст (полных лет) Age (full years)	0.25	6.3	0.001	1.3	1.1–1.5
Стаж работы в условиях воздействия общей вибрации (полных лет) Length of service under conditions of exposure to general vibration (full years)	–0.34	10.5	0.001	0.7	0.6–0.8
Уровень общего холесте- рина (ммоль/л) Total cholesterol level (mmol/l)	1.2	19.1	0.001	3.3	1.9–5.5
Прием гипотензивных препаратов Taking antihypertensive drugs	–1.5	5.6	0.018	0.3	0.08–0.8
Наличие фактора курения The presence of smoking factor	1.3	5.1	0.024	3.7	1.2–11.8

($\beta = -0.34, p = 0.001$), уровень общего холестерина ($\beta = 1.2, p = 0.001$), прием гипотензивных препаратов ($\beta = -1.5, p = 0.018$), наличие в анамнезе фактора курения ($\beta = 1.3, p = 0.024$).

На основании проведенного анализа была разработана следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность развития инсульта:

$$p(X) = \frac{1}{1 + b^{-z(X)}},$$

где $z(X) = 0.25 \cdot X_1 - 0.34 \cdot X_2 + 1.2 \cdot X_3 - 1.5 \cdot X_4 + 1.3 \cdot X_5 - 9.5$ (константа), где X_1 — возраст больного (полных лет); X_2 — стаж работы в условиях воздействия общей вибрации (полных лет); X_3 — уровень общего холестерина в сыворотке крови (ммоль/л); X_4 — прием гипотензивных препаратов (при регулярном приеме гипотензивных препаратов X_4 принимает значение 1, при отсутствии регулярного приема — 0); X_5 — наличие или отсутствие в анамнезе пациента фактора курения (при наличии фактора курения X_5 принимает значение 1, при отсутствии фактора — 0).

Предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у больного определяют значение указанных 5 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу. Вычисление значения $p(X)$ можно произвести в программе для работы с электронными таблицами Microsoft Excel. Значение $p(X)$, равное или превышающее 0.6, свидетельствует о высоком риске развития инсульта. Чувствительность предлагаемого способа составила 81.4 %, специфичность — 76.6 %.

Ниже приводим примеры прогноза развития инсульта с использованием предложенной модели.

Пример 1. Больной Д., 44 года. Работал водителем грузовой машины в течение 18 лет. Поступил в неврологическое отделение ГКБ № 1 с диагнозом «Геморрагический инсульт». В анамнезе повышение АД в течение 3 лет до 230/120 мм рт. ст. АД на момент развития инсульта —

the presence or absence in the patient's history of the smoking factor (in the presence of the smoking factor X_5 takes the value 1, in the absence of the factor — 0).

The proposed forecasting model is quite simply implemented in practice: the patient determines the value of these 5 parameters and then these values are substituted into the corresponding formula. The calculation of $p(X)$ can be done in the program for working with Microsoft Excel spreadsheets. $p(X)$ value equal to or greater than 0.6 indicates a high risk of stroke. The sensitivity of the proposed method was 81.4%, specificity — 76.6%.

Below we give examples of the prognosis of the development of stroke using the proposed model.

Example 1. Patient D., 44 years old. He worked as a truck driver for 18 years. He was admitted to the Neurological Department of City Clinical Hospital No. 1 with a diagnosis of hemorrhagic stroke. In the history there is an increase in BP for 3 years to 230/120 mm Hg. BP at the time of stroke — 170/100 mm Hg. The patient did not regularly take antihypertensive drugs. He was examined by a cardiologist, diagnosed with hypertensive disease — degree 3, AH — degree 3, risk 4. There was no smoking factor in the patient's history. The level of total cholesterol — 7.5 mmol/l (Table 2).

For this patient, the $p(X)$ value was 0.987. It exceeds 0.6, which indicates a high risk of stroke in this patient. This example confirms the effectiveness of the proposed method and predicts the real situation — the development of a stroke in a patient.

Example 2. Patient N., 59 years old. Length of service as a bus driver for 37 years. He was treated at the Occupational Diseases Clinic of the Research Institute of Hygiene. Was examined by a neurologist. On the basis of complaints, medical history, neurological examination, the diagnosis was made — “Chronic cerebral ischemia”. At the time of inspection of BP — 140/80 mm Hg. There was increased BP to 180/100 mm Hg for 4 years. The patient monitors BP and regularly takes antihypertensive drugs.

Таблица 2. Значения параметров X_{1-5} , z и $p(X)$ у больного с диагнозом «Геморрагический инсульт»
Table 2. Values of X_{1-5} , z and $p(X)$ parameters in a patient with hemorrhagic stroke

Параметр / Parameter	Значение / Value
Возраст (лет) — X_1 / Age (years) — X_1	44
Стаж (лет) — X_2 / Length of service (years) — X_2	18
ОХС (ммоль/л) — X_3 / TCh (mmol/l) — X_3	7.5
Прием гипотензивных препаратов — X_4 / Taking antihypertensive drugs — X_4	0
Фактор курения — X_5 / Smoking factor — X_5	0
z	4.38
$p(X)$	0.987

Таблица 3. Значения параметров X_{1-5} , z и $p(X)$ у больного с диагнозом «Хроническая церебральная ишемия»
Table 3. Values of X_{1-5} , z и $p(X)$ parameters in a patient with chronic cerebral ischemia

Параметр / Parameter	Значение / Value
Возраст (лет) — X_1 / Age (years) — X_1	59
Стаж (лет) — X_2 / Length of service (years) — X_2	37
ОХС (ммоль/л) — X_3 / TCh (mmol/l) — X_3	4.6
Прием гипотензивных препаратов — X_4 / Taking antihypertensive drugs — X_4	1
Фактор курения — X_5 / Smoking factor — X_5	0
z	-3.31
$p(X)$	0.035

170/100 мм рт. ст. Гипотензивные препараты больной регулярно не принимал. Был осмотрен кардиологом, поставлен диагноз: гипертоническая болезнь — степень 3, АГ — степень 3, риск 4. В анамнезе больного отсутствовал фактор курения. Уровень общего холестерина — 7.5 ммоль/л (табл. 2).

Для данного пациента значение $p(X)$ составило 0.987. Оно превышает 0.6, что свидетельствует о высоком риске развития инсульта у данного больного. Этот пример подтверждает эффективность предлагаемого способа и прогнозирует реальную ситуацию — развитие инсульта у больного.

Пример 2. Больной Н., 59 лет. Стаж работы водителем автобуса — 37 лет. Находился на лечении в клинике профзаболеваний НИИ гигиены. Был осмотрен неврологом. На основании жалоб, данных анамнеза, неврологического осмотра был поставлен диагноз — «Хроническая церебральная ишемия». На момент осмотра АД — 140/80 мм рт. ст. Повышение АД до 180/100 мм рт. ст. в течение 4 лет. Больной проводит контроль АД и регулярно принимает гипотензивные препараты. Был осмотрен кардиологом, диагноз: гипертоническая болезнь — степень 3, АГ — степень 3, риск 3. В анамнезе отсутствует фактор курения. Уровень общего холестерина — 4.6 ммоль/л (табл. 3).

Значение $p(X)$ — 0.035, что меньше 0.6 и свидетельствует о невысоком риске развития инсульта у больного. Результат совпадает с реальной ситуацией — отсутствием инсульта у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лиц, работающих в условиях воздействия общей вибрации, установлены прогностически значимые факторы риска развития инсульта: возраст больного, стаж работы на момент развития инсульта, уровень общего холестерина, прием гипотензивных препаратов, наличие в анамнезе фактора курения. Предложенный способ прогнозирования развития инсульта у муж-

pertensive drugs. Was examined by a cardiologist, the diagnosis of hypertensive disease — degree 3, АГ — degree 3, risk 3. There is no history of smoking factor. The level of total cholesterol is 4.6 mmol/l (Table 3).

The $p(X)$ value is 0.035, which is less than 0.6, and indicates a low risk of stroke in the patient. The result coincides with the real situation — the absence of a stroke in the patient.

CONCLUSION

For people working in conditions of exposure to general vibration, prognostically significant risk factors for stroke are established: patient age, length of service at the time of stroke, level of total cholesterol, taking of antihypertensive drugs, history of smoking. The proposed method for predicting the development of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration (bus drivers, BelAZ-75 heavy truck drivers) can be recommended for practical use as part of preventive and periodic medical examinations.

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

An application No. 2019116922 has been submitted to Rospatent. Priority date is 31.05.2019.

чин, работающих в условиях воздействия общей вибрации (водители автобусов, водители большегрузных машин БелАЗ-75), может быть рекомендован к практическому использованию в рамках профилактических и периодических медицинских осмотров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана заявка в Роспатент № 2019116922. Дата приоритета 31.05.2019.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanossian N., Obviagele B. Prevention and management of stroke in very elderly patients // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8 (11). P. 1031–1041.
2. Лочихина О.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсульта в РФ: по данным территориально-популяционного регистра: Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 51 с. URL: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01008700078>. Дата обращения: 21.10.2019.
3. Trift A.G., Thayabaranathan T., Howard G. et al. Global stroke statistic // *Int. J. Stroke.* 2017. Vol. 12 (1). P. 13–32. doi: 10.1177/1747493016676285.
4. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study // *Stroke.* 2013. Vol. 44 (2). P. 340–349.
5. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб./ Росстат. М., 2017. 263 с.
6. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V. et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 241 (2). P. 507–532. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
7. Albus C. Psychosocial risk factors: Time for action in the lifelong prevention of coronary heart disease // *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2017. Vol. 24 (13). P. 1369–1370. doi: 10.1177/204748731715770.
8. LaMontagne A.D., Martin A., Page K.M. et al. Workplace mental health: developing an integrated intervention approach // *BMC Psychiatry.* 2014. Vol. 14 (1). P. 131. doi: 10.1186/1471-244X-14-131.
9. Российская энциклопедия по медицине труда / под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Медицина, 2005. 656 с.
10. Boulanger C.M., Vanhoutte P.M. The endothelium: a modulator of cardiovascular health and disease // *Endothelium.* 2009. Vol. 3 (4). P. 187–203.
11. Deanfield J., Donald A., Ferri S. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertension.* 2005. Vol. 23 (1). P. 7–17.
12. Ермакова М.А., Афтас Л.И., Шпагина Л.А. Особенности течения артериальной гипертензии у лиц различных профессий в зависимости от индивидуальных психологических характеристик // *Бюл. СО РАМН.* 2014. Т. 34 (4). С. 30–35.
13. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Кузнецова Г.В. Эндотелиально-гемостазиологические предикторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // *Сиб. мед. вестник.* 2017. № 1. С. 5–8.
14. Подпалов В.П., Манак Н.А., Прокошина Н.Р., Счайливленко А.И. Способ прогнозирования относительного риска развития инфаркта миокарда или инсульта у лица с артериальной гипертензией: патент 17881. Республика Беларусь: МПК: А61В 5/0402, А61В 5/024, G01N 33/50; № а20110022.

REFERENCES

1. Sanossian N., Obviagele B. (2009). Prevention and management of stroke in very elderly patients. *Lancet Neurol.*, 8 (11), 1031–1041.
2. Lochikhina O.A. (2018). *Clinical and epidemiological characteristics of stroke in the Russian Federation: according to the territorial and population register*. Abstract of Dr. Sci. (Med.) thesis. Moscow, 51 p. Retrieved Oct 21, 2019 from URL: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01008700078>. In Russ.
3. Trift A.G., Thayabaranathan T., Howard G. et al. (2017). Global stroke statistic. *Int. J. Stroke*, 12 (1), 13–32. doi: 10.1177/1747493016676285.
4. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. et al. (2013). Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*, 44 (2), 340–349.
5. *Demographic Yearbook of Russia 2017: Statistical compendium* (2017). Moscow, 263 p. In Russ.
6. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V. et al. (2015). The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 241 (2), 507–532. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
7. Albus C. (2017). Psychosocial risk factors: Time for action in the lifelong prevention of coronary heart disease. *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 24 (13), 1369–1370. doi: 10.1177/204748731715770.
8. LaMontagne A.D., Martin A., Page K.M. et al. (2014). Workplace mental health: developing an integrated intervention approach. *BMC Psychiatry*, 14 (1), 131. doi: 10.1186/1471-244X-14-131.
9. Izmerov N.F. (ed.) (2005). *Russian Encyclopedia of Occupational Medicine* (2005). Moscow, 656 p. In Russ.
10. Boulanger C.M., Vanhoutte P.M. (2009). The endothelium: a modulator of cardiovascular health and disease. *Endothelium*, 3 (4), 187–203.
11. Deanfield J., Donald A., Ferri S. (2005). Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertension*, 23 (1), 7–17.
12. Ermakova M.A., Aftanas L.I., Shpagina L.A. (2014). Peculiarities of the arterial hypertension dynamics depending on occupation and personality. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 34 (4), 30–35.
13. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Kuznetsova G.V. (2017). Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 3–6.
14. Podpalov V.P., Manak N.A., Prokoshina N.R., Schaylivenko A.I. A method for predicting the relative risk of myocardial infarction or stroke in a person with arterial hypertension: patent 17881. The Republic of Belarus: A61B 5/0402, A61B 5/024, G01N 33/50; No. a20110022. In Russ.

15. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Брега А.В., Глазунова Г.М. Способ прогнозирования риска развития острого ишемического инсульта у пациентов не старше 50 лет с впервые выявленной артериальной гипертензией: патент 2648532, Рос. Федерация; МПК А61В 5/02; № 2017113347.
16. Катаманова Е.В., Нурбаева Д.Ж. Способ выявления ранних признаков поражения нервной системы при воздействии локальной и общей вибрации: патент 2626718, Рос. Федерация; МПК А61В 5/0484; № 2016123627.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.
18. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. (от имени экспертов). Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16 (1). С. 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
19. Олейников С.П., Глазунов И.С., Чазова Л.В. Курение среди мужчин и женщин различных возрастных групп // *Терапевт. арх.* 1981. № 2. С. 5–28.
20. Агibalова Т.В., Тучина О.Д., Шустов Д.И., Мухин А.А., Гуревич Г.Л. Стратегия снижения потребления алкоголя как новая возможность в терапии алкогольной зависимости // Социальная и клин. психиатрия. 2015. Т. 25 (3). С. 61–68.
21. VandenBos G.R. *APA Dictionary of Psychology*. 1st ed. Washington: American Psychological Association, 2007.
15. Nikolayev V.I., Denisenko N.P., Brega A.V., Glazunova G.M. A method for predicting the risk of acute ischemic stroke in patients not older than 50 years with newly diagnosed hypertension: patent 2648532. The Russian Federation; A61B 5/02; No. 2017113347. In Russ.
16. Katamanova E. V., Nurbayeva D.J. Method for detecting early signs of damage to the nervous system under the influence of local and general vibration: patent 2626718: The Russian Federation; A61B 5/0484; No. 2016123627. In Russ.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 31 (7), 1281–1357.
18. Chazova I.E., Zhernakova Yu. V. (on behalf of experts) (2019). Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension*, 16 (1), 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russ.
19. Oleynikov S.P., Glazunov I.S., Chazova L.V. (1981). Smoking among men and women of different age groups. *Therapeutic archive*, 2, 5–28. In Russ.
20. Agibalova T.V., Tuchina O.D., Shustov D.I., Mukhin A.A., Gurevich G.L. (2015). Alcohol use reduction strategy as alternative treatment for alcohol dependence. *Social and Clinical Psychiatry*, 25 (3), 61–68.
21. VandenBos G.R. (2007). *APA Dictionary of Psychology*. 1st ed. Washington: American Psychological Association.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яшникова Мария Викторовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Потеряева Елена Леонидовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела медицины труда и промышленной экологии ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора России.

Доронин Борис Матвеевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Чеканов Михаил Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО

ABOUT THE AUTHORS

Yashnikova Maria Viktorovna — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Neurology Department, Novosibirsk State Medical University.

Poteryaeva Elena Leonidovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Head of the Occupational Medicine and Industrial Ecology Department, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Doronin Boris Matveyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Neurology Department, Novosibirsk State Medical University.

Maksimov Vladimir Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Genetics and Biology Department, Novosibirsk State Medical University; Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Chekanov Mikhail Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the General Surgery Department, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk).

Blagitko Evgeniy Mikhaylovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Hospital and Pediatric Surgery Department, Novosibirsk State Medical University.

Peshkova Inessa Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Anesthesiology and Intensive Care Department n.a. Prof. I.P. Vereshchagin, Novosibirsk State Medical University.

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Благитко Евгений Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной и детской хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Пешкова Инесса Викторовна — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. проф. И.П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Смагин Александр Анатольевич — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной лимфологии и лимфодетоксикации НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Образец цитирования: Яшникова М.В., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Чеканов М.Н., Благитко Е.М., Пешкова И.В., Смагин А.А. Способ прогнозирования риска развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 98–108.

Smagin Aleksandr Anatolyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Operative Lymphology and Lymphodetoxication, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Citation example: Yashnikova M.V., Poteryaeva E.L., Doronin B.M., Maksimov V.N., Chekanov M.N., Blagitko Ye.M., Peshkova I.V., Smagin A.A. (2019). A method for predicting the risk of stroke in men working under conditions of exposure to general vibration. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 98–108.

Возможные факторы риска и предикторы развития пневмонии при коклюшной инфекции

Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Possible risk factors and predictors of pneumonia development in pertussis infection

Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpovich G.S.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Проведено открытое, одноцентровое, ретроспективное исследование 418 историй болезни детей, наблюдавшихся по поводу коклюшной инфекции в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск). Цель исследования — изучение особенностей осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции и выявление вероятных факторов риска, а также клинико-лабораторных предикторов, способов профилактики осложненного пневмонией коклюша.

Анализ полученных результатов показал, что отсутствие вакцинации, отягощенный коморбидный фон и наличие искусственного вскармливания являются вероятными факторами риска осложненного коклюша, сочетание которых приводит к высокой частоте развития пневмонии при коклюше. Значительное увеличение частоты кашля, нарастание лейкоцитоза, нейтрофилии на фоне течения коклюша следует считать предикторами развития пневмонии при коклюшной инфекции. Вакцинация — адекватный метод профилактики осложненной пневмонией коклюшной инфекции.

Ключевые слова: коклюш, осложненный коклюш, пневмония при коклюшной инфекции, лабораторные данные, вакцинация.

ABSTRACT

The open single center retrospective study of 418 case histories of children who were observed with pertussis infection in Novosibirsk Children's City Clinical Hospital No. 3 was conducted. The objective of the research was to study characteristics of the course of pertussis infection complicated by pneumonia and to identify probable risk factors, as well as clinical laboratory predictors, ways of prevention of the pertussis complicated by pneumonia.

The analysis of the received results showed that absence of vaccination, the burdened comorbid background and the artificial feeding being the probable risk factors of the complicated pertussis, moreover, the combination of the above mentioned factors results in the high frequency of development of pertussis-associated pneumonia. The significant increase in frequency of cough, the rise in leukocytosis, neutrocytosis in the course of pertussis should be considered as predictors of the developing pneumonia. Vaccination is an adequate method of prevention of the pertussis infection complicated by pneumonia.

Keywords: pertussis, complicated pertussis, pneumonia in pertussis infection, laboratory data, vaccination.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика и лечение инфекционных заболеваний и их осложнений, а также оценка эпидемиологической ситуации и эффективная профилактика инфекций по-прежнему актуальны [1–3]. Коклюш является са-

INTRODUCTION

Timely diagnostics and treatment of infectious diseases and their complications and also assessment of an epidemiological situation and effective prevention of infections are still relevant [1–3]. Pertussis is the most widespread of the managed in-

Поступила 02.10.2018
Принята 10.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Карпович Глеб Сергеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Received 02.10.2018
Accepted 10.09.2019

*Corresponding author
Karpovich Gleb Sergeyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

мой распространенной из управляемых инфекций, сохраняющей свою высокую значимость в детской инфекционной патологии. До введения плановой вакцинации против коклюша эта инфекция занимала одно из первых мест среди детской заболеваемости и смертности, особенно у детей раннего возраста [4]. После введения плановой вакцинации против коклюша заболеваемость повсеместно уменьшилась в 25 раз, летальность — в тысячу раз [5]. Однако в дальнейшем это снижение сменилось нестабильным уровнем заболеваемости с периодами подъема и снижения эпидпроцесса [6]. На сегодняшний день на территории Российской Федерации наблюдается увеличение заболеваемости коклюшем: показатель на 2016 г. составил 5.63 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 31.87 на 100 тыс. населения), что значительно выше по сравнению с уровнем заболеваемости в 2015 г. — 4.42 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 25.66 на 100 тыс. населения). В Новосибирской области ситуация носит схожий характер с общероссийской — отмечается устойчивый рост заболеваемости коклюшной инфекцией: 2015 г. — 2.95 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 18.9 на 100 тыс. населения), 2016 г. — 4.16 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 25.87 на 100 тыс. населения) [7].

Довольно часто коклюш протекает с развитием осложнений, в том числе и тяжелых бронхолегочных патологий [8]. Пневмонии являются самым частым осложнением при коклюше, составляющим по некоторым данным до 67 % от всего осложненного течения коклюшной инфекции [9]. Развитие осложнений характерно преимущественно для детей первого года жизни и связано в первую очередь с недостаточно эффективным иммунным ответом [10]. Решающую роль в развитии недостаточности иммунной системы при коклюше ряд авторов отводит дисбалансу между противо- и провоспалительными цитокинами в пользу увеличения содержания последних, что является predisposing фактором для развития вторичных бактериальных осложнений, в том числе и пневмоний [11, 12]. Пневмония является важнейшей отдельно взятой инфекционной причиной смертности детей во всем мире: в 2015 г. от пневмонии умерло 920 136 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 16 % всех общемировых случаев смерти детей в возрасте до 5 лет [13]. В Российской Федерации болезни органов дыхания, в том числе пневмонии, у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития; кроме

infections keeping the high importance among children's infectious pathology. Before introduction of planned immunization against pertussis this infection was on the top of the list among the children's morbidity and mortality, especially in children of early age [4]. After introduction of planned immunization against pertussis the incidence everywhere decreased by 25 times, lethality — in one thousand times [5]. However, further this decrease was replaced by unstable incidence with the periods of rise and decrease in epidemic process [6]. Nowadays an increase in incidence of pertussis is observed on the territory of the Russian Federation: the indicator for 2016 was 5.63 per 100 thousand population (children under 14 years old — 31.87 per 100 000 population) that is much higher in comparison with incidence in 2015 — 4.42 on 100 000 population (children under 14 years old — 25.66 per 100 000 population). In the Novosibirsk Region the situation is similar to the all-Russian one: the steady growth of incidence of pertussis infection is registered: 2015 — 2.95 per 100 000 population (children under 14 years old — 18.9 per 100 000 population), 2016 — 4.16 per 100 000 population (children under 14 years old — 25.87 per 100 000 population) [7].

Quite often pertussis takes a complicated course including development of severe bronchopulmonary pathology [8]. Pneumonia is the most frequent complication of pertussis — according to some reports it is up to 67% of all complicated pertussis infection cases [9]. Development of complications is distinctive mainly in children of the first year of life and chiefly it is connected with insufficiently effective immune response [10]. According to some authors a crucial role in pertussis plays the development of the immune system insufficiency and an imbalance between anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in favor of increase of the latter. It is considered to be the contributing factor to the emergence of secondary bacterial complications including pneumonia [11, 12]. Pneumonia is the most important single infectious cause of the mortality in children around the world: 920 136 children under 5 years died of pneumonia in 2015 that makes 16% of all the fatal cases in children under 5 years in the world [13]. Diseases of respiratory organs, including pneumonia, in children at the age of 0–17 take the third place in the structure of fatal causes following the external reasons and malformations in the Russian Federation. Besides, in 24% of cases pneumonia acts as a competing cause of

того, пневмония в 24 % случаев выступает конкурирующей причиной смерти при других патологиях. Заболеваемость пневмониями в разных регионах России существенно варьирует: от 134.8 до 513.3 на 100 тыс. населения, в частности в Новосибирской области в 2015 г. этот показатель составил 356.2 [14].

Учитывая вышесказанное, полагаем, что исследование особенностей осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции является актуальным вопросом в педиатрии, решение которого позволит выявить факторы риска, возможные клиничко-лабораторные предикторы развития пневмонии на фоне коклюша, а также позволит разработать наиболее эффективную тактику профилактики и лечения подобных состояний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции, выявить вероятные факторы риска, клиничко-лабораторные предикторы, а также возможные подходы к профилактике пневмонии, развившейся на фоне коклюша.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен одноцентровой, ретроспективный анализ 418 историй болезни детей, наблюдавшихся по поводу коклюшной инфекции в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск) (далее — ДГКБ № 3) с 2011 по 2017 г. Истории болезни были разделены на две группы: основная группа — дети с осложненным пневмонией течением коклюшной инфекции; группа сравнения — дети с неосложненным течением коклюша. Характеристика групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени тяжести основного инфекционного процесса, срокам госпитализации

death in other pathologies. The incidence of pneumonia in different regions of Russia significantly varies: from 134.8 to 513.3 per 100 000 population, specifically in the Novosibirsk Region this value was 356.2 in 2015 [14].

Considering the aforesaid, we believe that the research of characteristics of the pertussis infection complicated by pneumonia is a topical issue in pediatrics, the solution of which will allow to reveal risk factors, possible clinical laboratory predictors of development of pneumonia associated with pertussis. Also it will allow to create the most effective tactics of prevention and treatment of similar states.

AIM OF THE RESEARCH

To study characteristics of the pertussis infection complicated by pneumonia, to reveal probable risk factors, clinical laboratory predictors and also possible approaches to prevention of the pneumonia associated with pertussis.

MATERIALS AND METHODS

The single center retrospective analysis of 418 case histories of children treated for pertussis infection in Novosibirsk Children's City Clinical Hospital No. 3 from 2011 to 2017 was carried out. Case histories were divided into two groups: the main group included children with pertussis infection complicated by pneumonia; the group of comparison included children with uncomplicated pertussis. Characteristic of groups is provided in Table 1. Groups were comparable in age, gender, severity of main infectious process, infectious hospital stay duration. Inclusion criteria: the verified diagnosis "Pertussis" according to modern clinical and laboratory criteria (positive for *Bordetella pertussis* culture from oropharynx and/or PCR of saliva testing for the presence of *Bordetella pertussis* DNA),

Таблица 1. Характеристика групп

Table 1. Characteristic of groups

Показатель / Indicator	Осложненное пневмонией течение коклюшной инфекции (основная группа) (n = 63) Complicated by pneumonia the course of a pertussis infection (main group) (n = 63)	Неосложненное течение коклюша (группа сравнения) (n = 126) Uncomplicated course of pertussis (group of comparison) (n = 126)
Срок госпитализации, день болезни Hospitalization duration, a day of a disease	10 ± 1.6	12 ± 1.4
Пол / Gender:		
мальчики, n (%) / boys, n (%)	25 (40)	54 (43)
девочки, n (%) / girls, n (%)	38 (60)	72 (57)

в инфекционный стационар. Критерии включения: верифицированный диагноз «Коклюш» согласно современным клинико-лабораторным критериям (положительный посев со слизистой ротоглотки на *Bordetella pertussis* и/или ПЦР слюны на ДНК *Bordetella pertussis*), верифицированный диагноз «Пневмония» согласно современным критериям ВОЗ (признаки очаговой симптоматики по результатам рентгенографического исследования), хронологически доказанное по данным медицинской документации развитие пневмонии на фоне коклюшной инфекции. Критерии исключения: наличие сопутствующей коклюшу острой респираторной вирусной инфекции или хронической патологии респираторной системы в анамнезе.

Анализировались абсолютное количество и возрастная структура заболевших, структура пневмоний согласно временному критерию ВОЗ, возможные факторы риска осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции, а также вероятные предикторы развития пневмонии на фоне коклюша. В исследуемых группах сравнивались: основные клинические проявления коклюша (кашель и репризы), динамика изменений показателей периферической крови до и после развития пневмонии и в сопоставимых для группы контроля исследовательских точках.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы STATISTICA 12.0. Критический уровень значимости $p = 0.05$. Описательная статистика — средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных — определение долей. Сравнение групп по количественным признакам — U -критерий Манна — Уитни, для качественных — критерий χ^2 .

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований, проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ основных эпидемиологических данных показал, что к 2017 г. процент осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции (рис. 1) составил 16.2, что значительно выше аналогичных показателей 2013–2016 гг.

Структура заболеваемости пневмониями на фоне коклюша была представлена в 62.9 % случаев внебольничными пневмониями, в 37.1 %

the verified diagnosis “Pneumonia” according to the modern WHO criteria (signs of focal symptomatology according to the results of x-ray examination), the development of pneumonia which is chronologically proved according to medical documentation on the pertussis infection background. Exclusion criteria: acute respiratory viral infection accompanying pertussis or chronic pathology of respiratory system in the anamnesis.

The absolute number and the age structure of patients, the structure of pneumonia according to the WHO temporary criterion, possible risk factors of the course of pertussis infection complicated by pneumonia and also probable predictors of the pertussis associated pneumonia were analyzed. The following points were compared in the studied groups: the main clinical manifestations of pertussis (cough and reprints), dynamics of changes in peripheral blood values before development of pneumonia and in research, comparable for group of control.

Statistical data processing was carried out with the STATISTICA 12.0 program. Critical level of the importance was $p = 0.05$. Descriptive statistics, a mean and standard error of mean (data are presented in the form of $M \pm m$) is used for quantitative variables, definition of shares is used for qualitative variables. Comparison of groups on quantitative characters is made with Mann — Whitney U -test, for qualitative one — with criterion χ^2 .

The research is performed according to ethical principles of scientific medical study, a research was approved by Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of the main epidemiological data showed that by 2017 the percentage of pertussis infection (Fig. 1) complicated with pneumonia made 16.2 that is much higher than in 2013–2017.

The structure of incidence of pneumonia against the background of pertussis was provided to 62.9% of cases by community-acquired pneumonia, to 37.1% of cases — hospital one. Age structure of children with the course of pertussis complicated by pneumonia is given in Table 2. The main incidence of pneumonia against the background of pertussis (73% of cases) is noted in children aged from 1 month till 2 years in this connection this age group was allocated for the analysis of probable risk factors of development of pneumonia against the background of a pertussis infection.

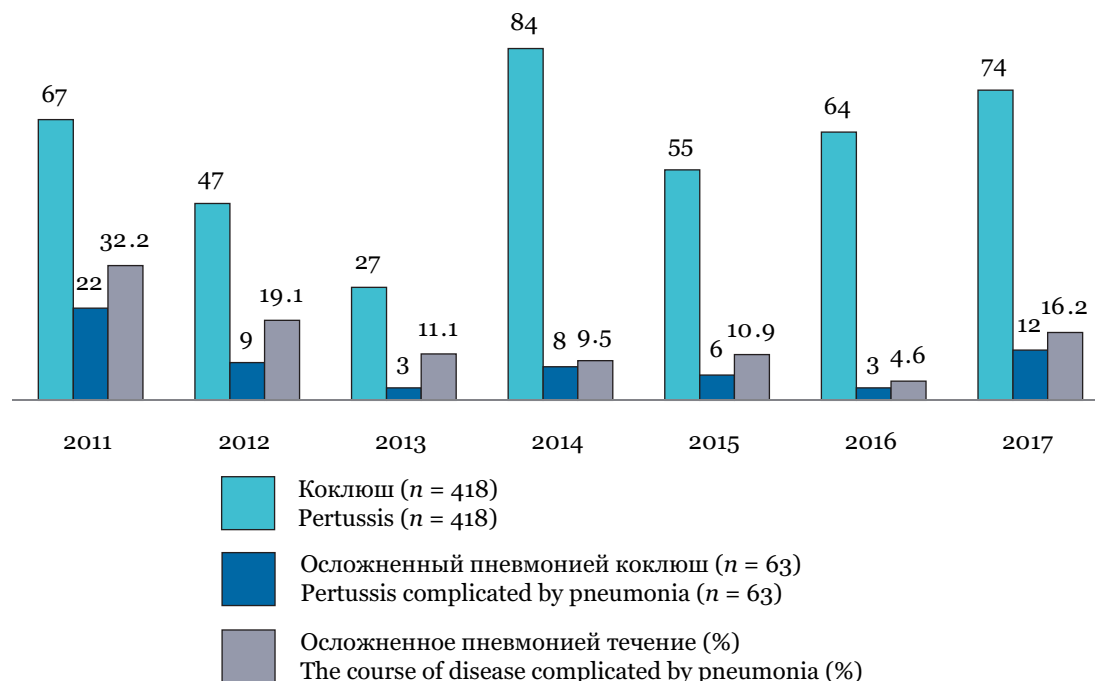


Рис. 1. Число пациентов, наблюдавшихся по поводу неосложненного и осложненного пневмонией коклюша на базе ДГКБ № 3 в 2011–2017 гг.

Fig. 1. The number of patients with pertussis both uncomplicated and complicated with pneumonia observed on the basis of Novosibirsk Children's City Clinical Hospital No. 3 in 2011–2017

случаев — госпитальными. Возрастная структура детей с осложненным пневмонией течением коклюша представлена в табл. 2. Основная заболеваемость пневмонией на фоне коклюша (73 % случаев) отмечена у детей в возрасте от 1 мес до 2 лет, в связи с чем именно эта возрастная группа была выделена для анализа вероятных факторов риска развития пневмонии на фоне коклюшной инфекции.

В результате исследования было установлено, что у детей, у которых на фоне коклюша развивалась пневмония, в 96 % случаев отсутствовала вакцинация против коклюша; кроме этого, у таких детей в 81 % случаев наблюдался отя-

As a result of the study it was established that children who developed pneumonia on the background of pertussis, in 96% of cases had no vaccination against pertussis; besides, in 81% of cases such children had the burdened comorbid background (in 53.4% of cases — the central nervous system (CNS) pathology was observed, in 17.3% of cases — the congenital heart diseases, in 9.2% of cases — the urinary system infections). In most cases (72%) the children with pertussis complicated by pneumonia were on artificial feeding. Considering the high frequency of occurrence of these factors in group of complicated pertussis, these were

Таблица 2. Возрастная структура детей с осложненным пневмонией коклюшем
Table 2. Age structure of children with pertussis complicated by pneumonia

Возраст Age	n	Возраст Age	n
1–3 мес 1–3 months	24	2–3 года 2–3 years	7
4–6 мес 4–6 months	6	4–7 лет 4–7 years	6
7–9 мес 7–9 months	5	8–13 лет 8–13 years	3
10–12 мес 10–12 months	1	13–16 лет 13–16 years	1
1–2 года 1–2 years	10		

гощенный коморбидный фон (в 53.4 % случаев — патология со стороны центральной нервной системы (ЦНС), в 17.3 % случаев — врожденные пороки сердца, в 9.2 % случаев — инфекции мочевой системы). В большинстве случаев (72 %) дети с осложненной пневмонией течением коклюшной инфекции находились на искусственном вскармливании. Учитывая высокую частоту встречаемости данных факторов в группе осложненного коклюша, они были выбраны в качестве вероятных факторов риска развития пневмонии на фоне коклюша. Были проанализированы встречаемость данных факторов в общей когорте больных коклюшем и процент развития пневмоний при их сочетании. Наличие одного фактора (любого, за исключением отсутствия вакцинации) приводило к развитию пневмонии в 11.2 % случаев (304 ребенка имели один фактор риска, у 34 развилась пневмония), сочетание двух факторов (за исключением отсутствия вакцинации) приводило к развитию пневмонии в 58.9 % случаев (у 68 детей было 2 фактора риска, у 40 из них развилась пневмония, $p = 0.001$ в сравнении с одним фактором риска), а сочетание двух факторов риска и отсутствие вакцинации приводило к развитию пневмонии в 100 % случаев (у 20 детей было 3 фактора риска, у всех развилась пневмония, $p = 0.02$ в сравнении с двумя факторами риска). Таким образом, сочетание двух и более факторов риска приводит с высоким уровнем вероятности к развитию пневмонии на фоне коклюшной инфекции, что может быть использовано в клинической практике для прогнозирования осложненной пневмонией течения коклюша.

Клинические и лабораторные показатели исследовались у пациентов с госпитальными пневмониями, так как на момент развития пневмонии эти пациенты были госпитализированы в стационар и имелась возможность для объективной оценки изменений этих показателей. Анализ клинических данных (рис. 2) показал, что у пациентов за несколько дней до развития физических и рентгенологических признаков пневмонии достоверно ($p = 0.001$) возросло количество приступов кашля: 24.1 ± 5.6 приступа в сутки у детей с осложненным и 11.2 ± 4.9 приступа в сутки у детей с неосложненным коклюшем. Изменение количества реприз имело схожую динамику, однако достоверного отличия получено не было.

Анализ данных лабораторной диагностики показал, что в исследуемой группе перед развитием инфильтративных изменений в легких на-

chosen as probable risk factors of the development of pertussis associated pneumonia. Occurrence of these factors in the general cohort of patients with pertussis and percentage of pertussis-associated pneumonia development were analyzed. The presence of one factor (any factor, except for the absence of vaccination) led to development of pneumonia in 11.2% of cases (304 children had one risk factor, 34 children had pneumonia), a combination of two factors (except for the absence of vaccination) led to development of pneumonia in 58.9% of cases (68 children had 2 risk factors, 40 of them had pneumonia, $p = 0.001$ as compared with one risk factor developed), and the combination of two risk factors and absence of vaccination led to development of pneumonia in 100% of cases (20 children had 3 risk factors, and all having pneumonia, $p = 0.02$ as compared with two risk factors developed). Thus, the combination of two or more risk factors with the high level of probability results in pneumonia complicated pertussis, which can be used in clinical practice to predict the complicated with pneumonia course of pertussis.

Clinical and laboratory parameters were studied in patients with hospital-acquired pneumonia as at the time of development of pneumonia these patients were admitted to the hospital and there was an opportunity for the objective assessment of changes of these parameters. The analysis of clinical data (Fig. 2) showed that in patients some days before the development of physical and radiological symptoms of pneumonia ($p = 0.001$) the quantity of coughing fits increased: 24.1 ± 5.6 fits a day in children with complicated and 11.2 ± 4.9 fits a day authentically in children with uncomplicated pertussis. Change in the number of whoops had similar dynamics, however, the reliable difference was not revealed.

The analysis of data of laboratory tests showed that higher level of maintenance of leukocytes (WBC) in peripheral blood was reliably observed in the studied group before development of infiltrative changes in lungs ($p = 0.03$) (the course of pertussis complicated by pneumonia: $WBC = 19.7 \pm 2.3 \cdot 10^9$ C./l; group of comparison: $WBC = 14.2 \pm 1.6 \cdot 10^9$ C./l) and also reliable ($p = 0.003$) balance shift between lymphocytes (Lym) and granulocytes (Gra) towards increase in percentage of keeping of the last (the course of pertussis complicated by pneumonia: $Gra = 41.2 \pm 3.1\%$; group of comparison: $Gra = 18.7 \pm 3.4\%$) when comparing with indicators of the comparison group (Table 3).

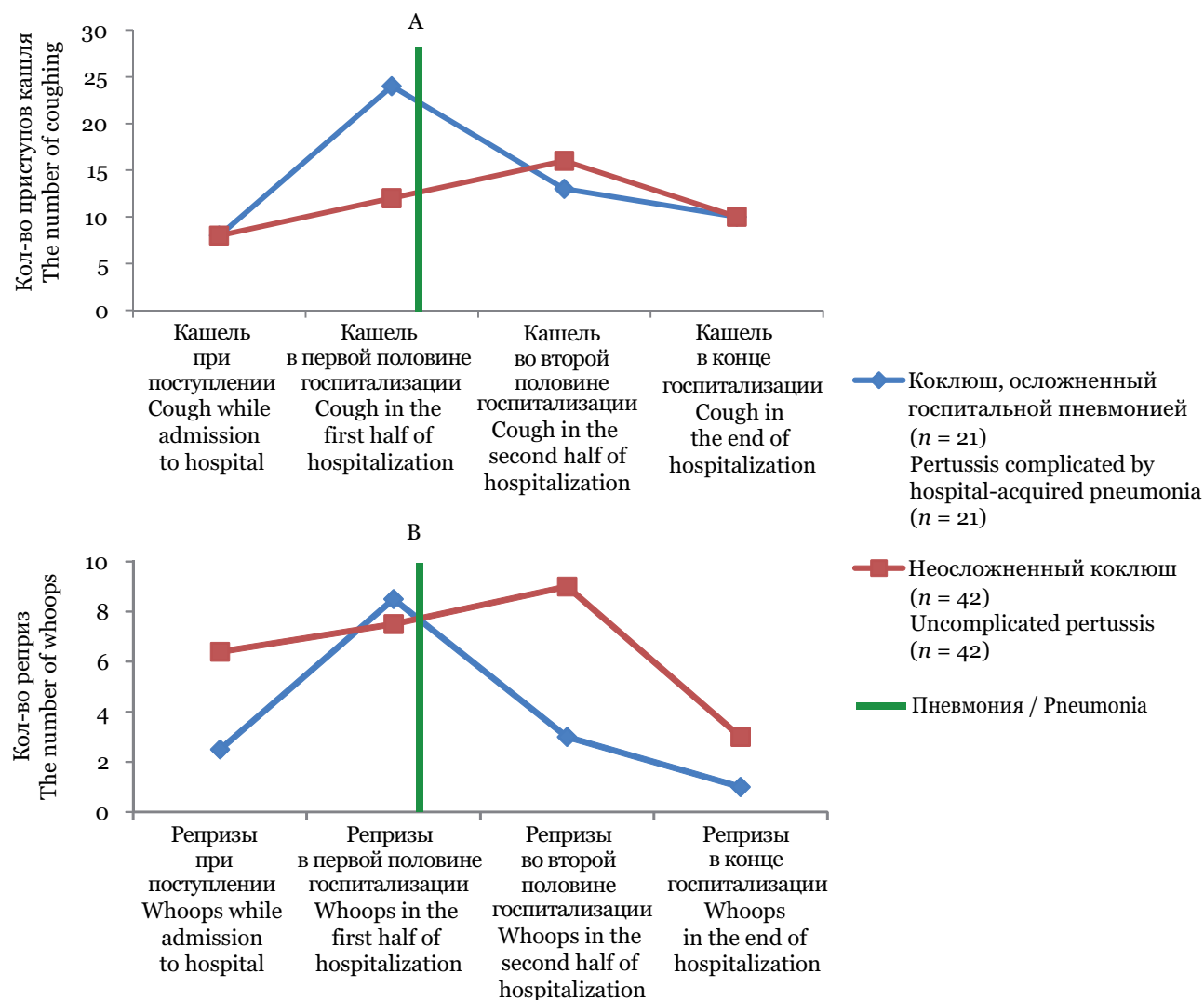


Рис. 2. Динамика изменений клинических показателей (кашель — А, репризы — В) у пациентов исследуемых групп до и после развития пневмонии
Fig. 2. Dynamics of changes of clinical indicators (cough — A, whoops — B) in patients of the studied groups before development of pneumonia

блюдался достоверно ($p = 0.03$) более высокий уровень содержания лейкоцитов (WBC) в периферической крови (осложненное пневмонией течение коклюша: $WBC = 19.7 \pm 2.3 \cdot 10^9$ кл./л; группа сравнения: $WBC = 14.2 \pm 1.6 \cdot 10^9$ кл./л), а также достоверное ($p = 0.003$) смещение баланса между лимфоцитами (Lym) и гранулоцитами (Gra) в сторону увеличения процента содержания последних (осложненное пневмонией течение коклюша: $Gra = 41.2 \pm 3.1$ %; группа сравнения: $Gra = 18.7 \pm 3.4$ %) при сравнении с показателями группы контроля (табл. 3).

Анализ полученных в ходе исследования результатов показал, что чаще всего развитие пневмоний при коклюше происходит у пациентов до двухлетнего возраста (см. табл. 2), у которых крайне низкий процент вакцинации против

The analysis of the results received during the study showed that the most frequent development of pertussis-associated pneumonia happens in patients under 2 years old (see Table 2) who have extremely low percentage of vaccination against pertussis (4% of them are vaccinated, vaccination is absent in 96%). Perhaps, similar disastrous low percentage of vaccination was explained by accompanying comorbide pathology in these children. More detailed analysis of the available data confirmed the hypothesis. It was revealed that the absence of vaccination was explained by medical counterindication for pertussis vaccination in 69% of cases, in 31% of cases it was the parents' refusal for child's vaccination. The detailed analysis of the accompanying pathologies in different age groups

Таблица 3. Показатели периферической крови у пациентов исследуемых групп перед развитием инфильтративных изменений в легких**Table 3.** Indicators of peripheral blood in patients of the studied groups before development of infiltrates in lungs

Показатель / Indicator	Исследуемая группа (коклюш, осложненный госпитальной пневмонией, $n = 21$) Studied group (pertussis complicated by hospital-acquired pneumonia, $n = 21$)	Группа контроля (неосложненный коклюш, $n = 42$) Control group (uncomplicated pertussis, $n = 42$)
WBC, $\cdot 10^9$ кл./л WBC, $\cdot 10^9$ C./l	$19.7 \pm 2.3^*$	14.2 ± 1.6
Lym, %	$49.7 \pm 2.9^*$	62.2 ± 3.1
Gra, %	$41.2 \pm 3.1^{**}$	18.7 ± 3.4

* $p = 0.03$.** $p = 0.003$.

коклюша (вакцинированы — 4 %, у 96 % вакцинация отсутствует). Возможно, подобный катастрофически низкий процент вакцинации объяснялся наличием у данных детей сопутствующей коморбидной патологии. Более подробный анализ имеющихся данных подтвердил выдвигаемую гипотезу. Было выявлено, что в 69 % случаев причиной отсутствия вакцинации служил медотвод от прививки против коклюша, в 31 % случаев — отказ родителей от вакцинации ребенка. Для выявления причин медицинского отвода от вакцинации был проведен детальный анализ сопутствующих патологий в разных возрастных группах (рис. 3). В группе детей до 3 мес жизни вакцинация отсутствовала согласно возрасту [15], однако эта группа по численности была самой большой из всех представленных. В группах 1–2 года и 3 мес – 1 год выявлена высокая частота встречаемости патологии со стороны ЦНС: 50 и 48 % соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что в большинстве случаев патология ЦНС являлась ведущей причиной медицинского отвода от вакцинации.

Противопоказаниями для введения цельноклеточных коклюшных вакцин являются, помимо общих противопоказаний для всех вакцин — прогрессирующее заболевание нервной системы; афебрильные судороги в анамнезе. Противопоказания для введения ацеллюлярных коклюшных вакцин: прогрессирующее заболевание нервной системы; неконтролируемая эпилепсия; прогрессирующая энцефалопатия [16]. Основными патологиями, зафиксированными у пациентов исследуемой группы, являлись: перинатальное поражение ЦНС и детский церебральный паралич. Эти заболевания не относятся к прогрессирующим заболеваниям ЦНС — следовательно, не могут являться причиной медицинского отвода от вакцинации против коклюшной инфекции. Судороги в анамнезе наблюдались у 26 % (8 пациентов) из исследуемой группы и соответствен-

(Fig. 3) was carried out for identification of the reasons of medical contraindication for vaccination. In group of children up to 3 months of life, vaccination was absent according to the age [15], however, this group was the biggest among all provided. The high frequency of occurrence of the CNS pathology is revealed in groups of 1–2 years and 3 months – 1 year: 50 and 48% respectively. Thus, it is possible to draw a conclusion that in most cases the CNS pathology was the leading cause of medical contraindication for vaccination.

Contraindications for administration of whole-cell pertussis vaccine are, in addition to the general contraindications for all vaccines, the progressive disease of the nervous system; afebrile convulsions in the anamnesis. Contraindications for administration of acellular pertussis vaccine are the following: the progressive disease of the nervous system; uncontrolled epilepsy; the progressive encephalopathy [16]. The main pathologies recorded at patients of the studied group were: perinatal damage of CNS and cerebral palsy. These diseases do not belong to the progressive CNS diseases. Therefore, they cannot be the reason for medical contraindication for pertussis vaccination. Convulsions in the anamnesis were observed in 26% of cases (8 patients) in the studied group and respectively could be a contraindication for the whole-cell pertussis vaccine (DTP); however, the convulsions were managed with medicamentous therapy, i.e. the convulsions were not uncontrolled, so they could not act as contraindication for acellular pertussis component. Thus, during the research the high percentage of unreasonable medical contraindication for pertussis vaccination was revealed. More detailed analysis of medical contraindication for pertussis vaccination is necessary for reduction of number of false medical contraindication for vaccination and prevention of the severe and complicated cases.

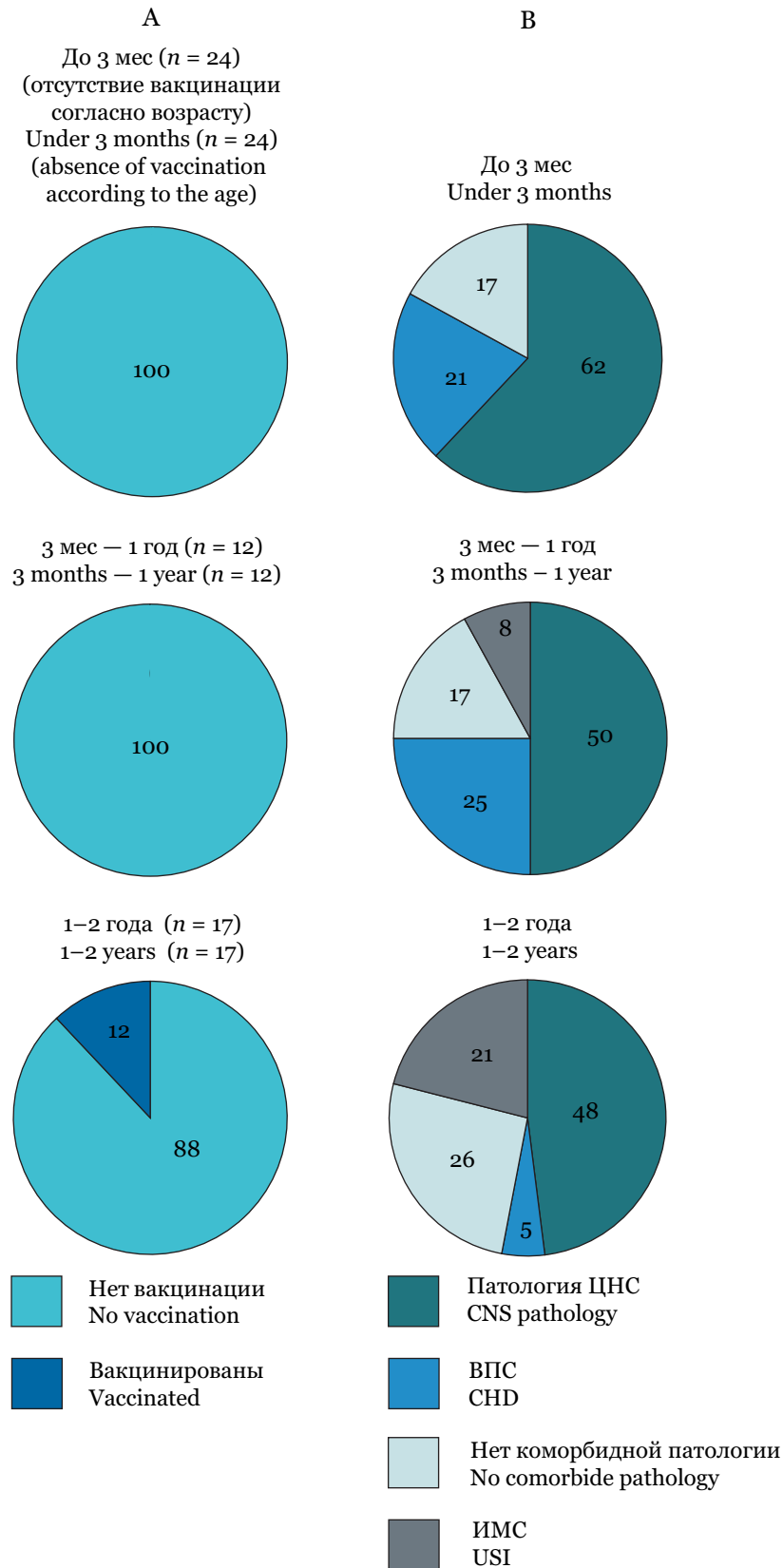


Рис. 3. Наличие вакцинации (А) и структура коморбидной патологии (В) в разных возрастных группах, %
(ВПС — врожденные пороки сердца, ИМС — инфекции мочевой системы)

Fig. 3. Existence of vaccination (A) and structure of comorbide pathology (B) in different age groups, %
(CHD — congenital heart diseases, URI — urinary system infections)

но могли быть противопоказанием для вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной (АКДС), однако судороги купировались медикаментозной терапией, т. е. не были неконтролируемыми, а значит, не могли являться противопоказанием для применения бесклеточной коклюшной вакцины. Таким образом, в ходе исследования был выявлен высокий процент необоснованных медицинских отводов от вакцинации против коклюшной инфекции. Необходим более подробный анализ противопоказаний к вакцинации против коклюша для уменьшения количества ложных медицинских отводов от вакцинации и предотвращения тяжелых и осложненных случаев заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие вакцинации, отягощенный коморбидный фон и наличие искусственного вскармливания являются факторами риска развития такого тяжелого осложнения при коклюшной инфекции, как пневмония. Значительное увеличение частоты кашля, нарастание лейкоцитоза, нейтрофилия на фоне течения коклюша следует считать предикторами развития пневмонии при коклюшной инфекции. Предложенные информативные критерии диагностики могут применяться в клинической практике с целью прогнозирования и профилактики развития пневмонии при коклюше. Таким образом, вак-

CONCLUSION

The absence of vaccination, the burdened comorbide background and existence of artificial feeding are probable risk factors for the development of such severe complication of pertussis as pneumonia. Significant increase in frequency of cough, rise in leukocytosis, neutrocytosis in pertussis should be considered as predictors of development of pertussis-associated pneumonia. The offered informative diagnostic criteria can be applied in clinical practice for the purpose of prediction and prevention of development of pertussis-associated pneumonia. Thus, vaccination should be considered as an adequate method of prophylaxis of pertussis and also an effective mean of preventing complications of this disease.

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

цинацию следует рассматривать как адекватный метод профилактики заболеваемости коклюшем, а также эффективное средство предотвращения осложнений этого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елькина И.А. Зависимость эпидемической обстановки по туберкулезу от ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Кемерово // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 49–55.
2. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Ульянова Я.С., Филина Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 84–95.
3. Белякова И.А., Никифорова О.Ю., Уразова О.И. и др. Динамика цитокинового профиля у детей и подростков с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов при курсовой терапии модулированным инфракрасным полем // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 4. С. 4–12.
4. Борисова О.Ю., Петрова О.С., Мазурова И. К. и др. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010. Т. 53, № 4. С. 33–39.
5. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.А. и др. Эволюция коклюшной инфекции у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. 192 с.
6. Попова О.В., Горелов А.В. Современные аспекты коклюша у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 192 с.

REFERENCES

1. Elkina I.A. (2018). Dependence of tuberculosis epidemic situation on HIV-infection in Kemerovo. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 49–55.
2. Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Ulyanova Y.S., Filina E.I. (2018). Analysis of present day on HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 84–95.
3. Belyakova I.A., Nikiforova O.Y., Urazova O.I. et al. (2018). Dynamics of the cytokine profile in children and adolescents with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in the course of field-modulated infrared therapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 4–12.
4. Borisova O.Ju., Petrova O.S., Mazurova I.K. et al. (2010). Characteristics of the pertussis infection during the various periods of epidemic process in Moscow. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 53 (4), 33–39.
5. Timchenko V.N., Babachenko I.V., Tseneva G.A. et al. (2005). *Evolution of a Pertussis Infection in Children*. St. Petersburg, 192 p. In Russ.
6. Popova O.V., Gorelov A.V. (2017). *Modern Aspects of Pertussis in Children*. Moscow, 192 p. In Rus.
7. Infectious incidence for 2016 in the Russian Federation (2017). *Children infections*, 16 (1), 5–6. In Russ.

7. Инфекционная заболеваемость за 2016 г. в РФ // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 1. С. 5–6.
8. Tozzi A.E., Celentano L.P., Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis // CMAJ. 2005. Vol. 172 (4). P. 509–515.
9. Sreenan C.D., Osiovič H. Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation // Pediatr. Surg. Int. 2001. Vol. 17 (2–3). P. 201–203.
10. Van Hoek A.J., Campbell H., Amirthalingam G., Andrews N., Miller E. The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011 // Euro Surveill. 2013. Vol. 18 (9). pii. 20414.
11. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Ширинский В.С., Горбенко О.М. Содержание провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных коклюшем // Аллергология. 2005. № 3. С. 40–44.
12. Higgs R., Higgins S.C., Ross P.J., Mills K.H.G. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis* // Mucosal Immunology. 2012. Vol. 5 (5). P. 485–500.
13. World Health Organization. Pneumonia. 2016. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Дата обращения: 15.08.2019.
14. Заболеваемость населения РФ по основным классам болезней в 2000–2017 г. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls. Дата обращения: 15.08.2019.
15. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н / Министерство юстиции Российской Федерации. М., 2014.
16. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Метод. указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. 16 с.
8. Tozzi A.E., Celentano L.P., Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S. (2005). Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ*, 172 (4), 509–515.
9. Sreenan C.D., Osiovič H. (2001). Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Surg. Int.* 17 (2–3), 201–203.
10. Van Hoek A.J., Campbell H., Amirthalingam G., Andrews N., Miller E. (2011). The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Euro Surveill.*, 18 (9), pii.20414.
11. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Shirinsky V.S., Gorbenko O.M. (2005). Anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines in blood serum of whooping cough patients. *Allergology*, 3, 40–44.
12. Higgs R., Higgins S.C., Ross P.J., Mills K.H.G. (2012). Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunology*, 5 (5), 485–500.
13. World Health Organization. Pneumonia (2016). Retrieved Aug 15, 2019 from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
14. Incidence of the population of the Russian Federation on the main classes of diseases in 2000–2017. Retrieved Aug 15, 2019 from: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls. In Russ.
15. On the approval of the National Calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications (2014): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on March 21, No 125n. Ministry of Justice of the Russian Federation. Moscow. In Russ.
16. *Medical Contraindications to Performing Preventive Vaccinations by the Drugs According to the National Calendar of Vaccinations* (2002). Moscow, 16 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васюнин Александр Васильевич — д-р мед. наук, профессор 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.

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С. Возможные факторы риска и предикторы развития пневмонии при коклюшной инфекции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 109–119.

ABOUT THE AUTHORS

Vasyunin Aleksandr Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), 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.

Karpovich Gleb Sergeyevich — Teaching Assistant of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpovich G.S. (2019). Possible risk factors and predictors of pneumonia development in pertussis infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 109–119.

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, Н.А. Лазарева*
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 05.12.2019. Формат 60 × 84/8
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл. печ. л. 14,64. Тираж 1000 экз. Изд. 201 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