

## РЕДАКЦИЯ

### Главный редактор

Салдан Игорь Петрович  
доктор медицинских наук, профессор

### Заместитель главного редактора

Жариков Александр Юрьевич  
доктор биологических наук, доцент

### Редактор-организатор

Киселев Валерий Иванович  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

### Выпускающий редактор

Широкоступ Сергей Васильевич  
кандидат медицинских наук, доцент

### Научные редакторы

Брюханов Валерий Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор

Колядо Владимир Борисович  
доктор медицинских наук, профессор

Лукьяненко Наталья Валентиновна  
доктор медицинских наук, профессор

Шойхет Яков Нахманович  
член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

### Ответственный за перевод

Хавило Марина Вадимовна

### Редакционная коллегия

Алиев Роман Тофикович  
доктор медицинских наук, профессор

Алямовский Василий Викторович  
доктор медицинских наук, профессор

Бобров Игорь Петрович  
доктор медицинских наук

Брико Николай Иванович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Воевода Михаил Иванович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Войцицкий Владимир Евгеньевич  
доктор медицинских наук, профессор

Гилева Ольга Сергеевна  
доктор медицинских наук, профессор

Гурьева Валентина Андреевна  
доктор медицинских наук, профессор

Дыгай Александр Михайлович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Елькомов Валерий Анатольевич  
доктор медицинских наук, профессор

Злобин Владимир Игоревич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Карбышева Нина Валентиновна  
доктор медицинских наук, профессор

Клестер Елена Борисовна  
доктор медицинских наук, профессор

Кохно Владимир Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор

Кульчавеня Екатерина Валерьевна  
доктор медицинских наук, профессор

Лазарев Александр Федорович  
доктор медицинских наук, профессор

Ларионов Петр Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор

Лепилов Александр Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор

Лобзин Юрий Владимирович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Мадонов Павел Геннадьевич  
доктор медицинских наук, профессор

Мамаев Андрей Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор

Момот Андрей Павлович  
доктор медицинских наук, профессор

Надеев Александр Петрович  
доктор медицинских наук, профессор

Неймарк Александр Израилевич  
доктор медицинских наук, профессор

Неймарк Михаил Израилевич  
доктор медицинских наук, профессор

Никонорова Марина Анатольевна  
доктор медицинских наук, доцент

Онищенко Геннадий Григорьевич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Орешака Олег Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор

Осипова Ирина Владимировна  
доктор медицинских наук, профессор

Павлова Наталья Григорьевна  
доктор медицинских наук, профессор

Полушин Юрий Сергеевич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Рахманин Юрий Анатольевич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Соколова Татьяна Михайловна  
доктор медицинских наук, профессор

Токмакова Светлана Ивановна  
доктор медицинских наук, профессор

Фадеева Наталья Ильинична  
доктор медицинских наук, профессор

Цеймах Евгений Александрович  
доктор медицинских наук, профессор

Цуканов Антон Юрьевич  
доктор медицинских наук, профессор

Чумакова Галина Александровна  
доктор медицинских наук, профессор

Шаповалов Константин Геннадьевич  
доктор медицинских наук, профессор

Штофин Сергей Григорьевич  
доктор медицинских наук, профессор

### Адрес редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40, кабинет 220

Телефон: +7(3852) 566869

Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru

### Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в

сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Русскоязычная версия ISSN 2541-8475

Англоязычная версия ISSN 2542-1336

### Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

www.asmu.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».

656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.

Формат 60x90 1/9. Усл. печ. л. 9,1.

Заказ 482. Тираж 500 экземпляров.

Цена свободная.

**Editor-in-chief**

Saldan Igor Petrovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

**Deputy editor-in-chief**

Zharikov Aleksandr Yuryevich  
*Doctor of Biological Sciences, Associate Professor*

**Organizing editor**

Kiselev Valery Ivanovich  
*Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

**Executive editor**

Shirokostup Sergei Vasilyevich  
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

**Scientific editors**

Bryukhanov Valery Mikhailovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

Kolyado Vladimir Borisovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

Lukyanenko Natalya Valentinovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

Shoikhet Yakov Nahmanovich  
*Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

**Responsible for translation**

Khavilo Marina Vadimovna

**Editorial board**

Aliev Roman Tofikovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Alyamovsky Vasily Viktorovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Bobrov Igor Petrovich  
*Doctor of Medical Sciences*  
Briko Nikolai Ivanovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Voeyvoda Mikhail Ivanovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Voitsitsky Vladimir Evgenyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Gileva Olga Sergeyeвна  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Guryeva Valentina Andreevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Dygai Aleksandr Mikhailovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Elykomov Valery Anatolyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Zlobin Vladimir Igorevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Karbysheva Nina Valentinovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Klester Elena Borisovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Kokhno Vladimir Nikolaevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Kulchavenya Ekaterina Valeryevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Lazarev Aleksandr Fedorovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Larionov Petr Mikhailovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Lepilov Aleksandr Vasilyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Lobzin Yury Vladimirovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Madonov Pavel Gennadyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

Mamaev Andrey Nikolaevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Momot Andrey Pavlovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Nadeev Aleksandr Petrovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Neimark Aleksandr Izrailevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Neimark Mikhail Izrailevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Nikonorova Marina Anatolyevna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
Onishchenko Gennady Grigoryevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Oreshaka Oleg Vasilyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Osipova Irina Vladimirovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Pavlova Natalya Grigoryevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Polushin Yury Sergeyeвich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Rakhmanin Yury Anatolyevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Sokolova Tatyana Mikhailovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Tokmakova Svetlana Ivanovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Fadeeva Natalya Ilyinichna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Tseimakh Evgeny Aleksandrovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Tsukanov Anton Yuryevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Chumakova Galina Aleksandrovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Shapovalov Konstantin Gennadyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
Shtofin Sergej Grigoryevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

**Editorial office address:** 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40, office 220

Tel.: +7(3852) 566869. E-mail: bmn@agmu.ru. www.bmn.asmu.ru

Registration certificate SMI PI № FS 77 – 69379 from 6<sup>th</sup> of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media

Russian version ISSN 2541-8475

English version ISSN 2542-1336

**Founder and publisher**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation), 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40. www.asmu.ru

The opinion of the editorial board can disagree with the opinion of the authors. The reproduction of the published materials in any form without written permission of the editorial board is forbidden. In case of republication, the reference to the journal is obligatory. The materials, marked by sign "R" are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsibility of the editorial board.

**Print.** LLC "APOSTROF". RF, Altai Krai, Barnaul, Partizanskaja Street, 17-5.

Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 9,1. Circulation – 500 copies. Open price.

## СОДЕРЖАНИЕ

### Науки о здоровье

Оценка влияния факторов на заболеваемость клещевым энцефалитом и сибирским клещевым тифом в районах со смешанными очагами этих инфекций  
Тимонин А.В., Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В. .... 4

Эпидемиологическое прогнозирование заболеваемости клещевыми природно-очаговыми инфекциями в Западной Сибири  
Широкоступ С.В., Салдан И.П., Лукьяненко Н.В. .... 8

Сравнительный анализ некоторых проявлений эпидемического процесса ветряной оспы в Барнауле и Алтайском крае  
Переделская Е.А., Сафьянова Т.В., Широкоступ С.В. .... 13

### Фундаментальная медицина

Современные представления о патогенезе НПВП-индуцированной гастропатии  
Лоренц С.Э., Жариков А.Ю. .... 17

Влияние острой общей пренатальной гипоксической гипоксии на систему матриксных металлопротеиназ плода крольчих на 27-28-е сутки беременности  
Короновский Ю.В., Удут В.В. .... 30

Гематологический профиль у крыс при гиперкапнической гипоксии после курсового применения мексидола  
Москаленко С.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Улитина О.М., Алексеева О.В. .... 33

### Клиническая медицина

Управляемые и социально значимые инфекции: проблемы и пути решения  
Лобзин Ю.В. .... 39

Эффективность профилактического консультирования на амбулаторном и госпитальном этапе: результаты реализации в организованном коллективе  
Пырикова Н.В., Антропова О.Н., Осипова И.В., Маркина И.Л., Манукян А.В. .... 44

Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника у детей города Барнаула по результатам работы городского гастроэнтерологического отделения  
Прокудина М.П., Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф. .... 52

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» ..... 57

УДК 616.988.25-002.954.2:616.927-036(571.15)

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ И СИБИРСКИМ КЛЕЩЕВЫМ ТИФОМ В РАЙОНАХ СО СМЕШАННЫМИ ОЧАГАМИ ЭТИХ ИНФЕКЦИЙ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Тимонин А.В., Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В.

*В статье представлены результаты эпидемиологического исследования сочетанных очагов клещевого вирусного энцефалита и сибирского клещевого тифа, а именно результаты проведенного многомерного факторного анализа, с помощью которого были определены ведущие факторы, оказывающие влияние на эпидемические процессы данных инфекций. Определена степень влияния каждого из факторов на уровень заболеваемости текущими инфекциями. Дана сравнительная оценка степени влияния ведущих факторов на заболеваемость населения районов Алтайского края с сочетанными очагами данных инфекций.*

**Ключевые слова:** сочетанные очаги, природно-очаговые инфекции, клещевой вирусный энцефалит, сибирский клещевой тиф, эндемичные территории, определение ведущих факторов, многомерный факторный анализ.

*The article presents the results of epidemiological research of combined foci of tick-borne viral encephalitis and Siberian tick-borne typhus, namely the results of the multidimensional factor analysis, through which the leading factors influencing epidemic processes of these infections were identified. The degree of influence of each of the factors on the level of current infections incidence was determined. A comparative assessment of the degree of influence of the leading factors on the incidence of the population of Altai Krai districts with combined foci of these infections was given.*

**Key words:** combined foci, natural focal infections, tick-borne viral encephalitis, Siberian tick-borne typhus, endemic territories, determination of leading factors, multidimensional factor analysis.

Клещевые инфекции являются одной из актуальных проблем современной эпидемиологии природно-очаговых заболеваний, их эпидемические процессы могут подвергаться множественному влиянию отдельных факторов, определяющих такие моменты, как активность природных и антропоургических очагов, частота контактов населения с этими очагами, что, в свою очередь, будет влиять на тенденцию показателей заболеваемости. Влияние этих факторов, оцениваемых по отдельности, может быть расценено как статистически незначимое, в то время как совокупность большого количества схожих по своей природе факторов может оказывать существенное влияние на эпидемический процесс текущих природно-очаговых инфекций.

Оценка скрытой взаимосвязи между множеством отдельных предикторов, позволяющей сформировать группы ведущих факторов с определением степени их влияния на результирующий признак (заболеваемость сибирским клещевым тифом и клещевым вирусным энцефалитом), может дать возможность по-новому оценить вклад каждого из предикторов в эпидемические процессы изучаемых инфекций. Использование многомерного факторного анализа является одним из способов модели-

рования структуры ведущих факторов, оказывающих влияние на эпидемические процессы клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) и сибирского клещевого тифа (СКТ) в районах Алтайского края с сочетанными очагами данных инфекций. Владение такими данными позволит правильно оптимизировать комплекс превентивных мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости среди населения текущими природно-очаговыми инфекциями.

Цель исследования состояла в определении групп ведущих факторов, оказывающих влияние на эпидемические процессы клещевого вирусного энцефалита и сибирского клещевого тифа на территории сочетанных очагов Алтайского края, а также оценке степени их влияния на уровень заболеваемости данными инфекциями.

### Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием данных официальной отчетности Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Центра гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае, Министерства здравоохранения Алтайского края, Федеральной службы статистики по Алтайскому краю, данные форм статистической отчетности

№2 «Сведения об инфекционной заболеваемости» в Алтайском крае за 2000–2018 гг. В исследовании применялся расчет абсолютных и относительных показателей, средних величин ( $X$ ), ошибок репрезентативности ( $\pm m$ ), расчет достоверности различий проводился с использованием критерия Фишера ( $f$ ). Обработка полученных статистических данных была проведена в программе Statistica 12.0. Уменьшение размерности данных в расчетах проводилось методом главных компонент. Вращение факторных нагрузок проводилось методом Varimax. Определение ведущих предикторов, оказывающих влияние на заболеваемость КВЭ и СКТ, проводилось на основании собственных расчетных значений этих предикторов с учетом критерия Кайзера.

### Результаты и обсуждение

Для проведения многомерного факторного анализа был определен набор предикторов, подобранных эмпирическим путем и подверженных ежегодному статистическому учету (статистические сборники Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, материалы Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральной службы государственной статистики). Учитывались показатели, относящиеся к районам края с сочетанными очагами КВЭ и СКТ, характеризующиеся также высоким уровнем заболеваемости в сравнении с Алтайским краем в целом.

Для проведения факторного анализа были сформированы три группы предикторов:

**1 группа** была сформирована из предикторов, обеспечивающих частоту контактов населения районов с возбудителями СКТ и КВЭ на территории районов края с сочетанными очагами данных инфекций (численность трудоспособного населения, численность детей и подростков в возрасте до 17 лет, численность контингента профессионального риска среди населения, численность населения в возрасте старше трудоспособного, пораженность клещей риккетсиями, вирусофорность клещей, численность клещей на 1 км пути). Данная группа предикторов обеспечивает формирование тенденции к росту показателей заболеваемости СКТ и КВЭ;

**2 группа** была сформирована из предикторов, обеспечивающих реализацию мер первичной и вторичной профилактики текущих нозологий, а также доступность медицинской помощи лицам, пострадавшим от укуса клещей (число медицинских организаций, в т.ч. ФАПы и врачебные амбулатории, число коек в стационарах, площадь акарицидных обработок, показатели вакцинации против КВЭ и иммунопрофилактики с использованием иммуноглобулина против КВЭ). Данная группа

предикторов обеспечивает формирование тенденции к снижению показателей заболеваемости СКТ и КВЭ в районах края с сочетанными очагами;

**3 группа** была сформирована из предикторов, обеспечивающих формирование природных и антропогенных очагов СКТ и КВЭ, а также поддержание их высокой активности (поголовье скота в фермерских и личных подсобных хозяйствах, площадь многолетних насаждений вблизи автодорог, протяженность введенных в эксплуатацию автомобильных дорог, площадь посевных культур). Данная группа предикторов обеспечивает формирование тенденции к росту показателей заболеваемости текущими инфекциями.

В рамках проведенного многомерного факторного анализа была проведена оценка влияния трех групп сформированных предикторов на уровень заболеваемости КВЭ и СКТ среди населения районов края с сочетанными очагами СКТ и КВЭ с целью определения ведущих и исключения «шумовых», не оказывающих существенного влияния предикторов.

После определения ведущих предикторов внутри каждой из трех сформированных групп было проведено их ранжирование по критерию доли общей дисперсии (%), выражающей степень влияния анализируемых предикторов на заболеваемость КВЭ и СКТ среди населения районов с сочетанными очагами текущих инфекций. При ранжировании многомерному факторному анализу подверглись сразу все предикторы (определенные ранее в качестве ведущих), которые с помощью метода главных компонент, на основании расчетных значений факторных нагрузок, были объединены в факторы. При этом удалось установить, что большинство предикторов не имеют связи с другими анализируемыми предикторами и формируют факторы самостоятельно. Так, **Фактор 1** был сформирован из предикторов, характеризующихся численностью населения, входящего в группу повышенного риска заболеваемости по данным нозологиям (численность детей и подростков в возрасте до 17 лет, численность контингента профессионального риска среди населения, численность населения в возрасте старше трудоспособного), а также отражающих доступность лечебно-профилактической помощи населению (количество медицинских организаций, включая ФАПы и врачебные амбулатории). Остальные факторы были сформированы одним из предикторов, независимым от других: **Фактор 2** – численность клещей на 1 километр пути; **Фактор 3** – площадь акарицидных обработок; **Фактор 4** – показатель вирусофорности клещей (%); **Фактор 5** – пораженность клещей риккетсиями (%); **Фактор 6** – показатель вакцинопрофилактики

в отношении КВЭ; **Фактор 7** – показатель серо-профилактики иммуноглобулином в отношении КВЭ.

В ходе многомерного факторного анализа удалось определить степень влияния на заболеваемость текущими инфекциями каждого из факторов. Также было установлено наличие неспецифических факторов, оказывающих влияние на тенденции динамики заболеваемости разных по нозологии инфекций КВЭ и СКТ. Так, группа неспецифических факторов (факторы 1–3) характеризуется степенью влияния

на динамику заболеваемости населения КВЭ – 80,46%, СКТ – 85,31%. При этом для каждой из нозологий есть набор специфических факторов, избирательно влияющих на тенденцию заболеваемости СКТ или КВЭ. Так, группа специфических факторов оказывает суммарное влияние в 18,09% на динамику заболеваемости КВЭ, СКТ – 11,61%. Доля «шумовых» факторов, оказывающих влияние на тенденцию динамики заболеваемости СКТ, составила 30,8%, а КВЭ – 1,45%. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

*Результаты проведения многомерного факторного анализа, выраженные в сравнительной оценке степени влияния ведущих факторов на заболеваемость КВЭ и СКТ населения районов Алтайского края с сочетанными очагами данных инфекций*

Перечень факторов, сформированных из анализируемых предикторов	Степень влияния фактора, %	
	Клещевой вирусный энцефалит	Сибирский клещевой тиф
<b>Неспецифические факторы</b>		
Фактор 1	64,49	64,91
Фактор 2	11,45	15,69
Фактор 3	4,52	4,71
<b>Специфические факторы</b>		
Фактор 4	9,48	-
Фактор 5	-	11,61
Фактор 6	2,63	-
Фактор 7	5,98	-

**Заключение**

Таким образом, в ходе проведенного исследования удалось установить, что уровень заболеваемости КВЭ и СКТ более чем на 80% формируется за счет влияния неспецифических факторов, образованных такими предикторами, как: в составе **Фактора 1** численность населения, входящая в группу повышенного риска заболеваемости данными инфекциями (численность детей и подростков в возрасте до 17 лет, численность контингента профессионального риска среди населения, численность населения в возрасте старше трудоспособного), а также доступность лечебно-профилактической помощи населению (количество медицинских организаций, включая ФАПы и врачебные амбулатории); **Фактор 2** – численность клещей на 1 километр пути; **Фактор 3** – площадь акарицидных обработок. При этом предикторы из **Фактора 1** имеют существенную долю общей дисперсии, равную 64,49% для КВЭ и 64,91% для СКТ.

Предикторы, рассматриваемые как меры превентивных мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости КВЭ и СКТ, имеют степень влияния 13,13% (площадь акарицидных обработок – 4,52%, показатель вакцинопрофилактики в отношении КВЭ – 2,63%,

показатель серо-профилактики иммуноглобулином в отношении КВЭ – 5,98%) – на заболеваемость КВЭ и 4,71% (площадь акарицидных обработок) – на заболеваемость СКТ. Низкая степень влияния превентивных мероприятий как в целом, так и по отдельности может быть обусловлена недостаточным объемом проводимых мероприятий. Знание степени влияния каждого из предикторов, рассматриваемых как меры профилактики текущих природно-очаговых инфекций, позволит правильно оптимизировать использование экономических ресурсов для снижения уровня заболеваемости среди населения Алтайского края, проживающего в районах со смешанными очагами данных инфекций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Список литературы:**

1. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017; (19): 43-48.
2. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных

инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 5 (78): 30-35.

3. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Якименко В.В., Рудакова С.А., Самойленко И.Е., Полещук Е.М. Эпидемиологическая оценка территорий риска заражения населения природно-очаговыми и зоонозными инфекциями в приграничных регионах Сибири. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015;27 (27): 17-19.

4. Щучинова Л.Д., Злобин В.И., Ечешева А.В., Бондаренко Е.И. Современные эпидемиологические черты сибирского клещевого тифа в Республике Алтай. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;6: 14.

5. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Эпидемиология трансмиссивных клещевых инфекций в России. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016;11 (284): 8-12.

6. Bogovic P., Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015; 3(5): 430.

7. De Keukeleire M., Vanwambeke S., Luyasu V., Kabamba-Mukadi B., Robert A. The potential of geospatial tools: environmental risk assessment of tick-borne diseases transmission. *3rd Conference on Neglected Vectors and Vector-Borne Diseases*. Zaragoza; 2016.

8. Diuk-Wasser M.A., Vannier E., Krause P.J. Coinfection by Ixodes tick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences. *Trends in parasitology*. 2016; 32(1): 30-42.

9. Eremeeva M.E., Dasch G.A. Challenges posed by tick-borne rickettsiae: eco-epidemiology and public health implications. *Frontiers in public health*. 2015;3: 55.

10. Estrada-Peña A., de la Fuente J. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases. *Antiviral research*. 2014;108: 104-128.

11. Mickiené A. *Tick-borne encephalitis: clinical and pathogenetic aspects*. Inst för medicin, Huddinge/ Dept of Medicine, Huddinge, 2015.

12. Rosà R. et al. Effect of Climate and Land Use on the Spatio-Temporal Variability of Tick-Borne Bacteria in Europe. *International journal of*

*environmental research and public health*. 2018;15(4): 732.

13. Злобин В.И., Малов И.В. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология, профилактика. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(S3): 37-38.

14. Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Савинова Ю.С., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Джигоев Ю.П., Сунцова О.В., Верхозина М.М., Парамонов А.И., Злобин В.И., Тикуннова Н.В., Ruzek D. Характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 6 (91): 30-40.

15. Аитов К.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Туваков М.К., Бурданова, Медведева Т.М., Трофимова М.Ю., Батзаяа И. К вопросу профилактики клещевого энцефалита. *Национальные приоритеты России*. 2014;2 (13): 4-7.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Тимонин Андрей Викторович, преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566869.

Email: sekttor@mail.ru

#### Информация об авторах

Широкоступ Сергей Васильевич, к.м.н, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566869.

Email: shirokostup@yandex.ru

Лукьяненко Наталья Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566923.

Email: natvalluk@mail.ru

УДК 616.988.25-002.954.2-036(571.5)

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Широкоступ С.В., Салдан И.П., Лукьяненко Н.В.

*Разработанная технология эпидемиологического прогнозирования заболеваемости клещевыми природно-очаговыми инфекциями на основе нейросетевых и ГИС-технологий позволяет получить достоверные прогностические показатели уровней заболеваемости в эндемичных территориях. Реализация технологии обеспечивает учет более чем 25 факторов биотической и абиотической природы, имеющих значимое влияние на процесс формирования и поддержания высокой активности очагов инфекции. В данной статье представлено эпидемиологическое прогнозирование заболеваемости клещевым энцефалитом на модели Алтайского края и Республики Алтай.*

**Ключевые слова:** эпидемиологическое прогнозирование, природно-очаговые инфекции, клещевой вирусный энцефалит, эпидемический процесс.

*The developed technology of epidemiological forecasting of the incidence of tick-borne natural focal infections on the basis of neural network and GIS-technologies allows to obtain reliable prognostic incidence rates in endemic territories. Implementation of the technology provides taking into account more than 25 factors of biotic and abiotic nature, having a significant influence on the process of formation and maintenance of high activity of infection foci. This article presents epidemiological forecasting of the incidence of tick-borne encephalitis on the model of Altai Krai and the Republic of Altai.*

**Key words:** epidemiological forecasting, natural focal infections, tick-borne viral encephalitis, epidemic process.

Территория Западной Сибири вносит основной вклад в формирование заболеваемости клещевыми природно-очаговыми инфекциями в России [1, 2]. Регионы Сибирского федерального округа, расположенные в границах Западной Сибири, являются эндемичными по таким инфекциям, как клещевой вирусный энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, риккетсиозы, лихорадка Западного Нила, лихорадка Кемерово, анаплазмоз, эрлихиоз и т.д. [3–5]. Высокая интенсивность контакта населения с очагами инфекции определяется существенной долей сельского населения в более чем 50% в демографической структуре регионов, занятостью значительной части населения в сельском и лесном хозяйстве, а также наличием антропоургических очагов инфекции в границах населенных пунктов [6, 7].

В настоящее время с учетом естественной миграции животных-прокормителей клещей по территории Западной Сибири, способствующей переносу клещей на большие расстояния, возрастают риски распространения «новых» для регионов Сибири возбудителей природно-очаговых инфекций [8–10]. Так, в степных районах Алтайского края в течение последнего десятилетия отмечается встречаемость клещей рода *Ixodes* и *Haemaphysalis*, ранее не характерных для этих территорий [11–13]. Выявление в клещах данных родов возбудителей нескольких инфекций способствует формированию новых очагов инфекций, повышая риск потенци-

альной эпидемической опасности заражения населения [14, 15].

Целью исследования является разработка технологии эпидемиологического прогнозирования заболеваемости клещевыми природно-очаговыми инфекциями в Западной Сибири на примере клещевого вирусного энцефалита в модельных территориях – Алтайском крае и Республике Алтай.

### Материалы и методы

В качестве материалов исследования были использованы данные Управления федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю, Управления федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Алтай. Данные лабораторных исследований получены совместно с ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Обработка данных, полученных в ходе исследования, осуществлялась с использованием программ пакета Statistica 13.0, включая нейронные сети, иерархический кластерный анализ. В оценке пространственного распространения изучаемых явлений по территории регионов СФО использовались ГИС-технологии программы ArcGIS.

### Результаты и обсуждение

В рамках проведения ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемо-

сти КЭ в период с 2000 по 2017 гг. в Сибирском федеральном округе (СФО) была установлена выраженная тенденция к снижению показателей заболеваемости населения с  $15,4 \pm 0,17 \text{ ‰}$  до  $5,8 \pm 0,27 \text{ ‰}$  соответственно ( $p < 0,001$ ) со средним многолетним уровнем в  $10,1 \pm 0,23 \text{ ‰}$ . Также в течение данного периода отмечалось снижение уровня смертности от КЭ с  $0,14 \pm 0,03 \text{ ‰}$  до  $0,05 \pm 0,01 \text{ ‰}$  ( $p < 0,001$ ). Методом авто-

корреляции была определена многолетняя цикличность заболеваемости КЭ в СФО, составившая 9 лет и соответствующая показателю многолетней цикличности КЭ в целом по РФ. Для данной нозологии была характерна весенне-осенняя сезонность с началом регистрации первых случаев заболевания в апреле и пиком заболеваемости в июне (рисунок 1).

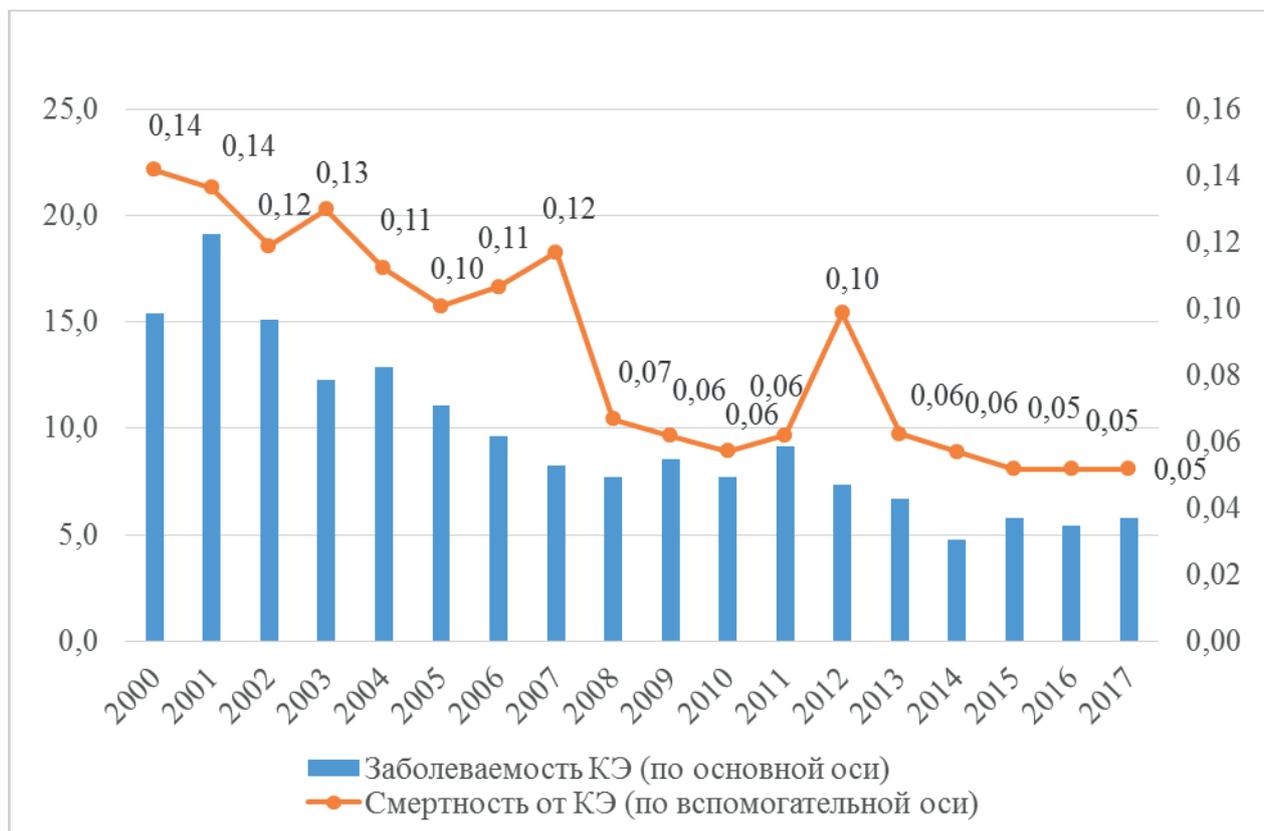


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости КЭ и смертности от КЭ в СФО в 2000–2017 гг. (‰).

В структуре среднего многолетнего показателя заболеваемости КЭ в СФО в 2000–2017 гг. наибольшая доля случаев болезни приходилась на Красноярский край (33,6%), Томскую (14,2%), Кемеровскую (9,9%), Иркутскую область (8,5%). В границах территории указанных регионов расположены множественные ареалы обитания клещей-переносчиков, определяющие формирование природных и антропогенных очагов инфекции. Поддержанию высокой активности очагов инфекции также может способствовать комплекс природно-климатических факторов, которыми определяются благоприятные для существования клещей и их прокормителей условия среды обитания.

Одной из характеристик эпидемического процесса КЭ в СФО в период с 2000 по 2017 гг. являлось преобладание заболеваемости сельского населения над городским на 27,5%. Средний многолетний показатель заболеваемости жителей сельских районов СФО составил  $13,4 \pm 1,57 \text{ ‰}$  городских –  $9,7 \pm 0,84 \text{ ‰}$ . Сложив-

шаяся ситуация была обусловлена наличием в составе СФО регионов с более чем 50% жителей сельской местности в демографической структуре, включая Республику Бурятия (80%), Забайкальский край (68%), Республику Алтай (68%), Республику Тыва (67%), Омскую область (66%), Алтайский край (50%), Республику Хакасия (40%).

Уровень заболеваемости КЭ среди взрослого населения СФО составил  $8,7 \pm 0,82 \text{ ‰}$  что на 39,7% выше аналогичного показателя среди детского населения в возрасте до 17 лет, составившего  $6,2 \pm 1,39 \text{ ‰}$ . В группе взрослого населения выделялись группы профессионального риска заражения, чья деятельность преимущественно связана с сельским и лесным хозяйством, туризмом и сферой обслуживания туристической отрасли экономики в эндемичных регионах. В течение 2000–2017 гг. ежегодно в регионах СФО регистрировалось в среднем 1321 случай заболевания КЭ среди взрослого населения, что в 6 раз выше числа случаев бо-

лезни среди детей и подростков в возрасте до 17 лет. При этом 77,8% всех случаев заболевания в СФО среди взрослого населения обеспечили Иркутская область (96 случаев ежегодно), Новосибирская область (140 случаев ежегодно), Кемеровская область (165 случаев ежегодно), Томская область (185 случаев ежегодно), Красноярский край (442 случая ежегодно).

В целях разработки технологии эпидемиологического прогнозирования заболеваемости КЭ в эндемичных регионах Западной Сибири определялись модельные территории, в границах которых имеются активные очаги инфекции и ежегодно регистрируемая заболеваемость КЭ среди населения. В качестве модельных регионов были выбраны Алтайский край и Республика Алтай, что определялось консолидацией в их границах ведущих факторов, способствующих формированию тенденции к росту заболеваемости

КЭ. Для выбора модельных территорий из числа регионов СФО был проведен анализ на основе иерархической кластеризации, в основе которого находились выборки факторов биотической и абиотической природы за период с 1956 по 2017 гг.

В качестве метода кластеризации был выбран метод Варда, что предполагало нормализацию показателей всех выборок с расчетом средних значений по каждому выбранному для анализа фактору и объединение регионов СФО в кластеры. Полученные данные позволили выделить модельный кластер, включающий Алтайский край и Республику Алтай, а также зависимый от модельного кластер, включающий остальные регионы СФО. На основании полученных результатов была построена дендрограмма, которая отражает итоги кластеризации (рисунок 2).

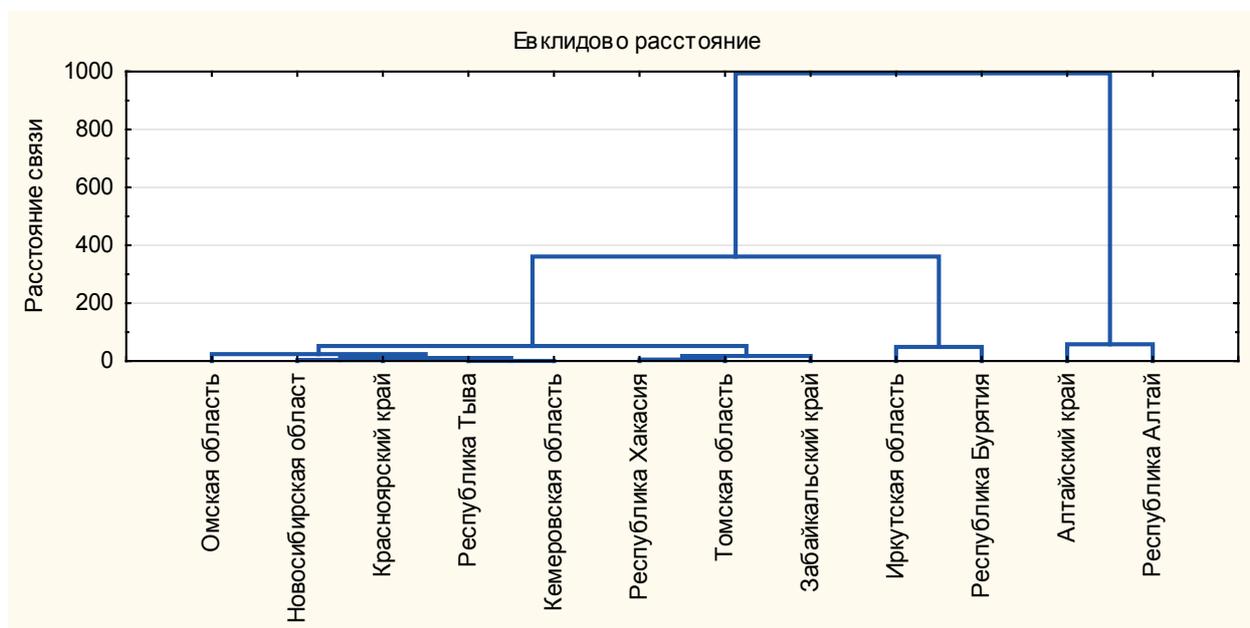


Рисунок 2 – Дендрограмма иерархического кластерного анализа регионов СФО с выделением модельного (1) и зависимого (2) кластеров.

Для каждой из модельных территорий были разработаны нейросетевые модели, которые позволили обеспечить прогнозирование заболеваемости и числа пострадавших от присасывания клещей лиц. Также с использованием нейронных сетей были определены перспективные объемы мер профилактики, необходимые для оптимизации мер эпидемиологического контроля заболеваемости КЭ.

Результаты проведенного исследования показали, что для Алтайского края как модельной территории для снижения заболеваемости КЭ на 32,6% до 0,91  $\frac{0}{1000}$  в сравнении с показателем предыдущего периода необходимо увеличение объема акарицидных обработок на 10% до показателя в 2223,3 га, увеличение объема серопротекции на 3,4% до показателя в 10000

доз в год, увеличение объема вакцинации против КЭ на 10% до 77500 доз в год. Для Республики Алтай в целях снижения заболеваемости на 32,1% до 4,21 в сравнении с показателем предыдущего периода необходимо увеличение площади акарицидных обработок на 20% до показателя в 817,2 га, увеличение объема серопротекции на 4,9% до показателя в 2300 доз в год, увеличение объема вакцинации против КЭ на 10% до 28500 доз в год.

В рамках проведенного исследования изучались естественные миграционные процессы клещей-переносчиков КЭ по территории модельных регионов. Было установлено, что миграция клещей направлена от юго-восточных к западным границам Алтая, что обуславливает формирование новых очагов КЭ на терри-

ториях, ранее не являвшихся эндемичными. Полученные данные отражают вероятность повышения риска заражения населения СФО помимо КЭ такими возбудителями, как лихорадка Кемерово, *R. tarasevich*, *Borellia myiamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum*, лихорадка Запад-

ного Нила и т.д. Результаты изучения перспективного пространственного распространения «новых» возбудителей клещевых инфекций по территории модельных регионов Алтайского края и Республики Алтай были картографированы (рисунок 3).

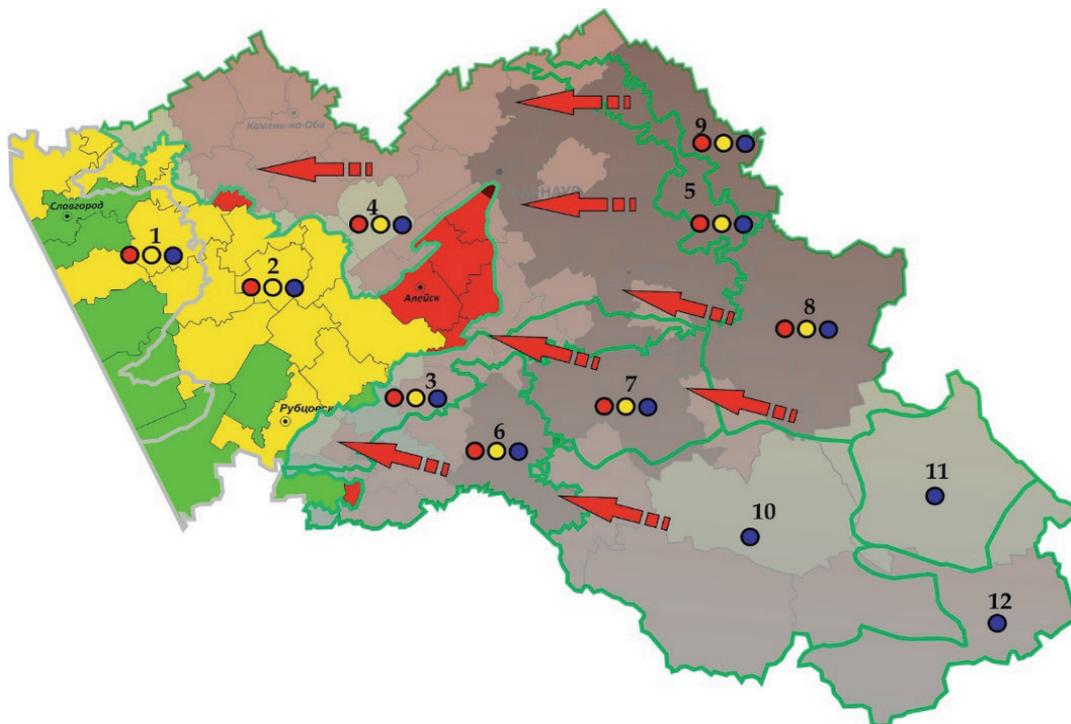


Рисунок 3 – Картограмма перспективного пространственного распространения «новых» возбудителей клещевых инфекций по территории модельных регионов Алтайского края и Республики Алтай.

### Заключение

Эпидемиологическое прогнозирование заболеваемости КЭ в регионах СФО должно основываться на анализе совокупности множества биотических и абиотических факторов. В эндемичных территориях СФО проявления эпидемических процессов КЭ характеризуются идентичностью и наличием взаимных зависимостей, что обусловлено наличием единых природно-климатических комплексов в границах Западной Сибири. Меняющиеся условия внешней среды под влиянием комплекса факторов биотической, абиотической и антропогенной среды влекут за собой неизбежное изменение эпидемической ситуации и обеспечение ее оперативного мониторинга.

Разработанные алгоритмы нейросетевого прогнозирования позволяют обеспечить вычисление перспективных показателей заболеваемости КЭ, числа пострадавших от присасывания клещей и необходимый объем мер эпидемиологического контроля заболеваемости. Полученные с учетом нейросетевого эпидемиологического прогнозирования результаты позволяют определить перспективное пространственное распространение «новых» для модельных регионов возбудителей клеще-

вых инфекций и экстраполировать полученные данные на другие эндемичные по КЭ регионы СФО.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа уровней гомологии фрагмента гена белка оболочки. *Вопросы вирусологии*. 2001;1:17-21.
2. Злобин В.И., Алимов А.В. Некоторые вопросы клещевого энцефалита. *Актуальные аспекты вирусных инфекций*. Екатеринбург, 2016:41-49.
3. Иерусалимский А.П. Клещевые инфекции в начале XXI века. *Неврологический журнал*. 2009;14(3):16-20.
4. Покровский В.И., Пак С.Г., Бирко Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007:816.
5. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. *Сочетанная инфекция иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита на Южном Урале*. Челябинск, 2016.

6. *Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство.* Под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева. Москва; 2009:472.

7. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: систематизация понятий и методологические особенности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018;17(6 (103)):48-56.

8. Покровский В.И., Филатов Н.Н., Палышев И.П. *Описательное эпидемиологическое исследование.* Москва: Санэпидмедиа; 2005:240.

9. Рудаков Н.В., Рудакова С.А., Ястребов В.К., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А. Эпидемиология клещевых трансмиссивных инфекций в России. *Инфекция и иммунитет.* 2017;5:61.

10. Рудакова С.А. Резервуарная роль мелких млекопитающих в сочетанных природных очагах бактериальных инфекций Западной Сибири. *Зоологический журнал.* 2010;89(1):88-92.

11. Тюлько Ж.С., Якименко В.В., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Андаев Е.И., Балахонов С.В. Дифференциация территорий Российской Федерации по уровням заболеваемости клещевым энцефалитом на основе дискриминантного анализа. *Инфекция и иммунитет.* 2017;5:223.

12. Хазова Т.Г., Ястребов В.К. Эпизоотолого-эпидемиологический надзор за трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями в Красноярском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2003;4:15-18.

13. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В., Пеньевская Н.А. Результаты и перспективы работы Референс-центра по мониторингу за риккетсиозами ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. *Бюллетень медицинской науки.* 2019;2(14): 4-8.

14. Щучинова Л.Д., Карань Л.С., Журенкова О.Б., Дедков В.Г., Щучинов Л.В., Злобин В.И. Выявление вируса Кемерово в иксодовых клещах Республики Алтай. *Инфекционные болезни.* 2016;14(S1): 320.

15. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2012;111(4): 91-93.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Широко-стун Сергей Васильевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 566869. E-mail: shirokostup@yandex.ru

#### Информация об авторах

Салдан Игорь Петрович, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 656800. E-mail: rector@agmu.ru

Лукьяненко Наталья Валентиновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126. Тел.: (3852) 566924. E-mail: natvalluk@mail.ru

УДК 616.914-036(571.15)

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В БАРНАУЛЕ И АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Передельская Е.А., Сафьянова Т.В., Широкоступ С.В.

*Ветряная оспа является широко распространенным высококонтагиозным заболеванием с воздушно-капельным механизмом передачи. Возможность массовой заболеваемости данной нозологией, определяющая необходимость введения карантинных мероприятий, обуславливает значимость вопроса первичной специфической профилактики. Особенностью ветряной оспы в детских коллективах является вспышечный характер инфекции среди лиц, не имеющих перенесенного заболевания в анамнезе или не имеющих прививки. Результатом проведенного исследования стало установление ряда некоторых особенностей эпидемиологического проявления ветряной оспы среди детского и взрослого населения Алтайского края.*

**Ключевые слова:** ветряная оспа, эпидемиология, вакцинация, карантин.

*Chickenpox is a widespread highly contagious disease with an airborne transmission mechanism. The possibility of mass morbidity with this nosology determining the need for the introduction of quarantine measures preconditions the significance of the issue of primary specific prevention. A feature of chickenpox in children's groups is the outbreak of the infection among people who have no previous history of disease or have not been vaccinated. The study resulted in the establishment of several features of the epidemiological manifestations of chickenpox among children and adults in Altai Krai.*

**Key words:** chickenpox, epidemiology, vaccination, quarantine.

Ветряная оспа является острым вирусным инфекционным заболеванием, которое характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек в виде полиморфной макуло-папулезно-везикулярной сыпи, умеренно выраженной лихорадкой и симптомами общей интоксикации, преимущественно доброкачественным течением [1]. Заражение возникает в случаях отсутствия в анамнезе пациента постинфекционного иммунитета или прививки против ветряной оспы [2]. Социально-экономическое значение инфекции определяется вспышечным характером болезни, необходимостью проведения карантинных мероприятий и существенными материальными затратами на лечение и реабилитацию пациентов в случае развития среднетяжелой и тяжелой степени [3, 4]. Значимым эпидемиологическим аспектом инфекции является также возможность развития ее хронической формы – опоясывающего лишая, развивается у 10–20% пациентов, которые уже перенесли ветряную оспу [5, 6].

Возможное развитие у детей среднетяжелой и тяжелой степени заболевания требует оказания неотложной специализированной медицинской помощи в условиях стационара с продолжительностью лечения в 21 день [7–10]. Длительный срок пребывания в стационаре, необходимость проведения дифференциальной диагностики и предупреждения осложнений требуют участия в процессе лечения врача-инфекциониста, педиатра, невролога, офтальмолога, оториноларинголога [11, 12]. В сложив-

шейся ситуации представляется возможным и наиболее рациональным решение вопроса специфической профилактики ветряной оспы [13–15].

Целью настоящего исследования явилось установление некоторых аспектов эпидемической ситуации по ветряной оспе в Алтайском крае и городе Барнаул с обоснованием необходимости вакцинации групп риска.

### Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ветряной оспой населения Алтайского края и города Барнаул был проведен на основе данных статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2001–2018 годы. Обработка данных осуществлялась с использованием расчета интенсивных и экстенсивных показателей, вычисления средней арифметической ( $\bar{X}$ ) и стандартной ошибки средней ( $m$ ). Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

За изучаемый период с 2001 по 2018 г. отмечена тенденция роста заболеваемости ветряной оспой среди населения Алтайского края в 1,8 раза с  $346,15 \pm 0,11$  ‰ до  $574,47 \pm 0,1$  ‰ ( $p < 0,01$ ). Для населения Барнаула также была характерна тенденция к росту показателей заболеваемо-

сти в 1,13 раза с  $422,47 \pm 0,47 \text{ ‰}$  до  $515,28 \pm 0,13 \text{ ‰}$ . Сложившаяся ситуация во многом была обусловлена ростом числа официально регистрируемых случаев болезни медицинскими

организациями и определялась ростом числа обращений граждан за медицинской помощью.

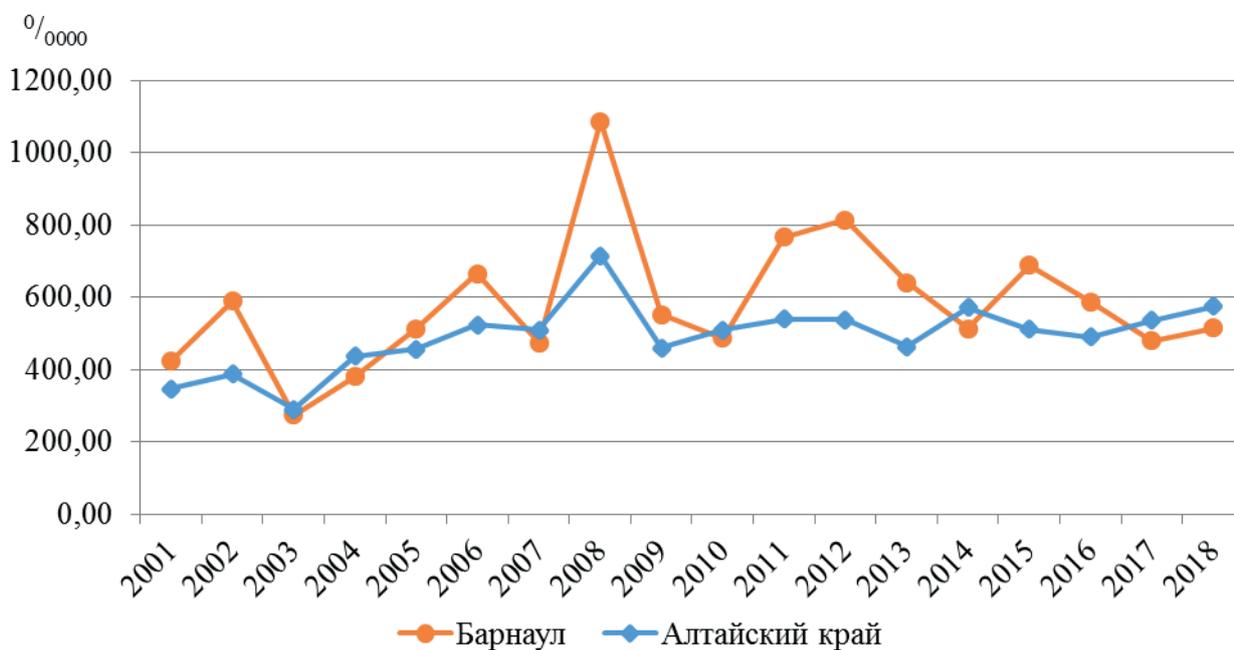


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости ветряной оспой в Алтайском крае и г. Барнауле за 2001–2018 гг. (на 100 тыс. населения).

Максимальный показатель заболеваемости как в Алтайском крае, так и в г. Барнауле был отмечен в 2008 г. и составил  $714,34 \pm 0,5 \text{ ‰}$  и  $1085,73 \pm 0,2 \text{ ‰}$  соответственно. Средний многолетний показатель в Алтайском крае составил  $474,71 \pm 0,03 \text{ ‰}$  и был ниже аналогичного показателя по г. Барнаулу ( $584,17 \pm 0,06 \text{ ‰}$ ) в 1,2 раза ( $p > 0,05$ ). Максимальные уровни заболеваемости были зарегистрированы в период с декабря по февраль и составили в среднем  $75,14 \pm 0,01 \text{ ‰}$ , минимальные – в августе и составили в среднем  $13,2 \pm 0,03 \text{ ‰}$  ( $p < 0,01$ ).

Средний многолетний показатель заболеваемости среди взрослого населения г. Барнаула составил  $47,5 \pm 0,02 \text{ ‰}$ , что выше такового по Алтайскому краю в 1,5 раза ( $31,5 \pm 0,14 \text{ ‰}$ ) ( $p < 0,01$ ). Пик заболеваемости отмечен в 2009 году в Алтайском крае ( $146,68 \pm 0,01 \text{ ‰}$ ) и в 2008 году – в г. Барнауле ( $55,87 \pm 0,11 \text{ ‰}$ ). Средний многолетний показатель заболеваемости среди детского населения г. Барнаула составил  $287,4 \pm 0,10 \text{ ‰}$  и был выше такового по Алтайскому краю в 1,3 раза ( $225,9 \pm 0,97 \text{ ‰}$ ) ( $p < 0,01$ ).

В структуре заболевших ветряной оспой как в Алтайском крае, так и в Барнауле основную долю составили дети 3–6 лет (53% и 62% соответственно) и 7–14 лет (29% и 19% соответственно). Средний многолетний показатель заболеваемости ветряной оспой в Алтайском крае среди детей 3–6 лет составил  $412,9 \pm 0,8 \text{ ‰}$  и был выше показателей заболеваемости детей: 1-2 лет – в 2,5

раза ( $161,6 \pm 0,3 \text{ ‰}$ ), 7–14 лет – в 2,8 раз ( $148,1 \pm 0,4 \text{ ‰}$ ), до 1 года – в 4,8 раза ( $85,5 \pm 0,9 \text{ ‰}$ ) и 15–17 лет – в 7,5 раза ( $55,1 \pm 0,6 \text{ ‰}$ ) ( $p \leq 0,05$ ).

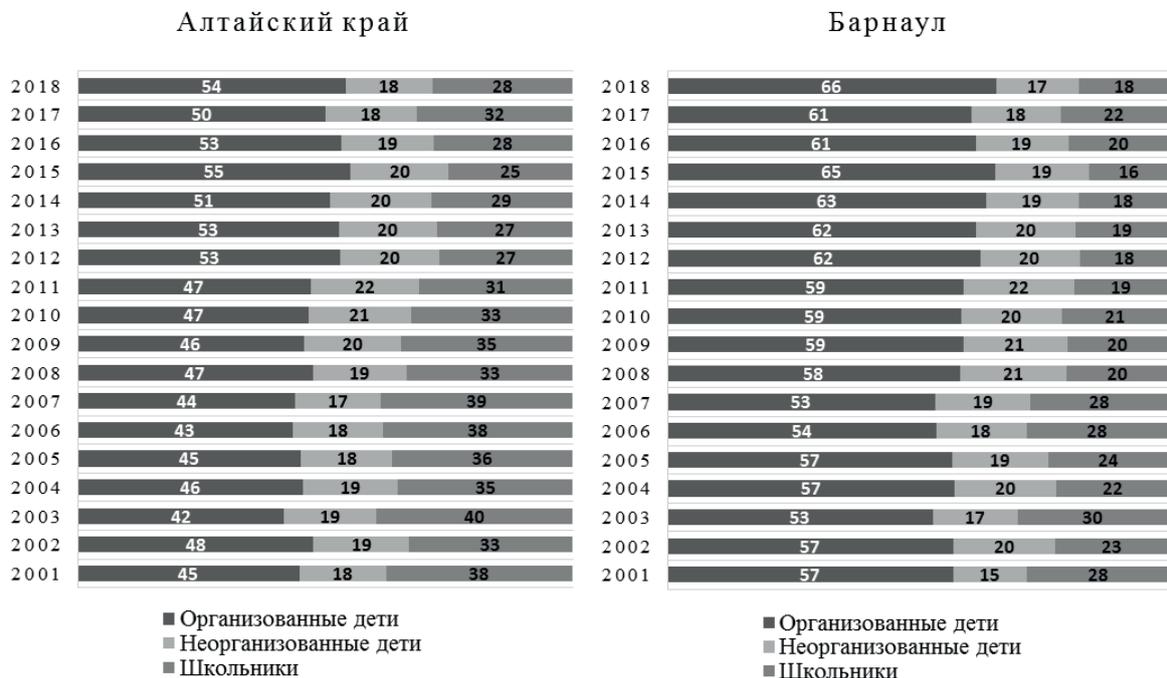
В Барнауле средний многолетний показатель заболеваемости ветряной оспой среди детей 3–6 лет составил  $755,1 \pm 0,03 \text{ ‰}$  и был выше показателей заболеваемости детей: 1-2 лет – в 2,5 раза ( $300,9 \pm 0,1 \text{ ‰}$ ), до 1 года – в 5,4 раза ( $140,0 \pm 0,8 \text{ ‰}$ ), 7–14 лет – в 6,2 раза ( $122,4 \pm 0,2 \text{ ‰}$ ) и 15–17 лет – в 16,8 раза ( $45,0 \pm 0,5 \text{ ‰}$ ) ( $p \leq 0,05$ ).

В структуре заболевших ветряной оспой в Алтайском крае и г. Барнауле занимали организованные дети – 48% и 59% соответственно. Школьники составили 33% и 22% соответственно, неорганизованные дети – по 19%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более высокие показатели заболеваемости были обусловлены возникновением вспышек в детских организованных коллективах. Сложившаяся ситуация объясняется высокой контагиозностью инфекции и распространением заболевания среди лиц, не имеющих перенесенной инфекции или вакцинации в анамнезе (рисунок 2а, б).

В настоящее время в Алтайском крае в ряде случаев в качестве специальных методов определения возбудителя и подтверждения диагноза используются молекулярно-биологические исследования отделяемого везикул на вирус ветряной оспы, а также определение антител классов IgM, IgG к вирусу ветряной оспы

в крови. Показана необходимость применения данных методов в случаях среднетяжелой и тяжелой форм инфекции у детей для предупреждения развития возможных осложнений. Также

в связи с возможностью проявления ветряной оспы в инаппарантной форме установление диагноза основывается на результатах лабораторных исследований.



2а

2б

Рисунок 2 (а, б) – Структура заболевших ветряной оспой детей до 17 лет по группам в Алтайском крае и г. Барнауле за 2001–2018 гг. (в %).

В настоящее время среди основных факторов риска развития тяжелого течения заболевания выделяют лейкозы, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию, применение иммуносупрессивной терапии и лечение кортикостероидами. К группе риска также относятся беременные женщины, поскольку возможна трансплацентарная передача вируса от больной матери ребенку. При этом случаи заболевания ветряной оспой новорожденного до 11 дня жизни будут признаны врожденной инфекцией.

Врожденные формы инфекции включают синдром врожденной ветряной оспы и неонатальную ветряную оспу. В течение первых 20 недель беременности внутриутробное инфицирование плода может способствовать самопроизвольному аборту, рождению ребенка с синдромом врожденной ветряной оспы либо внутриутробной смерти плода. Неонатальная ветряная оспа может развиваться в случае заболевания беременной женщины менее чем за 10 суток до родов. При этом сроки инфицирования будут определять тяжесть течения неонатальной ветряной оспы. В этой связи вакцинация при планировании беременности является одним из ключевых превентивных мероприятий, позволяющих снизить число среднетя-

желых и тяжелых форм развития заболевания у новорожденных.

### Заключение

Полученные в рамках проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости ветряной оспой результаты позволили определить, что в структуре заболевших как в Барнауле, так и в Алтайском крае основную долю составили дети в возрасте 3–6 лет. Данная категория детского населения характеризуется преимущественным отсутствием в анамнезе перенесенного заболевания и, как правило, отсутствием вакцинации. Возможное развитие среднетяжелых и тяжелых форм инфекции у новорожденных, инфицирование которых было реализовано трансплацентарной передачей вируса, также является одним из определяющих необходимость вакцинации против ветряной оспы факторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Краскевич Д.А., Старыгина В.В. Эпидемиологические закономерности ветряной оспы в Российской Федерации в 2007-2017 гг. – 2019.

2. Прокопьев М.Н., Алибутаев Р.Ч. Особенности течения ветряной оспы у детей, проходивших стационарное лечение. *World Science: Problems and Innovations*. 2019: 189-191.

3. Махнев М.В. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в лечении ветряной оспы у пациентов молодого возраста: их эффективность и показания к применению. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2019; 8(1): 28.

4. Боженова И.В., Паньков А.С., Соловых В.В. Ветряная оспа в приграничном регионе. Состояние проблемы. *Дезинфекционное дело*. 2019; 2: 64-68.

5. Сутенко А.Н. Вакцинопрофилактика ветряной оспы. *Медицина завтрашнего дня*. 2019: 234-235.

6. Dooling K.L. et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018; 67(3):103.

7. Жукова Я.С. и др. Особенности течения ветряной оспы среди госпитализированных больных детского возраста. *Медицина завтрашнего дня*. 2018: 206-207.

8. Лавров В.Ф. и др. Varicella Zoster-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; 4: 82-89.

9. Wong V., Levin T. Epidemiology of herpes zoster. *International Journal of Nursing and Health Care Research*. 2019: 1104. DOI: 10.29011/IJNHR-1104.1001104

10. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(5): 4-13.

11. Rafferty E. et al. Evaluation of the effect of chickenpox vaccination on shingles epidemiology using agent-based modeling. *Peer J*. 2018; 6: e5012.

12. Харит С.М., Фридман И.В. Вакцинопрофилактика как фактор биологической безопас-

ности. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3).

13. Загайнова С.М. и др. Сравнительные эпидемиологические аспекты развития эпидемического процесса ветряной оспы в странах с массовой иммунизацией и при её отсутствии (Алтайский край). *Журнал инфектологии*. 2018; 10(S2-1): 48-48.

14. Takahashi M. A vaccine to prevent chickenpox. *Natural History of Varicella-Zoster Virus*. CRC Press; 2018: 179-209.

15. Tak C.R. et al. The essential role of pharmacists facilitating vaccination in older adults: the case of Herpes Zoster. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019:1-6.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Перельская Екатерина Александровна, ординатор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126. Тел.: (3852) 566924. E-mail: katrin\_05\_07\_1995@mail.ru

#### Информация об авторах

Сафьянова Татьяна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126. Тел.: (3852) 566924. E-mail: tvsafyanova@yandex.ru

Широкоступ Сергей Васильевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 566869. E-mail: shirokostup@yandex.ru

УДК 616.33-615.276-092

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Лоренц С.Э., Жариков А.Ю.

*В обзоре проанализированы современные данные исследований о факторах, причинах и механизмах развития НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка. Рассмотрена роль простагландинов, оксида азота, свободнорадикального окисления и процессов апоптоза в защите и повреждении слизистой оболочки желудка. На основании собранных данных предложен новый вектор разработки эффективных схем фармакологической коррекции НПВП-индуцированной гастропатии.*

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, простагландины, окислительный стресс, апоптоз, слизистая оболочка желудка.

*The review analyzes modern research data on the factors, causes and mechanisms of development of NSAID-induced injury of the gastric mucosa. The role of prostaglandins, nitrogen oxide, free radical oxidation, and apoptosis processes in protection and damage of the gastric mucosa was studied. On the basis of collected data, a new vector of development of effective schemes of pharmacological correction of NSAID-induced gastropathy was proposed.*

**Key words:** NSAID gastropathy, prostaglandins, oxidative stress, apoptosis, gastric mucosa.

Заболеваемость различными патологиями органов пищеварения, по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, составляет около 34 чел./1000 чел. населения и за последние 10 лет остается примерно на одном уровне, не имея тенденции к снижению [1]. Важную роль в этом ряду занимают гастропатии, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные гастропатии). Данный термин описывает выявляемое при эндоскопическом исследовании повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ с формированием эрозий и язв. Использование НПВП является второй по значимости после инфицирования *Helicobacter Pylori* причиной развития эрозивных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) [2, 3]. При этом заболеваемость *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью в ЕС, США, Японии и других странах постепенно уменьшается, тогда как НПВП-индуцированные гастропатии встречаются все чаще и на данный момент все увереннее закрепляются в качестве основного неинфекционного этиологического фактора развития язвенной болезни желудка [4–6].

На сегодняшний день доказана прямая зависимость между эпидемиологией язвенной болезни желудка и гастрита и заболеваемостью ревматоидным артритом, артрозами и другими воспалительными заболеваниями, фармакотерапия которых требует длительного назначения НПВП [6–9]. При этом установлено, что 40–50% всех острых желудочных кровотечений, потребовавших эндоскопического или хирургического вмешательства, обусловлены приемом НПВП [10–13]. При общей смертно-

сти от этих осложнений около 10%, среди этих людей в 2–3 раза чаще оказываются пациенты, получающие НПВП, чем лица, не получающие препараты данной группы [14–19].

В то же время, медицинское применение НПВП имеет столь важное значение, что отказаться или хотя бы ограничить прием этих препаратов возможным в обозримом будущем не представляется. Кроме того, как известно, механизм ulcerогенного действия НПВП практически идентичен основному механизму противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия НПВП, заключающемуся в блокаде циклооксигеназы и нарушении синтеза простагландинов [20–22]. Это означает, что любое медицинское применение НПВП, особенно неселективного действия на ЦОГ-1,2, может и будет сопровождаться развитием гастропатии. Обозначенную проблему в определенной степени удалось решить, создав НПВП, селективно ингибирующие ЦОГ-2 [23–25]. Однако оказалось, что данные лекарственные средства обладают несоизмеримо более слабыми фармакологическими эффектами, нежели неселективные ингибиторы ЦОГ-1,2, которые по этой причине остаются наиболее часто применяемыми препаратами.

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в подходе к рациональному применению НПВП, высокая вероятность развития неблагоприятных явлений со стороны ЖКТ при приеме этих препаратов сохраняется. В связи с этим актуальным остается вопрос поиска новых эффективных и безопасных фармакологических средств для профилактики НПВП-индуцированных гастропатий.

Спектр лекарственных средств, используемых для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, широк и включает в себя антациды, препараты висмута, аналоги простагландина, антисекреторные препараты (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы) [26]. Однако терапия этими группами препаратов все еще несовершенна, ограничениями часто являются побочные эффекты.

Учитывая тот факт, что ингибирование ЦОГ и снижение синтеза эндогенных простагландинов занимает лидирующую позицию среди механизмов повреждающего действия НПВП, применение экзогенных простагландинов является оправданным для профилактики возникновения повреждений.

Синтетический аналог простагландина E1 мизопростол по результатам крупного мета-анализа продемонстрировал эффективность в профилактике язв желудка (74%) и двенадцатиперстной кишки (53%) по сравнению с плацебо [27]. Частота серьезных ЖКТ-осложнений в группе больных, получавших НПВП в сочетании с 800 мкг мизопростола, составила 0,76% по сравнению с группой, получавшей плацебо, – 1,5%, причем наиболее опасная патология – перфорация язвы – возникла на фоне приема мизопростола в 10 раз реже, чем в контроле [28]. Эффект мизопростола связан с его способностью стимулировать продукцию бикарбонатов и слизи, поддерживать нормальный местный кровоток и целостность слизистой оболочки как защитного барьера. Мизопростол усиливает пролиферацию эпителия слизистой оболочки в ответ на повреждение [29].

К сожалению, клиническая польза мизопростола ограничена в основном его желудочно-кишечными побочными эффектами, такими как спазмы, боли в животе и диарея, а также побочными эффектами, не связанными с ЖКТ (повышение сократительной активности миометрии; системная вазоплегия: гипотензия, гиперемия лица, головные боли) [30].

В настоящий момент центральное место в лечении и профилактике НПВП-гастропатий занимают антисекреторные препараты, такие как блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [26, 31].

При этом, при сравнении этих двух основных групп препаратов, многие исследования подтверждают, что блокаторы гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин) недостаточно эффективны в лечении НПВП-индуцированных гастропатий. Препараты группы ИПП (омепразол) проявляют наиболее высокую терапевтическую активность как в лечении, так и в профилактировании патологии [32–35; 31].

Они обеспечивают более мощное и продолжительное торможение секреции желудочной кислоты, более высокую скорость заживления

и облегчение симптомов и рекомендуются в качестве начальной терапии для большинства пациентов. Согласно мета-анализу рандомизированных контролируемых исследований, ингибиторы протонного насоса по сравнению с блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов систематически демонстрируют лучшие результаты [19, 36, 37]. По данным исследования OMNIUM, удалось поддержать ремиссию на фоне приема НПВП в течение 6 мес. при назначении омепразола у 61% больных, а при назначении мизопростола у 48% больных. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин, в предупреждении НПВП-гастропатий и по данным исследования ASTRONAUT [38, 39].

Несмотря на высокую эффективность, группу ИПП нельзя считать идеальной для профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий. В последние десятилетия все чаще сообщается о нежелательных эффектах, вызванных длительным применением данной группы.

Во-первых, эти препараты не защищают в достаточной степени слизистую кишечника. В одном из исследований продемонстрировано, что 68% пациентов испытывают повреждение кишечных мембран через 2 недели после применения внутрь НПВП в сочетании с ИПП [40]. Поскольку pH в желудке очень низок, ИПП являются эффективными средствами лечения НПВП-индуцированных язв желудка [38]. Тем не менее, эти препараты теряют свою значимость, поскольку pH составляет около 8. В кишечнике НПВП снижают продукцию АТФ в митохондриях кишечных эпителиальных клеток; следовательно, проницаемость мембраны увеличивается в результате нарушения системы обслуживания в соединении между клетками [41]. Кишечные бактерии, желчные кислоты и протеазы, таким образом, проникают через клеточную мембрану, что приводит к миграции и активации нейтрофилов. Активированные нейтрофилы продуцируют цитокины или оксид азота, который вызывает повреждение кишечных мембран [42].

Во-вторых, что более важно, одним из часто встречаемых в литературе ограничений является информация о том, что ИПП могут изменять состав микробиома кишечника, что даже усугубляет индуцированное НПВП повреждение тонкого кишечника [43–45]. Мета-анализ, опубликованный в 2013 году, оценивающий связь между приемом пациентами ИПП и бактериальным разрастанием микрофлоры тонкого кишечника, привел к выводу, что использование ИПП было статистически связано с риском чрезмерного роста бактерий тонкого кишечника. Предположительно, этот эффект может быть связан с хроническим подавлением кислоты и полученной гипохлоргидрией, являю-

щейся прямым следствием механизма действия ИПП [46].

Таким образом, современные методы терапии и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий сложно назвать совершенными. Все еще остается ряд нерешенных проблем, связанных с недостаточной эффективностью или нежелательными реакциями на терапию, соответственно, вопрос поиска оптимальных средств защиты еще не закрыт.

Суть проблемы эффективной и безопасной профилактики НПВП-индуцированной гастропатии заключается в том, что на данный момент в терапевтической практике нет лекарственных средств, достаточно эффективно подавляющих развитие эрозивных повреждений без влияния на секреторную и сократительную функции желудка. Для того чтобы установить наиболее эффективный механизм предотвращения ulcerогенного действия НПВП, необходимо досконально понимать патогенез данного вида гастропатии. Только на основании глубокого понимания механизмов, участвующих в патологии, можно разработать схемы, эффективно предотвращающее повреждающее действие, но при этом не угнетающие необходимые для нормального пищеварения функции ЖКТ.

### **Защитные факторы слизистой оболочки желудка**

#### **Общие механизмы защиты**

Известно, что возникновение эрозий в слизистой оболочке желудка происходит, когда баланс между агрессивными и защитными факторами смещается в сторону агрессивных. Основными источниками повреждений СОЖ являются кислотно-пептический фактор, грубоволокнистые и агрессивные химические компоненты пищи, яды и токсичные лекарственные препараты, а также болезнетворные бактерии и продукты их жизнедеятельности (*H. pylori*, стрептококки, стафилококки, грибы рода *Candida* и др.) [47].

Механизмы защиты желудка можно разделить на три основных уровня: преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитный механизм [48, 49].

Преэпителиальный защитный механизм состоит в основном из слизистого слоя, который содержит слизистые, бикарбонатные и поверхностно-активные фосфолипиды и предотвращает контакт эпителиальных клеток с люминальными вредными агентами, такими как желудочная кислота. Слизь представляет собой водонерастворимый гель, состоящий из гликопротеиновых полимеров, тесно прилегающих к поверхности эпителиальных клеток. В состав ее входят IgA, лизоцим, лактоферрин и другие компоненты. Слой слизи защищает слизистую оболочку желудка от физических и химиче-

ских воздействий, от действия соляной кислоты и пепсина, бактерий, вирусов и их токсинов [50]. Секрция бикарбонатов уменьшает агрессивные свойства соляной кислоты и повышает уровень pH защитного слоя слизи. Слизь и бикарбонаты секретируются желудочными эпителиальными клетками (а именно поверхностными добавочными клетками). В результате pH на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка обычно поддерживается в нейтральном диапазоне, когда pH просвета желудка достигает 1–2.

Сами поверхностные эпителиальные клетки служат второй линией защиты. Их плотные узловые комплексы ограничивают диффузию ионов водорода, они отвечают за секрецию слизи и бикарбоната, а также обладают способностью мигрировать в место повреждений для восстановления поврежденного региона (реституция).

Микроциркуляция слизистой оболочки желудочного подслизистого слоя относится к важнейшим постэпителиальным механизмам защиты. Кровоток обеспечивает достаточный запас микронутриентов и кислорода для обеспечения нормальной жизнедеятельности эпителиальных клеток и достаточной секреции слизи и бикарбоната. Кроме того, защитной функцией является удаление кислотных и других токсичных побочных продуктов обмена. Облегчая удаление кислоты, повышенный микроциркуляторный кровоток предотвращает накопление вредной концентрации ионов H<sup>+</sup> в ткани и, таким образом, ограничивает кислотное повреждение поверхности слизистой оболочки [51].

#### **Роль оксида азота**

Одним из важных постэпителиальных защитных факторов является оксид азота (NO). NO синтезируется ферментом NO-синтазой (NOS), которая конвертирует L-аргинин в цитруллин с высвобождением оксида азота. Фермент представлен в организме в трех изоформах: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS) [52, 53]. eNOS и nNOS экспрессируются в нормальных условиях эндотелиальными клетками и нейронами соответственно и выполняют ряд важных поддерживающих гомеостаз функций, таких как вазопротекция, поддержание нормальной микроциркуляции, оптимизация нейротрансмиссии и поддержание нейропластичности [54].

Оксид азота путем активации гуанилатциклазы и через накопление вторичного посредника циклического гуанозинмонофосфата участвует во многих протективных процессах в слизистой оболочке желудка: стимуляции выработки защитной слизи, ангиогенезе, регенерации поврежденных участков СОЖ [55]. Его

конечные эффекты – антиагрегирующий, вазодилатирующий, противосвертывающий.

iNOS, не секретируемая в нормальных условиях, экспрессируется в большей степени макрофагами и нейтрофилами в соответствующих условиях, связанных с воспалением [56]. При высокой экспрессии iNOS или разобщении eNOS в ходе биохимических реакций вместо формы NO могут начать накапливаться активные формы азота, например, пероксинитрат (ONOO<sup>-</sup>) [57]. Это очень активный окислительный радикал, который участвует в модификации липидов, повреждает ДНК, подавляет функции ферментов и т.п. Образование активных форм азота является нежелательной реакцией и может закреплять патологические механизмы при изъязвлении.

Повреждающее действие агрессивных факторов в разной степени ослабляет эффективность вышеперечисленных защитных механизмов, поэтому достаточное понимание их роли важно для определения патогенетических механизмов развития гастропатий. В частности, именно под воздействием лекарственных препаратов и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов может снижаться активность работы защитных факторов, и в этом случае регенерация слизистой становится недостаточной, развиваются эрозивные повреждения.

### Роль простагландинов

Впервые защитная роль простагландинов (PG) в слизистой оболочке желудка была показана А. Robert в 1979 году [115]. Ученые обнаружили защитный эффект простагландина E<sub>2</sub> в слизистой оболочке желудка крыс при гастропатиях, индуцированных различными токсикантами [10]. Так, ими была предложена концепция “цитопротекции”, которая подразумевала защиту клеток слизистой от повреждения без существенного снижения секреции кислоты.

Обмен простагландинов в клетках слизистой оболочки желудка последовательно катализируется несколькими ферментами. Первый этап синтеза из арахидоновой кислоты происходит под действием так называемой PG H<sub>2</sub> синтазы, имеющей два каталитических центра: циклооксигеназу и пероксидазу.

Известно, что циклооксигеназа существует в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Хотя обе изоформы катализируют одни и те же реакции, ЦОГ-1 является конститутивным ферментом в большинстве клеток: он синтезируется и активен в базальном состоянии; уровень активности ЦОГ-1 не меняется значительно в процессе роста и развития клеток. В то же время, ЦОГ-2 обычно присутствует в тканях в незначительных количествах и значительно индуцируется цитокинами, факторами роста и другими стимуля-

торами во время воспалительной реакции [58, 59]. В некоторой мере эйкозаноиды, продуцируемые ЦОГ-1, участвуют в осуществлении базисных функций, таких как секреция слизи для защиты слизистой оболочки желудка, гемостаз и поддержание функции почек, в то время как синтезируемые ЦОГ-2 приводят к воспалительным и другим патологическим изменениям [60]. Однако разделение изоформ ЦОГ на “физиологическую” и “патологическую” не совсем корректно, оба этих фермента могут участвовать в защитных функциях организма. Так, ЦОГ-1 в основном отвечает за выработку конститутивных эндогенных ПГ, участвующих в защите слизистой оболочки, тогда как ЦОГ-2 в основном отвечает за те, которые участвуют в заживлении уже появившихся язв желудка или тонкой кишки [61, 62].

Циклооксигеназы катализируют превращение арахидоновой кислоты в нестабильное соединение PGG<sub>2</sub>, которое впоследствии конвертируется пероксидазой в PG H<sub>2</sub>. Затем под действием ряда PG-метаболизирующих ферментов (синтаз) исходное соединение превращается в PGE<sub>2</sub>, 6-кето PGF 1α, тромбоксан B<sub>2</sub>, PGF 2α и PGD<sub>2</sub>.

Ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки играет PGE<sub>2</sub>. Его функциональная активность опосредуется через рецепторы, связанные с G-белком, который подразделяется на 4 специфических подтипа: EP1-EP4, и их распределение объясняет множественные эффекты этого простааноида.

Стимуляция EP1 рецепторов, связанных с Gq-белком, вызывает активацию фосфолипазы C (PLCβ) с последующим накоплением инозитол-трифосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG). Эти вторичные посредники высвобождают ионы кальция в цитозоль, что приводит к активирующим эффектам. EP2, EP4 рецепторы, будучи связанными с Gs-белком, активируют аденилатциклазу, которая отвечает за накопление другого вторичного мессенджера – цАМФ, который через цАМФ-зависимую протеинкиназу A осуществляет релаксирующие эффекты. EP3 рецепторы, связанные с Gi-белком, ингибируют аденилатциклазу, осуществляя противоположные эффекты.

Эндогенные простагландины играют роль в регуляции различных функций желудка, таких как секреция кислоты и гастрин, секреция слизи и бикарбоната, кровоснабжение и поддержание целостности слизистой оболочки, что способствует цитопротекции желудка [63]. Согласно исследованиям, PGE<sub>2</sub> ингибирует секрецию кислоты через рецепторы EP3 и увеличивает секрецию слизи и бикарбоната в желудке через рецепторы EP4 и EP1 [64-69]. При холодном стрессе, а также ишемии, сопровождающейся реперфузией, цитопротекция обу-

словлена в основном PGI<sub>2</sub> через рецепторы IP и частично EP<sub>4</sub>. PGI<sub>2</sub> поддерживает микроциркуляцию в слизистой оболочке, а также менее эффективно, чем PGE<sub>2</sub>, снижает желудочную секрецию кислоты и гастрина.

PGE<sub>2</sub> также проявляет защитный эффект против вызванного кислотой повреждения двенадцатиперстной кишки и индуцированных индометацином поражений тонкой кишки через стимуляцию рецепторов EP<sub>3</sub> / EP<sub>4</sub>. Эти эффекты в желудке и двенадцатиперстной кишке функционально связаны с ингибированием желудочного сокращения (EP<sub>1</sub>), стимуляцией дуоденальной секреции HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (EP<sub>3</sub> / EP<sub>4</sub>) и подавлением бактериальной инвазии вследствие ингибирования кишечной моторики (EP<sub>4</sub>), а также стимуляцией секреции слизи (EP<sub>3</sub> / EP<sub>4</sub>). Кроме того, PGE<sub>2</sub> проявляет заживляющее действие на эрозии желудка и тонкой кишки посредством повышенной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и стимуляции ангиогенеза через активацию рецепторов EP<sub>4</sub>. Важно, что именно рецепторам EP<sub>1</sub> и их регуляции тонуса мускулатуры желудка, по современным представлениям, отводится лидирующая роль в протекторной функции простагландинов [39].

Очень важной частью защитного действия простагландинов является их эффективность в отношении тонуса и проницаемости сосудов. В частности, мощным вазодилататором и антиагрегантом является простаглицин (PGI<sub>2</sub>). Простаглицин снижает содержание ионов кальция в клетках путем накопления вторичного мессенджера – циклического аденозинмонофосфата. Вазодилатирующим эффектом обладает и PGE<sub>2</sub>, а PGE<sub>2</sub> отвечает в большей мере за вазоконстрикцию крупных сосудов и дилатацию мелких [60, 70, 71]. В целом, баланс процессов вазоконстрикции и вазодилатации поддерживает нормальную микроциркуляцию слизистой, обеспечивая достаточную скорость регенерации эпителия, тем самым выполняя протекторную функцию.

Простагландины играют ключевую роль в защите эпителия желудка, усиливая преэпителиальные, эпителиальные, постэпителиальные защитные механизмы: регулируют секрецию бикарбоната и слизи, ингибируют секрецию желудочной кислоты и играют важную роль в поддержании регенерации эпителиальных клеток и кровотока слизистой оболочки [72]. Именно поэтому препараты, способные ингибировать их синтез, проявляют столь высокую токсичность в отношении СОЖ.

#### Патогенетические механизмы НПВП-индуцированной гастропатии

Неоднократно показано, что хронический прием НПВП ведет к значительному увеличе-

нию риска развития язвенных поражений слизистой ЖКТ [72–74]. Суммируя общие патогенетические механизмы повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку органов пищеварения, необходимо выделить: 1) основной путь – блокирование выработки простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> (через ЦОГ); 2) путь вследствие основного и прочие механизмы: уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение выработки соляной кислоты и пепсиногена, повышение образования свободных радикалов и снижение образования глутатиона, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, увеличение содержания фактора некроза опухолей, увеличение синтеза токсичных для желудочной слизистой лейкотриенов B<sub>4</sub>, изменение внутриклеточного содержания кальция, разобщение окислительного фосфорилирования, ингибирование синтеза NO, что вызывает нарушение кровообращения и прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию в слизистой оболочке желудка, стимуляция апоптоза эпителиальных клеток [75].

Клеточными мишенями для не-ЦОГ-опосредованного действия НПВП являются цГМФ фосфодиэстераза, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, Retinoid X ресептор (регулирование липидного метаболизма), IKKβ, АМФ киназа и др. [75–78]. Также доказано, что вредные физиологические повреждения возникают в результате снижения кровотока в желудке и легкой ишемии, вызываемой слизистой оболочкой желудка. Адекватный кровоток может оказывать выраженное протективное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, предупреждая развитие экспериментальных эрозивных повреждений гастродуоденальной зоны. Гипоксия ткани слизистой, возникающая при нарушении кровотока, приводит к глубоким геморрагическим некрозам с образованием эрозий [79–81].

#### Циклооксигеназный путь

Наиболее важная роль в механизме ulcerогенного действия НПВП отводится ингибированию циклооксигеназы и, соответственно, нарушению метаболизма простагландинов. Экспериментально подтверждено, что НПВП вызывают поражения слизистой желудка в дозах, способных значительно снижать уровень PGE<sub>2</sub> [21, 22]. Ранее считалось, что именно ингибирование ЦОГ-1, конститутивной изоформы фермента, ответственно за развитие повреждения в слизистой оболочке желудка. Однако затем исследования подтвердили, что при подавлении эффектов ЦОГ-1 типа значительно повышается экспрессия генов ЦОГ-2 [22]. Такая реакция рассматривается как адаптивный

механизм защиты слизистой от агрессивных факторов в условиях подавления нормальных протективных функций. Соответственно, ингибирование двух изоформ одновременно способно принести намного более выраженный вред слизистой оболочке желудка, нежели ингибирование ЦОГ-1 отдельно [21].

Индометацин, производное индолуксусной кислоты, по данным мета-анализа результатов исследований гастротоксичности различных НПВП, является одним из препаратов с высокой вероятностью развития гастродуоденальных осложнений [116]. Индометацин – обратимый неселективный ингибитор ЦОГ, обратимо блокирует обе изоформы фермента. Это приводит к снижению концентрации простагландинов, в особенности ПГЕ<sub>2</sub>, в слизистой оболочке желудка и снижению всех протективных функций, происходит уменьшение синтеза слизи и бикарбоната, ухудшение кровотока слизистой оболочки, увеличение секреции кислоты, физико-химическое повреждение клеточных мембран [82, 83].

При всем этом, сам по себе факт ингибирования синтеза простагландинов является важным, но не единственным достаточным фактором для развития эрозий в слизистой желудка [84–86]. В целом, в развитии данного патологического эффекта принимает участие целый комплекс механизмов.

#### **Роль оксидативного повреждения в развитии гастропатий. Нарушение митохондриального метаболизма**

Считается, что НПВП-индуцированный митохондриальный окислительный стресс (MOS) является важным простагландин-независимым путем индукции повреждения слизистой желудка [77, 87, 88].

Митохондрии – мембранные органеллы клеток, выполняющие ряд важнейших функций. Структурная и функциональная целостность митохондрий лежит в основе поддержания биоэнергетического гомеостаза и клеточного здоровья. Постоянное динамическое равновесие важно для функций, выполняемых митохондриями, включая производство аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточную регуляцию уровня Ca<sup>2+</sup>, буферизацию эндоплазматического ретикулума и гибель клеток за счет активации апоптоза [88-91].

Митохондриальная дыхательная цепь является основным источником реактивных форм кислорода (ROS), которые в основном образуются в комплексах I и III дыхательной цепи. Что еще более важно, митохондриальная дыхательная цепь является в то же время одной из основных мишеней для разрушающих эффектов ROS. НПВП разобщают митохондриальное окислительное фосфорилирование, что сни-

жает концентрацию внутриклеточного АТФ. Это приводит к высвобождению цитохрома из митохондриального межмембранного пространства в цитозоль и к высвобождению ROS, такого как супероксид (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), тем самым вызывая активацию каспаз и перекисное окисление липидов клеток, все это приводит к клеточному апоптозу [60, 88, 92-96]. Кроме того, это изменение приводит к потере межклеточной целостности, поскольку межклеточные соединения находятся под контролем АТФ-зависимых актин-миозиновых комплексов и, как следствие, повышается проницаемость и последующие повреждения слизистой оболочки [72]. Повреждающее действие также снижает пролиферацию клеток СОЖ [9].

В исследовании, опубликованном в апреле 2019 года, было показано, что индометацин сдвигает динамику митохондрий в сторону усиленного деления, что индуцирует биоэнергетический кризис и затем вызывает апоптоз клеток слизистой оболочки желудка крысы *in vivo* [9].

Если говорить точнее о механизмах проапоптотического действия, показано, что одним из путей, активированных индометацином, является путь протеинкиназы С-дзета (PKCζ)-p38 MAPK-динамин-зависимый протеин 1, который является активатором митохондриального деления. Вследствие обнаруженного механизма индометацин вызывал нарушение метаболических параметров митохондрий: снижалось базальное дыхание, сильно уменьшалась продукция АТФ и происходила потеря клеточного резерва. Эти нарушения постепенно приводили к дополяризации митохондрий и индукции апоптоза клеток, который увеличивался в течение 24 часов после введения.

Важной проблемой в этом процессе является возможность образования замкнутого цикла: избыточная продукция ROS снижает потенциал митохондриальной мембраны, из-за чего нарушается нормальное течение биохимических реакций, из митохондрий высвобождаются новые избыточные количества ROS, которые разрушают мембраны митохондрий [97-98].

#### **Аутофагия как механизм гибели клеток под действием индометацина**

Одним из важных механизмов защиты клеток от апоптоза является макроаутофагия (аутофагия). Этот процесс активируется в случае повреждения клеток эпителия агрессивными факторами, в частности, аутофагия играет важную роль в поддержании гомеостаза клеток во время лишения питательных веществ, окислительного стресса или стресса эндоплазматического ретикулума [99]. Цель аутофагии состоит в том, чтобы разрушить лишние и поврежденные органеллы, цитозольные белки и инвазивные микроорганизмы внутри

клетки. В процессе аутофагии обычно перерабатываются макромолекулярные агрегаты, образующиеся в результате окислительного стресса, опосредованного путями, и может также снижаться митохондриальная выработка ROS путем рециркуляции старых и поврежденных митохондрий [100]. Таким образом, считается, что аутофагия является важным клеточным антиоксидантным механизмом [101].

Кодируется этот процесс генами, связанными с аутофагией (Atg), и включает в себя: образование и пролонгацию изолирующей мембраны, образование двухмембранного секвестрирующего компартмента, называемого фагофором, который превращается в аутофагосому (сливаясь с лизосомой) [102]. После того, как частица доставлена в лизосому и разложена, полученные макромолекулы (или малые молекулы) высвобождаются обратно в цитозоль и используются в качестве компонентов для построения новых макромолекул и источников энергии для поддержания жизнеспособности клеток, что составляет доминирующую роль аутофагии [103]. Однако считается, что чрезмерная аутофагия также может быть вовлечена в процесс гибели клеток [104].

Данные, полученные в ходе исследований влияния индометацина на процесс аутофагии, неоднозначны. С одной стороны, ряд исследований сообщает, что ингибирование аутофагии фармакологическими или генетическими средствами защищает клетки от цитотоксичности индометацина, в связи с чем возникает предположение, что индометацин вызывает повреждение, стимулируя чрезмерную аутофагию [40, 97, 105].

С другой стороны, в литературе есть данные, демонстрирующие, что индометацин ингибирует процесс аутофагической деградации [106]. В исследовании 2018 года показано, что препарат нарушал лизосомальную функцию, повышая проницаемость мембран лизосом. Также обнаружено, что, повышая лизосомальный pH, индометацин ингибировал активность кислых лизосомальных ферментов. Однако предположение об ингибировании аутофагии более вероятно применимо в отношении измененных клеток (неоплазий) желудка, а данные, указывающие на активацию процесса, более обширны.

При этом интересно, что, как упоминалось ранее, аутофагия может возникать в ответ на митохондриальный оксидативный стресс, а также на стресс эндоплазматического ретикулума. Таким образом, эти механизмы могут быть как последовательными, так и параллельными звеньями патогенеза НПВП-индуцированной гастропатии. Действительно, есть исследования, обнаружившие взаимосвязь между этими видами стресса и активацией аутофагии [97, 106]. При этом доказано, что эти стрессовые влияния

и накопление активных форм кислорода внутри клеток под действием индометацина провоцируют фосфорилирование Atg и аутофагию в клетках слизистой оболочки кишечника, что позволяет предположить наличие такой же причинно-следственной взаимосвязи процессов в ткани желудка [97, 106].

#### **Другие механизмы повреждающего действия**

Обсуждая механизмы PG-независимого повреждения индометацином, следует отметить еще один обнаруженный путь его пагубного влияния на слизистую. Изменение окислительно-восстановительного гомеостаза активирует сигнализацию ядерного фактора κB (NF-κB), который связан с провоспалительным повреждением тканей [107]. NF-κB является ядерным белком, одним из важнейших супрессоров апоптоза. NF-κB регулирует экспрессию более 400 генов, многие из которых являются критическими для выживания клеток [108]. При предотвращении активации или ингибировании этого фактора запускается несколько механизмов апоптоза, включая митохондриальный путь через высвобождение цитохрома C и активацию каспазы-3. Снижается экспрессия ряда белков-ингибиторов апоптоза и ингибиторов каспаз [78].

Индометацин, имея кислотную природу (рKa=4,5), в кислой среде желудка остается в неионизированном состоянии и может проникать внутрь клеток [109]. В цитоплазме клеток (pH 7,1) молекула ионизируется и теряет способность к диффузии. Накопление ионов препарата внутри клеток усугубляет гастротоксичность [60]. Так, происходит индукция местной обратной диффузии ионов H<sup>+</sup> в слизистую оболочку желудка, нарушается нормальное кислотно-щелочное равновесие в клетках, возникает тканевая ацидоз и повреждение клеток [82].

Была также продемонстрирована роль повышенного мышечного сокращения в патогенном механизме индуцированного индометацином изъязвления желудка [110-112]. W.A. Mersereau и E.J. Hinchey [111] были первыми, кто продемонстрировал важность гипермобильности желудка и складок слизистой оболочки в генезе поражений желудка в ответ на НПВП. Группа японских ученых сообщала, что индометацин в ulcerогенной дозе усиливает моторику желудка и вызывает микроциркуляторные нарушения из-за патологического сдавления слизистой оболочки желудочной стенки [112-113]. Экспериментально значимость этого звена была продемонстрирована следующим образом: при введении индометацина в низкой дозе, способной ингибировать синтез PG, препарат показал более 90% ингибирования генерации PG слизистой оболочки, однако метод сам по себе

не вызывал какого-либо повреждения желудка. При этом, когда индометацин вводили в комбинации с 2-дезоксид-глюкозой (агент, вызывающий гипермобильность желудочной стенки), введение спровоцировало тяжелые поражения в желудке. Таким образом, ученые пришли к выводу, что дефицит PG может иметь решающее значение в увеличении восприимчивости слизистой оболочки к повреждению на фоне гипермобильности [86].

Влияние индометацина на сократительную активность желудка кажется особенно важным на фоне обнаруженной закономерности: в одном из экспериментов ингибиторы кислотности желудка не защищали слизистую желудка от повреждений в присутствии экзогенной кислоты, в отличие от атропина, который снижал перистальтику желудка и предотвращал образование эрозий даже в присутствии экзогенной кислоты [110].

### Заключение

Тот факт, что основную роль в развитии НПВП-индуцированных гастропатий играет недостаток простагландинов, остается неоспоримым и подтверждается многими экспериментальными данными. Однако один только недостаток простагландинов не является единственным фактором, провоцирующим возникновение эрозивных повреждений СОЖ. Помимо ингибирования циклооксигеназы, индометацин оказывает многогранное повреждающее воздействие на течение окислительных процессов в митохондриях, что приводит к накоплению токсических продуктов, фрагментированию митохондрий и, в конце концов, апоптозу клеток. Кроме этого, окислительный стресс также неразрывно связан с активацией аутофагии как отдельным механизмом защиты клеток, но в случае патологии приводящим к их гибели. В связи с этим, роль митохондриального окислительного стресса в патогенезе НПВП-индуцированных гастропатий является весомой и, по мере углубления знаний о ней, приобретает все большее значение в понимании механизмов повреждающего действия на слизистую.

Доказано, что острая фаза повреждения слизистой желудка включает в себя воспалительные реакции и дисбаланс окисления, при которых наблюдается up-регуляция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкины (IL-1β и IL-6), миграция нейтрофилов и мононуклеарных клеток и генерация свободных радикалов [117-118]. Поэтому на сегодняшний день актуально мнение, что терапевтические мишени при эрозивных процессах в желудке не должны ограничиваться контролем секреции кислоты, а также включать контроль воспалительных реакций

и регуляцию несбалансированного окисления [114].

Учитывая потребность современного общества в эффективной, а главное, безопасной профилактике НПВП-гастропатий, потенциально идеальным лекарственным средством для этой цели может стать только такое средство, которое не подавляет основные пищеварительные функции желудка, но при этом способствует более эффективной защите слизистой, снижает выраженность окислительного стресса, нормализует процессы апоптоза и аутофагии в клетках СОЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. URL: [www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare).
2. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002 ; 359(9300): 14-22.
3. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, et al. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol*. 2006; 41(1): 41-6.
4. Nakayama M, Iwakiri R, Hara M, et al. Low-dose aspirin is a prominent cause of bleeding ulcers in patients who underwent emergency endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009; 44(9): 912-918.
5. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs - a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(4): 285-9.
6. Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(4): 382-389.
7. Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 3: 105-109.
8. Хуцишвили М.Ш. Региональные особенности фармакоэпидемиологии нестероидных противовоспалительных препаратов и возможности оптимизации их потребления: на примере Правобережного района Республики Северная Осетия-Алания: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Волгоград, 2007; 22.
9. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR*. 2012; 4(5): 10-19.

10. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2003; 5:70-74.
11. Евсеев МА. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. *Русский медицинский журнал*. 2006; 15: 1099-107.
12. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Бабяну А.В., Каратеев А.Е. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013; 4: 11-7.
13. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5): 821-847.
14. Маев И.В., Цуканов В.В., Третьякова О.В. и др. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений. *Фарматека*. 2012; 2: 56-59.
15. Чернооков А.И., Яковченко А.В., Наумов Б.А. Эпидемиология сочетанных осложненных язвенной болезни желудка III типа и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 5(S32): 42.
16. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Швыдко В.С., Бурагина Т.А. Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. *Медицинский совет*. 2013; 10: 22-26.
17. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(8): 2433-2440.
18. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4(5): 206-222.
19. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(Suppl 3:S5). doi: 10.1186/ar4177.
20. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*. 1979; 77: 433-443.
21. Tanaka A, Araki H, Komoike Y, Hase S, Takeuchi K. Inhibition of both COX-1 and COX-2 is required for development of gastric damage in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Physiol Paris*. 2001; 95(1-6): 21-27.
22. Tanaka A, Araki H, Hase S, Komoike Y, Takeuchi K. Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 2(16): 90-101.
23. Moore R., Derry S., Makinson G., McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthr. Res. Ther*. 2005; 7: 644-665.
24. Simon L, Weaver A, Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA*. 1999; 282; 1921-1928.
25. Emery P, Zeidler H, Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized doubleblind comparison. *Lancet*. 1999; 354: 2106-2111.
26. Ким В.А. НПВП-гастропатия и роль простагландинов в ее возникновении, профилактике и лечении. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 8: 84-91.
27. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006; 119: 624-638.
28. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New Stand Arth Care*. 1996; 5: 2-6.
29. Зборовская И.А. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами. Клиническое значение, лечение, профилактика. Методическое пособие для практических врачей. Волгоград, 2005.
30. Robinson DR. Eicosanoid, inflammation and anti inflammation drug. *Clin Ex Rheumatol*. 1987; 7(3): 155-161.
31. Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor*. 2015. Elsevier; New York, NY, USA: 2015.
32. Tildesley G. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 474-478.
33. Lancaster-Smith MJ. Ranitidine in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut*. 1991; 252-255.
34. Hudson N, Taha AS, Russell RI. et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*. 1997; 112(6): 1817-1822.
35. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996; 334(22): 1435-1439.
36. Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in

the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 661–665.

37. Szabó IL, Mátics R, Hegyi P. et al. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017; 26(4): 395–402. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra.

38. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg CJ. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(11): 719–726.

39. Takeuchi K. Gastric cytoprotection by prostaglandin E<sub>2</sub> and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(1): 3–14.

40. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1040–1045.

41. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology.* 1993;104: 1832–1847.

42. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 879–888.

43. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(22): 6817–6819.

44. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE. et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut.* 2016; 65(5): 749–756.

45. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011; 141(4): 1314–2222. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075.

46. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(5): 483–490.

47. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии.* Москва: МЕДпресс-информ; 2013: 224.

48. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL. et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition.* New York: McGraw-Hill Professional; 2008; 1855–1872.

49. Cryer B, Spechler SJ. Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver*

*Disease 8th Edition.* Philadelphia: Saunders; 2006; 1089–1110.

50. Powell DW. Physiological concepts of epithelial barriers. In: Allen A, Flemström G, Garner A, Silen W, Turnberg LA., eds. *Mechanisms of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract.* New York: Raven Press; 1984; 1–5.

51. Holzer P, Livingston EH, Guth PH. Sensory neurons signal for an increase in rat gastric mucosal blood flow in the face of pending acid injury. *Gastroenterology.* 1991;101: 416–423.

52. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol.* 1995; 57: 707–736.

53. Cho CH. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders. *J Physiol Paris.* 2001; 95: 253–256.

54. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012; 33: 829–837.

55. Furukawa O, Kume E, Sugamoto S. et al. Effect of ecabet disodium, a novel locally-acting antiulcer drug, on epithelial restitution following injury by hypertonic NaCl in bullfrog stomach in vitro. *Digestion.* 2000; 62(2-3): 116–125.

56. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense. A little goes a long-way. *Gastroenterology.* 2000; 119: 512–520.

57. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism. *Physiol Rev.* 2018; 98(1): 3–58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017.

58. O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett.* 1993; 330: 156–160.

59. Kargman S, Charleson S, Cartwright M, Frank J, Riendeau D, Mancini J. et al. Characterization of Prostaglandin G/H Synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology.* 1996; 111: 445–454.

60. Tripathi KD. *Essentials of medical pharmacology.* Jaypee Brothers Medical Pub: 2013; 1080.

61. Takeuchi K, Amagase K. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E<sub>2</sub> and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Current Pharmaceutical Design.* 2018; 24(18): 2002–2011. doi: 10.2174/1381612824666180629111227.

62. Takeuchi K. Prostaglandin EP receptors and their roles in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. *Adv Clin Chem.* 2010; 51: 121–144.

63. Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol.* 1983; 245: G601–G623.

64. Yokotani K, Okuma Y, Osumi Y. Inhibition of vagally mediated gastric acid secretion by activation of central prostanoid EP3 receptors in urethane-anesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1996; 117:653–656.
65. Takahashi S, Takeuchi K, Okabe S. EP4 receptor mediation of prostaglandin E2-stimulated mucus secretion by rabbit gastric epithelial cells. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58: 1997–2002.
66. Ohno T, Katori M, Majima M, Saeki T, Boku K, Nishiyama K. et al. Dilatation and constriction of rat gastric mucosal microvessels through prostaglandin EP2 and EP3 receptors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 1243–1250.
67. Takeuchi K, Aihara E, Sasaki Y, Nomura Y, Ise F. Involvement of cyclooxygenase-1, prostaglandin E2 and EP1 receptors in acid-induced HCO<sub>3</sub> – secretion in stomach. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 661–676.
68. Takeuchi K, Ukawa H, Kato S, Furukawa O, Araki H, Sugimoto Y. et al. Impaired duodenal bicarbonate secretion and mucosal integrity in mice lacking prostaglandin E receptor subtype EP3. *Gastroenterology.* 1999; 117: 1128–1135.
69. Takeuchi K, Yagi K, Kato S, Ukawa H. Roles of prostaglandin E-receptor subtypes in gastric and duodenal bicarbonate secretion in rats. *Gastroenterology.* 1997; 113: 1553–1559.
70. Литвицкий П.Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5(4): 75-81.
71. Шалыгин Л.Д. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова.* 2015; 10(2): 109-116.
72. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.* 2011; 48(2): 107-111. doi: 10.3164/jcbrn.10-79.
73. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long-term use of ASA: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321(7270): 1183-1187.
74. Cryer B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal toxicity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2001; 17: 503-512
75. Калягин А.Н. Поражения кишечника, вызванные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинские новости (Беларусь).* 2003; 7: 71-74.
76. Sagi SA, Weggen S, Eriksen J, Golde TE, Коо EH. The non-cyclooxygenase targets of non-steroidal anti-inflammatory drugs, lipoxygenases, peroxisome proliferator-activated receptor, inhibitor of kappa B kinase, and NF kappa B, do not reduce amyloid beta 42 production. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(34):31825-31830.
77. Mazumder S, De R, Debsharma S, Bindu S, Maity P, Sarkar S, Saha SJ et al. Indomethacin impairs mitochondrial dynamics by activating the PKC $\zeta$ -p38-DRP1 pathway and inducing apoptosis in gastric cancer and normal mucosal cells. *J. Biol. Chem.* 2019; 294(20):8238-8258. doi: 10.1074/jbc.RA118.004415.
78. Gurbinar E, Grizzle WE, Piazza GA. COX-Independent Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Anti-Inflammatory Drugs. *Front Oncol.* 2013; 3: 181.
79. Main IH, Whittle BJ. Investigation of the vasodilator and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British journal of pharmacology.* 1975; 53(2): 217-224.
80. Sibilia V, Pagani F, Rindi G, Lattuada N, Rapetti D, De Luca V. et al. Central ghrelin gastroprotection involves nitric oxide/prostaglandin cross-talk. *Br J Pharmacol.* 2008; 154(3): 688-697.
81. Винник Ю.С., Картель С.И., Черданцев Д.В., Вахрунин А.А., Первова О.В. Микроциркуляция слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. *Методология флуометрии.* 1998; 2: 83-88.
82. Scarpignato C, Bjarnason I, Bretagne J. et al. Towards a GI safer antiinflammatory therapy. *Gastroenterol Int.* 1999; 12(4): 186–215.
83. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology.* 2008; 135(1): 41-60.
84. Komoike Y, Takeeda M, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Prevention by parenteral aspirin of indomethacin-induced gastric lesions in rats: mediation by salicylic acid. *Dig Dis Sci.* 2002; 47(7): 1538-1545.
85. Whittle BJ. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rats. *Gastroenterology.* 1981; 80(1): 94-98.
86. Takeuchi K, Kato S, Nishiwaki H, Hirata T. Analysis of pathogenic elements involved in gastric lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12(5): 360-367.
87. Bindu S, Mazumder S, Dey S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induces proinflammatory damage in gastric mucosa through NF- $\kappa$ B activation and neutrophil infiltration: Anti-inflammatory role of heme oxygenase-1 against nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013; 65: 456-467.
88. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007; 12(5): 913-922.
89. van der Blik AM, Shen Q, Kawajiri S. Mechanisms of mitochondrial fission and fu-

sion. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013. 5(6). doi: 10.1101/cshperspect.a011072.

90. Skulachev VP. Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables. *Trends Biochem Sci.* 2001; 26(1):23-29.

91. Bjarnason I, Takeuchi KJ. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *Gastroenterol.* 2009; 44 (19): 23-29.

92. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC. et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37: 755–767.

93. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ. et al. Role of gastric acid secretion in progression of acute gastric erosions induced by ischemia-reperfusion into gastric ulcers. *Eur J Pharmacol.* 2000; 398: 147–158.

94. Tsutsumi S, Tomisato W, Takano T, Rokutan K, Tsuchiya T, Mizushima T. Gastric irritant-induced apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1589:168–180.

95. Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M. et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(1): S76–S83.

96. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wrigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 289–299.

97. Harada S, Nakagawa T, Yokoe S, Edogawa S, Takeuchi T, Inoue T. et al. Autophagy Deficiency Diminishes Indomethacin-Induced Intestinal Epithelial Cell Damage through Activation of the ERK/Nrf2/HO-1 Pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015; 355(3): 353-361. doi: 10.1124/jpet.115.226431.

98. Hosseini MJ. et al. Toxicity of copper on isolated liver mitochondria: impairment at complexes I, II, and IV leads to increased ROS production. *Cell biochemistry and biophysics.* 2014; 1(70): 367-381.

99. Suzuki K, Noda T, Ohsumi Y. Interrelationships among Atg proteins during autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast.* 2004; 21(12):1057–1065.

100. Hensley K, Harris-White ME. Redox regulation of autophagy in healthy brain and neurodegeneration. *Neurobiology of disease.* 2015; 84: 50-59.

101. Giordano S, Darley-USmar V, Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease. *Redox biology.* 2014; 2: 82-90.

102. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011; 27: 107–132.

103. Vallecillo-Hernández J, Barrachina MD, Ortiz-Masiá D, Coll S, Esplugues JV, Calatayud S, Hernández C. Indomethacin Disrupts Autophagic Flux by Inducing Lysosomal Dysfunction in Gastric Cancer Cells and Increases Their Sensitivity to Cytotoxic Drugs. *Scientific reports.* 2018; 8(1): 3593.

104. Chiou SK, Hoa N, Hodges A. Sulindac sulfide induces autophagic death in gastric epithelial cells via survivin down-regulation: a mechanism of NSAIDs-induced gastric injury. *Biochem Pharmacol.* 2011; 81: 1317–1323.

105. Lee HJ, Park JM, Hahm KB. Mitigated NSAID-induced apoptotic and autophagic cell death with Smad7 overexpression. *J Clin Biochem Nutr.* 2017; 60: 55–62.

106. Ock CY, Park JM, Han YM, Jeong M, Kim MY, Lee HJ, Hahm KB. Genetic ablation or pharmacologic inhibition of autophagy mitigated NSAID-associated gastric damages. *J Mol Med (Berl).* 2017; 95(4): 405-416.

107. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-κB transcriptional factor. *Oncogene.* 1999; 18: 6853–6866.

108. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акинъшина Л.П., Решетникова В.В. Ядерный фактор каппа в (NF-κB) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014; 13(1): 3-8.

109. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Indomethacin, CID=3715. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin>

110. Takeuchi K, Ueki S, Okabe S. Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Dig Dis Sci.* 1986; 31: 1114–1121.

111. Mersereau WA, Hinchey EJ. Synergism between acid and gastric contractile activity in the genesis of ulceration and hemorrhage in the phenylbutazone-treated rat. *Surgery.* 1981; 91: 150–155.

112. Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, Fujioka Y, Matsumoto J, Okabe S. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. *Digestion.* 1991; 49: 175–184.

113. Okada M, Niida H, Takeuchi K, Okabe S. Role of prostaglandin deficiency in pathogenic Mechanism of gastric lesions induced by indomethacin in rats. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 694–702.

114. Fu Y, Wu HQ, Cui HL, Li YY, Li CZ. Gastroprotective and anti-ulcer effects of oxymatrine against several gastric ulcer models in rats: Possible roles of antioxidant, antiinflammatory, and prosurvival mechanisms. *Phytother Res.* 2018; 32(10): 2047-2058.

115. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 1):761-767.

116. García Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104(3A):30S-34S.

117. Hernández, C. Peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infected children: clinical findings and mucosal immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(6):773-778.

118. Handa, O. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) production by rat gastric epithelial cells: role of reactive oxygen species and nuclear factor- $\kappa$ B. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004; 2:670-676.

#### **Контактная информация**

Автор, ответственный за переписку: Лоренц Самира Эльшадовна, старший преподаватель кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566891.

E-mail: pharm\_s@mail.ru

#### **Информация об авторах**

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 241859.

E-mail: zharikov@agmu.ru

## ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ОБЩЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА СИСТЕМУ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПЛОДА КРОЛЬЧИХ НА 27-28-Е СУТКИ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.

Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Короновский Ю.В.<sup>1</sup>, Удут В.В.<sup>2</sup>

*Исследовано влияние гипоксической гипоксии на концентрацию матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), концентрацию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в амниотической жидкости (АЖ) крольчих на 27-28-е сутки беременности. Крольчихи были разделены на две группы: опытную (n=9) и контрольную (n=6). Крольчихи опытной группы помещались в гипоксическую камеру, содержащую 10±2% кислорода и 90±2% азота, на 1 ч, после чего забивались, а у плодов (опыт – n=35, контроль – n=35) забиралась амниотическая жидкость. Результаты представлены в виде медианы (25–75%). Острая общая гипоксическая гипоксия повышала концентрацию ММП-1 в АЖ [опыт – 2,14 (2,03–2,29) нг/мл, контроль – 1,18 (0,98–1,38) нг/мл, p=0,019], повышала концентрацию ТИМП-1 в АЖ [опыт – 1,96 (1,80–2,09) нг/мл, контроль – 1,74 (1,61–1,88) нг/мл, p<0,001] и отношение ММП-1/ТИМП-1 в АЖ [опыт – 1,10 (1,02–1,18), контроль – 0,70 (0,58–0,83), p<0,001]. Вывод: острая общая гипоксическая гипоксия на поздних сроках беременности вызывает изменения биохимического состава АЖ, характеризующиеся дисбалансом между уровнями ММП-1 и ТИМП-1, что свидетельствует об активации системы матриксных металлопротеиназ плода.*

**Ключевые слова:** гипоксия, пренатальный период, амниотическая жидкость, ММП-1, ТИМП-1.

*The influence of hypoxic hypoxia on the concentration of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), the concentration of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) in amniotic fluid (AF) of rabbits on the 27-28th day of pregnancy was studied. The rabbits were divided into two groups: experimental (n=9) and control (n=6). Rabbits of the experimental group were placed in a hypoxic chamber containing 10±2% of oxygen and 90±2% of nitrogen for 1 hour, after which they were killed, and the amniotic fluid (experiment – n=35, control – n=35) was taken from fetuses. The results are presented in the form of a median (25–75%). Acute general hypoxic hypoxia increased the concentration of MMP-1 in AF [experience – 2.14 (2.03–2.29) ng/ml, control – 1.18 (0.98–1.38) ng/ml, p=0.019], increased the concentration of TIMP-1 in AF [experience – 1.96 (1.80–2.09) ng/ml, control – 1.74 (1.61–1.88) ng/ml, p<0.001] and MMP-1/TIMP-1 ratio in AF [experience – 1.10 (1.02–1.18), control – 0.70 (0.58–0.83), p<0.001]. Conclusion: acute general hypoxic hypoxia in late pregnancy causes changes in the biochemical composition of AF, characterized by an imbalance between the levels of MMP-1 and TIMP-1, which indicates the activation of the system of matrix metalloproteinases of the fetus.*

**Key words:** hypoxia, prenatal period, amniotic fluid, MMP-1, TIMP-1.

Перинатальный период включает пренатальный (дородовой), интранатальный и ранний неонатальный периоды. Перинатальная гипоксия (ПГ) является одной из главных причин детской смертности и заболеваемости. Среди факторов, обуславливающих повреждение при перинатальной гипоксии, выделяют активацию системы матриксных металлопротеиназ – Zn-содержащих внеклеточных протеаз [1]. С другой стороны, пренатальная гипоксия ассоциирована с повышенной частотой преждевременных родов, которые часто обусловлены разрывом околоплодных оболочек с излитием околоплодных вод и преждевременной активацией родовой деятельности [2]. Наиболее значимыми регуляторами активности ММП являются тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП), наиболее универ-

сальный из которых – ТИМП-1 [3]. Целью исследования было изучение влияния общей гипоксической гипоксии на ключевые компоненты системы матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ТИМП-1) в амниотической жидкости.

### Материалы и методы

**Объект исследования.** Исследование проведено на первобеременных крольчихах (n=15) массой 4-5 кг на сроке беременности 27-28 суток (при нормальной длительности беременности – 31 сутки). Оплодотворение проводили разными случайно выбранными самцами, после чего крольчихи находились в одиночных клетках на свободном питании. Крольчихи случайно были разделены на две группы: опытную (n=9) и контрольную (n=6).

*Общая острая гипоксическая гипоксия.* Крольчих из опытной группы на 60 мин помещали в индивидуальную герметичную проточную камеру, куда компрессором нагнеталась газовая смесь, содержащая 10±2% кислорода и 90±2% азота. Контроль газового состава в камере производили при помощи газоанализатора Microlux O<sub>2</sub>+CO<sub>2</sub> (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия). Крольчихи из контрольной группы помещались на 60 мин в эту же камеру, содержащую атмосферный воздух.

*Получение образцов амниотической жидкости.* Животных забивали методом цервикальной дислокации, через 15 мин проводили средин-

ную лапаротомию и удаляли матку. Из полости матки выделяли и извлекали амниотические мешки с плодами и разделяли материнскую и плодную части плаценты, не нарушая целостности амниотического мешка. Одноразовым шприцем из амниотического мешка извлекалась амниотическая жидкость. Общая характеристика плодов представлена в таблице 1. Образцы амниотической жидкости центрифугировали в течение 15 мин при 1200 g, замораживали и хранили при температуре -20°C не более одного месяца до проведения биохимического исследования.

Таблица 1

Масса плода и плаценты на 27-28 сутки жизни

	Гипоксическая гипоксия (n=35)	Контроль (n=35)	P
Масса плода, г	36,7 (28,8–42,3)	39,6 (31,0–44,3)	0,388
Масса плодной части плаценты, г	3,14 (2,70–3,72)	3,47 (3,12–3,90)	0,144

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–75%), P – достоверность межгрупповых различий по U-тесту Манна-Уитни.

*Биохимические исследования.* Концентрацию ММП-1 в амниотической жидкости крольчих определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа Elabscience® Rabbit MMP-1 (Matrix Metalloproteinase 1) ELISA Kit (кат. № E-EL-RB0349, Elabscience, США). Концентрацию ТИМП-1 в амниотической жидкости крольчих определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа LSBio Rabbit TIMP1 ELISA Kit (Sandwich ELISA) (кат. № LS-F5382, LSBio, США). Измерение оптической плотности реакционной смеси осуществляли с помощью вертикального фотометра Multiscan (Labsystem, Финляндия).

*Статистический анализ* данных проводили в программе JMP 7.0 (SAS Institute, США). Рассчитывали медиану, 25 и 75 перцентили, достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни, множественный корреляционный анализ по критерию Спирмена. Уровень статистической значимости был принят за 5% (p<0,05).

Настоящая работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

### Результаты и обсуждение

Матриксные металлопротеиназы участвуют в различных физиологических (рост, развитие, дифференцировка клеток) и патологических процессах (воспаление, метастазирование опухолей) [4]. Через протеолиз субстратов матриксных металлопротеиназ (компоненты внеклеточного матрикса – коллаген, фибронектин, протеогликаны) и внеклеточных доменов

мембранных рецепторов клеток эти ферменты активно влияют на межклеточные коммуникации, регулируя стабильность внеклеточного матрикса, высвобождение депонированных во внеклеточном матриксе цитокинов и чувствительность мембранных рецепторов к внеклеточным медиаторам. Механизм регуляции матриксных металлопротеиназ реализуется через действие их специализированных ингибиторов ТИМП, блокирующих активный центр фермента [3], частичного протеолиза, включая аутоактивацию [5] и депонирование во внеклеточном матриксе [6].

Важным фактором преждевременных родов является активация системы матриксных металлопротеиназ, поскольку вызывает деструкцию оболочек плода, нарушение целостности плодного пузыря с излитием околоплодной жидкости и активацией родовой деятельности. Примечательно, что преждевременная родовая деятельность часто ассоциирована со страданием плода от гипоксии [2]. В то же время, связь между гипоксией и активацией системы матриксных металлопротеиназ плода имеет небольшое количество свидетельств.

Острая общая пренатальная гипоксическая гипоксия у крольчих на 27-28-е сутки беременности вызывала повышение концентрации ММП-1 на 81,4% и повышение концентрации ТИМП-1 на 12,6%, что совместно с повышенными отношениями концентраций ММП-1/ТИМП-1 с 0,7 до 1,10 указывает на активацию системы матриксных металлопротеиназ в амниотической жидкости при острой общей гипоксической гипоксии и переход состояния системы

матриксных металлопротеиназ от антипротеолитического (из-за превалирования ТИМП-1 над ММП-1) к протеолитическому.

Концентрация ММП-1 в амниотической жидкости плодов крольчих после острой общей пренатальной гипоксической гипоксии коррелировала с массой плода ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ,  $n=35$ ), чего не наблюдалось в контрольной группе ( $r=-0,172$ ,  $p=0,324$ ,  $n=35$ ). В то же время, корреляционная связь концентрации ММП-1 в амниотической жидкости с массой плаценты не выявлена ни в группе беременных крольчих, подвергнутых острой общей гипоксической гипоксии ( $r=0,14$ ,  $p=0,425$ ,  $n=35$ ), ни в контрольной группе ( $r=-0,16$ ,  $p=0,358$ ,  $n=35$ ). Таким образом, уровень накопления ММП-1 в амниотической жидкости, по-видимому, определяется массой плода, а не массой плаценты.

Примечательно обнаружение концентрации ММП-1 и ТИМП-1 в амниотической жидкости крольчих при острой общей пренатальной гипоксической гипоксии ( $r=0,37$ ,  $p=0,028$ ,  $n=35$ ), чего не наблюдалось в амниотической жидкости крольчих контрольной группы ( $r=0,01$ ,  $p=0,957$ ,  $n=35$ ). Это свидетельствует, что система матриксных металлопротеиназ не только активировалась при острой общей пренатальной гипоксической гипоксии, но и регулируется через ограничение активности ММП-1 посредством ТИМП-1.

Учитывая относительную краткость гипоксического воздействия на организм плода, эти результаты можно интерпретировать как активацию системы матриксных металлопротеиназ, обусловленную декомпартиментализацией компонентов системы матриксных металлопротеиназ с выходом их в амниотическую жидкость, а не активацией экспрессии генов. Ввиду того, что концентрация ММП-1 в амниотической жидкости после острой общей гипоксической гипоксии оказалась выше, чем концентрация ТИМП-1, можно полагать, что ММП-1 является более мобильным элементом системы, чем его ингибитор, и быстрее высвобождается в амниотическую жидкость.

Возможными источниками ММП-1 и ТИМП-1 могут быть легкие плода, содержимое кишечника и оболочки плода [7]. По-видимому, более длительное гипоксическое воздействие через нарастание дисбаланса между уровнями ферментов и их ингибиторов системы матриксных металлопротеиназ может ускорить деградацию компонентов внеклеточного матрикса плода, разрыв плодных оболочек и роды.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы:

1. Bednarek N, Svedin P, Garnotel R. et al. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012;71(1):63-70. doi: 10.1038/pr.2011.3.
2. Ecevit A, Anuk-İnce D, Yapaççı E. et al. Association of respiratory distress syndrome and perinatal hypoxia with histologic chorioamnionitis in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 2014;56(1):56-61.
3. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):659-72. doi: 10.1007/s00018-013-1457-3.
4. Hannocks MJ, Zhang X, Gerwien H. et al. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes. *Matrix Biol.* 2019;75-76:102-113.
5. Makowski GS, Ramsby ML. Autoactivation profiles of calcium-dependent matrix metalloproteinase-2 and -9 in inflammatory synovial fluid: effect of pyrophosphate and bisphosphonates. *Clin Chim Acta.* 2005;358(1-2):182-91.
6. Swetha R, Gayen C, Kumar D. et al. Biomolecular basis of matrix metalloproteinase-9 activity. *Future Med Chem.* 2018;10(9):1093-1112. doi: 10.4155/fmc-2017-0236.
7. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev.* 2007; 87:69-98.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кореновский Юрий Владимирович, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: timidin@gmail.com

#### Информация об авторах

Удуд Владимир Васильевич, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

Тел.: (3822) 418375.

E-mail: pharm@tnimc.ru

УДК 612.1:612.223.11:612.273.2:615.272

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У КРЫС ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПОСЛЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул<sup>2</sup>НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. НовосибирскМоскаленко С.В.<sup>1,2</sup>, Шахматов И.И.<sup>1,2</sup>, Бондарчук Ю.А.<sup>1,2</sup>, Улитина О.М.<sup>1,2</sup>, Алексеева О.В.<sup>1,2</sup>

*Целью работы являлось изучение реакции системы гемостаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности у крыс и возможность коррекции гемостазиологических нарушений с помощью предварительного курсового применения антигипоксанта – мексидола.*

*Материалы и методы.* В данном исследовании были использованы половозрелые крысы-самцы (48 особей) линии Wistar средней массой 274,0±32,0 г. Крысы содержали на стандартном рационе, корм и воду подавали 1 раз в сутки между 10 и 11 часами. В вечернее время животные подвергались однократной гиперкапнической гипоксии в специальной проточной камере. Состояние гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности моделировалось при содержании O<sub>2</sub> – 5,0%, CO<sub>2</sub> – 5,0% в течение однократного 20-минутного воздействия. В качестве тренировочного режима был использован 30-кратный курс мексидола, препарат крысам вводился внутривентрально в дозе 50 мг/кг за 1,5 часа до воздействия гиперкапнической гипоксии.

*Результаты.* После однократного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности было зарегистрировано укорочение времени начала образования сгустка (СТ), повышение угла α° и максимальной плотности сгустка (МСФ). Также укорачивалось время образования сгустка (СФТ) и увеличивался показатель максимального лизиса сгустка (МЛ). При однократном воздействии гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности после курсового введения мексидола было зарегистрировано укорочение максимальной плотности сгустка (МСФ).

*Выводы.* Однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности характеризовалось смещением гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции на фоне активации фибринолитической системы крови. Курсовое применение антигипоксанта, а именно мексидола, предшествующее гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности, существенно снижает риск тромбообразования.

**Ключевые слова:** гиперкапническая гипоксия, гемостаз, тромбоэластография, мексидол.

*Research objective.* To study the reaction of the hemostasis system to the single effect of hypercapnic hypoxia of maximum intensity in rats and the possibility of correction of hemostasiological disorders with the help of preliminary course use of the antihypoxic drug – mexidol.

*Materials and methods.* In this study, adult male Wistar rats (48 animals) with the average weight of 274.0±32.0 g were used. Rats were kept on a standard diet, food and water were served once a day between 10 and 11 o'clock. In the evening, animals were subjected to a single hypercapnic hypoxia in a special flow chamber. The state of hypercapnic hypoxia of maximum intensity was modeled at the content of O<sub>2</sub> – 5.0%, CO<sub>2</sub> – 5.0% during a single 20-minute exposure. As a training regime, a 30-fold course of mexidol was used, the drug was administered intraperitoneally in rats at a dose of 50 mg/kg 1.5 h before the hypercapnic hypoxia exposure.

*Results.* After a single hypercapnic hypoxia exposure of maximum intensity, a shortening of the start clotting time (CT), an increase in the angle α° and the maximum clot firmness (MCF) was recorded. The clot formation time (CFT) decreased as well and the maximum clot lysis (ML) increased. With the single hypercapnic hypoxia exposure of maximum intensity, after the course administration of mexidol, a decrease in the maximum clot firmness (MCF) was recorded.

*Conclusions.* The single effect of hypercapnic hypoxia of maximum intensity was characterized by a shift of hemostatic potential towards hypercoagulation on the background of fibrinolytic blood system activation. Preceding hypercapnic hypoxia of maximum intensity, the course use of the antihypoxic drug, namely mexidol, significantly reduces the thrombotic risk.

**Key words:** hypercapnic hypoxia, hemostasis, thromboelastography, mexidol.

Острая гиперкапническая гипоксия (ПГ) может возникнуть при нарушении штатной работы системы кислородобеспечения, когда в воздухе герметического объекта содержание кислорода снижается, а концентрация углекис-

лого газа увеличивается. Также ПГ наблюдается при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной систем и системы крови [3].

Установлено, что ПГ вызывает в организме человека и животных сложную интегральную

реакцию, определенная роль в которой принадлежит системе гемостаза [7]. Ранее было выявлено, что различные режимы ГГ приводят к смещению гемостатического баланса в сторону тромбинемии [4]. В то же время, в других исследованиях показано, что ГГ вызывает активацию тромбоцитарного звена, удлинение коагуляционного звена [2] и активацию фибринолитической системы крови [11].

В настоящее время для обеспечения выживаемости человека в условиях острой ГГ используются в основном средства индивидуального жизнеобеспечения [12]. Однако их применение ограничено из-за громоздкости, большой стоимости, сложности эксплуатации и способности ограничивать движения и обзор, а также затруднять прием пищи, воды и т.п. [3, 5]. В то же время, поддержание жизнеспособности в условиях острой гипоксии на достаточно высоком уровне возможно с помощью лекарственных средств, обладающих антигипоксическими свойствами [1].

Дефицит энергии, лежащий в основе любой формы гипоксии, в том числе и при ГГ, приводит к качественно однотипным метаболическим и структурным сдвигам в различных органах и тканях: возникновению ацидоза, активации свободнорадикального окисления, повреждению биологических мембран, затрагивающему как липидный бислой, так и мембранные белки. Среди фармакологических препаратов метаболического типа действия особое место занимает антигипоксант – мексидол [1], представляющий собой сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат).

Мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов, вызываемую коллагеном, тромбином, АДФ и арахидоновой кислотой, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов, а также защищает клетки крови при механической травме [1]. Установлено, что мексидол обеспечивает подавление агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, повышает пластичность эритроцитов, улучшает реологические свойства крови, что способствует устранению нормокапнической гипоксии [6].

Показано, что при нормокапнической гипоксии со стороны системы гемостаза мексидол нормализует как сосудисто-тромбоцитарные (что проявляется в сохранности самих кровяных пластинок и их свойств), так и коагуляционные механизмы, а также фибринолитические свойства крови. Это может быть основанием применения препарата при нарушениях гемостаза, вызванных воздействием нормокапнической гипоксии [11].

Стоит отметить, однако, что данные об эффективности применения антигипоксантов при моделировании ГГ в литературе отсутствуют.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение реакции системы гемо-

стаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности у крыс и возможность коррекции гемостазиологических нарушений с помощью предварительного курсового применения мексидола.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 48 половозрелых крысах-самцах линии Wistar средней массой  $259,0 \pm 36,0$  г. Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы: две контрольные ( $n=12 \times 2$ ) и две опытные группы ( $n=12 \times 2$ ).

1-я и 2-я опытные группы подвергались однократному воздействию ГГ максимальной интенсивности путем помещения крыс на 20 минут в камеры с газовой средой, содержащей  $5,0 \pm 0,5$  %  $O_2$  и  $5,0 \pm 0,5$  %  $CO_2$ . Кроме того, 2-й опытной группе животных до экспериментального воздействия предварительно на протяжении 30 дней ежедневно осуществлялось внутрибрюшинное введение мексидола (50 мг/кг).

Режим максимальной интенсивности воздействия гиперкапнической гипоксии был подобран экспериментальным путем, при котором ещё наблюдалась 100% выживаемость животных.

Контрольные группы помещались в ту же камеру на аналогичное по продолжительности время, что и опытные группы, однако в этом случае вместо газовой смеси компрессором нагнетался атмосферный воздух, а вместо мексидола осуществлялось введение 0,9% раствора NaCl по той же схеме.

Для моделирования ГГ использовали специальную проточную камеру, в которую при помощи компрессора подавалась заданная смесь газов со скоростью 15 л/мин. Камера имела выпускное отверстие, соединенное при помощи шланга с емкостью, наполненной водой, что обеспечивало стравливание из камеры повышенного давления газов. Контроль газового состава камеры производили при помощи газоанализатора Microlux  $O_2+CO_2$  (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия).

Забор крови у всех групп животных выполняли на фоне наркотизации путем внутрибрюшинного введения раствора золетила в дозе 5 мг/100 г.

Кровь для исследования в объеме 5 мл получали путем забора из печеночного синуса в полистироловый шприц, содержащий 0,11 М (3,8%) раствора натрия цитрата (соотношение крови и цитрата 9:1). До проведения эксперимента на протяжении недельной адаптации к условиям вивария все крысы находились в стандартных условиях содержания согласно требованиям «Надлежащей лабораторной практики» (GLP – от англ. Good Laboratory Practice). Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской

конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, а также Директивами 86/609/ЕЕС [8]. Обезболивание и умерщвление животных проводили в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных.

В настоящей работе для оценки системы гемостаза использовался интегральный метод исследования – тромбоэластография. Запись тромбоэластограммы с использованием активатора Start-tem проводилась на аппарате RotemGamma (Германия).

В ходе расшифровки тромбоэластограммы учитывались следующие показатели:

**Время начала образования сгустка (СТ).** Описывает время от начала анализа до распознаваемого начала формирования сгустка посредством добавления активатора (реагенты и кальций). Время начала образования сгустка является важным параметром активизации показателей свертывания, а также их баланса с соответствующими ингибиторами.

**Время образования сгустка (CFT).** Отображает кинетику образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибрина. Время образования сгустка зависит в основном от количества тромбоцитов и особенно от их участия в формировании сгустка. Кроме того, на время образования сгустка влияет уровень фибриногена и его склонность к полимеризации.

**Угол альфа ( $\alpha^\circ$ )** – угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка. Отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование (увеличение прочности сгустка).

**Максимальная плотность сгустка (MCF)**

представляет собой максимальную величину амплитуды формирования сгустка, достигнувшую к моменту, когда активируется процесс фибринолиза. Максимальная плотность сгустка является одним из наиболее важных параметров в тромбоэластометрии.

**Максимальный лизис (ML)** соответствует максимальной интенсивности фибринолиза, обнаруженной в течение анализа, и определяется как нахождение самой низкой амплитуды после достижения MCF.

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Данные исследований представлены в виде  $m [25\% \div 75\%]$ , где  $m$  – медиана в выборочной совокупности,  $[25\% \div 75\%]$  – 25-й и 75-й перцентиль. Достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Для обработки и хранения полученного экспериментального материала создавали базы данных с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ математической статистики Jmp Statistical Discovery v 6.1.2 и Biostat 5.03 на персональном компьютере.

#### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов данных тромбоэластографии, зарегистрированных после однократного воздействия ГГ максимальной интенсивности, без/после предварительного введения мексидола в течение 30 дней приведен в таблице (таблица 1).

Таблица 1

*Показатели системы гемостаза, зарегистрированные по завершении однократного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ( $O_2 - 5\%$ ,  $CO_2 - 5\%$ ) без/после предварительного 30-дневного введения мексидола*

Методы исследования	ГГ максимальной интенсивности без введения мексидола (n=10)	ГГ максимальной интенсивности по завершении 30-кратного введения мексидола (n=10)
СТ, с	124,0 [116,2÷140,3]*** ( $\Delta - 47\%$ )	188,7 [179,3÷190,5] ( $\Delta + 8\%$ )
$\alpha^\circ$	78,0 [72,3÷84,0]** ( $\Delta + 32\%$ )	67,2 [64,0÷72,8] ( $\Delta + 4\%$ )
CFT, с	72,0 [67,4÷76,0]*** ( $\Delta - 42\%$ )	94,4 [85,5÷96,6] ( $\Delta + 1\%$ )
MCF, мм	79,0 [70,6÷82,4]*** ( $\Delta + 18\%$ )	68,0 [65,3÷71,0]** ( $\Delta - 11\%$ )
ML, %	2,0 [1,8÷2,3]* ( $\Delta + 200\%$ )	0,0 [0,0÷0,0] ( $\Delta 0\%$ )

Примечания: данные представлены в виде Me – медиана выборки;  $[25\div 75]$  – проценты выборки;  $n$  – число наблюдений;  $\Delta$  – статистически значимая конечная разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле (в процентах); статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; СТ – время коагуляции;  $\alpha$  – угловая константа; MCF – максимальная плотность ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

По данным тромбозаграфии, после **однократного воздействия ГГ максимальной интенсивности** было зарегистрировано укорочение времени начала образования сгустка (СТ) на 47,0% ( $p < 0,001$ ) на фоне повышения угла  $\alpha^\circ$  на 32,0% ( $p < 0,01$ ) и максимальной плотности сгустка (MCF) на 18,0% ( $p < 0,001$ ). Также выражено укорачивалось время образования сгустка (CFT) на 42,0% ( $p < 0,001$ ). Увеличение функциональной активности фибринолитической системы подтверждалось повышением показателя максимального лизиса (ML) в два раза ( $p < 0,05$ ). Для наглядности полученных данных представлены тромбозаграммы животных из контрольной и опытной групп (рисунок 1 и рисунок 2). В описанных выше экспериментах показано, что однократное воздействие ГГ мак-

симальной интенсивности без предшествующего курсового введения мексидола сопровождается активацией как тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза, кроме того, активацией фибринолитической системы крови.

Зафиксированные изменения частично подтверждаются результатами, полученными W.D. Toff (2006), показавшим, что вдыхание гиперкапнической смеси (5,0%  $\text{CO}_2$  в воздухе) стимулировало гемокоагуляцию вследствие усиления контактной и фосфолипидной активации пусковых механизмов системы свертывания, повышения тромбопластиновой и тромбиновой активности, снижения антикоагулянтного потенциала и неферментативного фибринолиза [11].

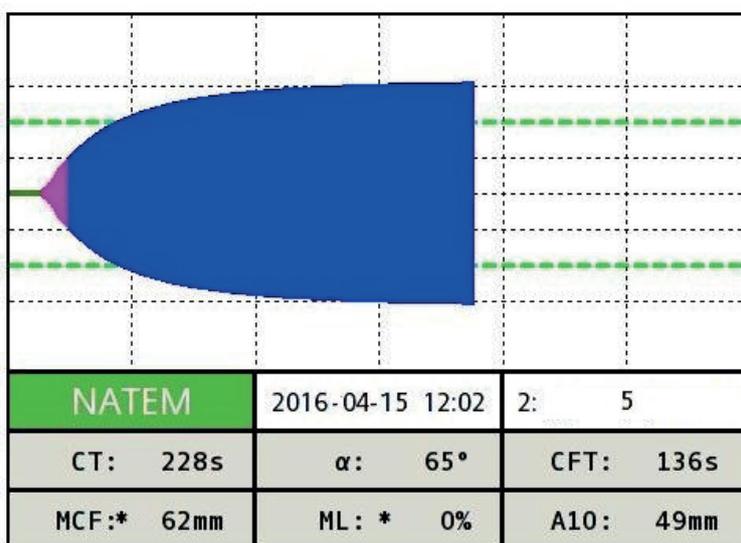


Рисунок 1 – Тромбозаграмма (контрольная группа, животное № 5), зарегистрированная после однократного пребывания в камере в течение 20 минут в условиях обычного атмосферного давления.

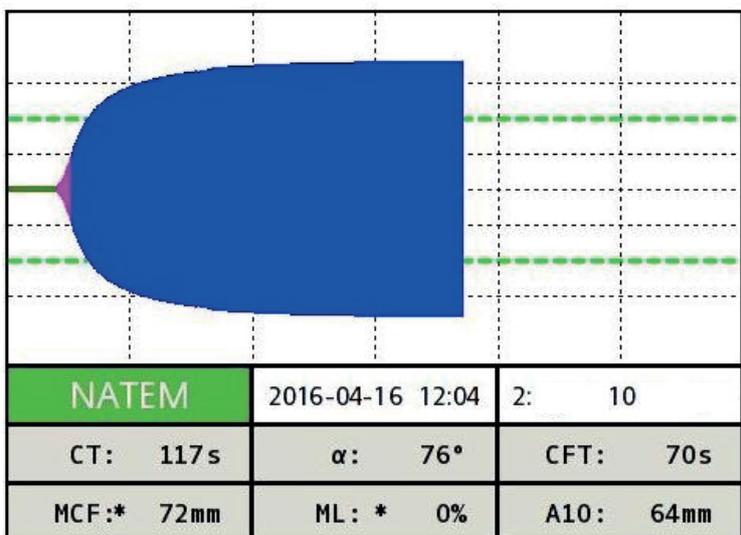


Рисунок 2 – Тромбозаграмма (опытная группа, животное № 1), зарегистрированная сразу после однократного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ( $\text{O}_2$  – 5%;  $\text{CO}_2$  – 5%) в течение 20 минут.

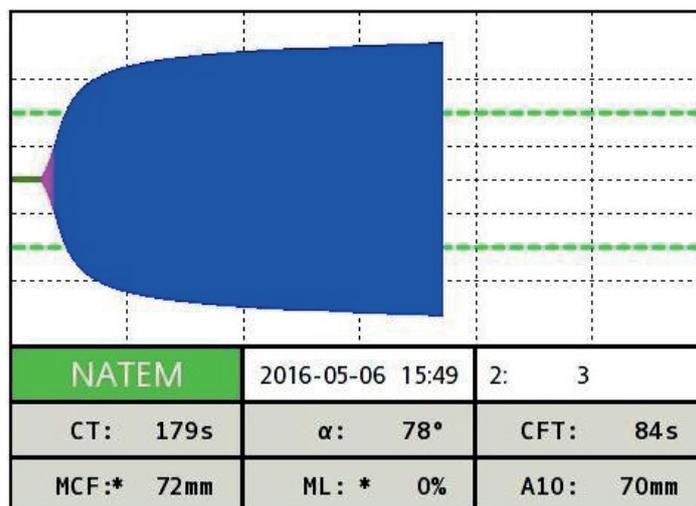


Рисунок 3 – Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 3), зарегистрированная при однократном воздействии гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ( $O_2$  – 5%,  $CO_2$  – 5% – 20 минут) после 30-кратного введения 0,9% раствора NaCl.

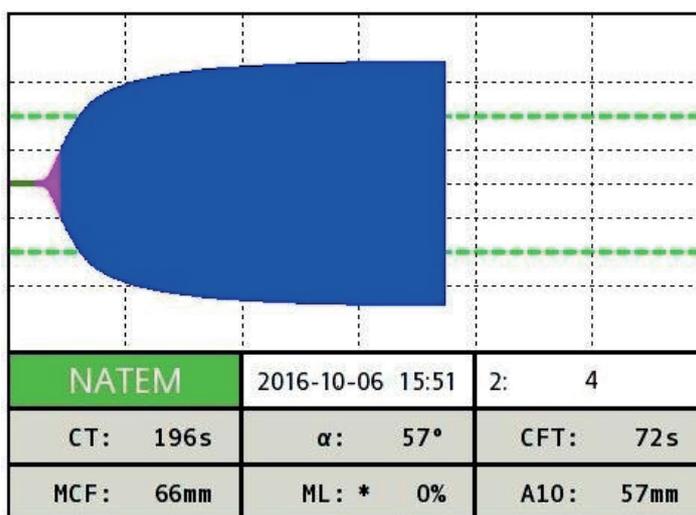


Рисунок 4 – Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 4), зарегистрированная при однократном воздействии гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности ( $O_2$  – 5%,  $CO_2$  – 5% – 20 минут) после 30-кратного введения мексидола.

По данным тромбоэластографии, при однократном воздействии ГГ максимальной интенсивности после курсового введения мексидола было зарегистрировано укорочение максимальной плотности сгустка (MCF) на 11% ( $p < 0,01$ ), по остальным показателям достоверных отличий зафиксировано не было. В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной и опытной групп (рисунок 3 и рисунок 4). Предварительное курсовое применение мексидола во многом нормализовало гемостазиологическую картину, зарегистрированную после однократного воздействия ГГ максимальной интенсивности. При этом было обнаружено лишь снижение максимальной плотности сгустка, что может быть связано со снижением количества тромбоцитов, а также угнетением их способности к агрегации. Этот факт может быть

объяснен тем, что  $CO_2$  способен стимулировать эндотелиальную NO-синтазу [9], приводящую к увеличению содержания в кровотоке NO, обладающего мощным дез- и антиагрегантным действием [10]. Кроме того, известно, что мексидол самостоятельно улучшает кровообращение в сосудистом русле, ингибируя агрегацию тромбоцитов и повышая антитромбогенный потенциал крови.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Список литературы:**

1. Александров О.В., Стручков П.В., Виницкая Р.С. и др. Клинико-функциональный эффект курса интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим obstructивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 1999; 3: 28–32.

2. Куликов В.П., Полухина М.Г., Беспалов А.Г. и др. Влияние гипоксически-гиперкапнического прекодиционирования на гемостаз, реологию и толерантность головного мозга к ишемии. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2004; 3(11): 27-32.

3. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002; 1(2): 73-78.

4. Пак Г.Д. Влияние дыхательной гипоксии на свертывающую систему крови у собак. *Вестник АН КазССР*. 1979; 10: 50-52.

5. Стратиенко Е.Н., Петухова Н.Ф. Поиск средств фармакологической коррекции гипоксических состояний. *Вестник Брянского государственного университета*. 2012; 4 (2): 232-234.

6. Чукаев С.А. Оценка фармакотерапевтической эффективности мексидола в качестве средства коррекции гипоксических ишемических реоксигенационных повреждений. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2014; 12: 19-24.

7. Шахматов И.И., Вдовин В.М., Киселев В.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 2: 131-138.

8. *European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 51 p.

9. Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, Brault S, Zhu T, Kermorvant-Duchemin E. et al. Hypercapnia prevents neovascularization via nitrate stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006; 40: 543-553.

10. Kimura C, Koyama T, Oike M, Ito Y. Hypotonic stress-induced NO production in endothelium depends on endogenous ATP. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 3(274): 736-740.

11. Toff WD, Jones CI, Ford I, Pearse RJ, Watson HG, Watt SJ et al. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA*. 2006; (295): 2251-2261.

12. West JB, Schoene RB, Milledge JS. *High Altitude Medicine and Physiology*. USA: Hodder Arnold. 2007; 499 p.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Москаленко Светлана Валерьевна, преподаватель кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, младший научный сотрудник НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск. 656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4. Тел.: (3852) 566928.

E-mail: sunrisemsv@gmail.com

#### Информация об авторах

Шахматов Игорь Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, главный научный сотрудник НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4.

Тел.: (3852) 566928.

E-mail: iish59@yandex.ru

Бондарчук Юлия Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, старший научный сотрудник НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4.

Тел.: (3852) 566928.

E-mail: bondarchuk2606@yandex.ru

Улитина Оксана Михайловна, к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, младший научный сотрудник НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4.

Тел.: (3852) 566928.

E-mail: oulitina@mail.ru

Алексеева Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, старший научный сотрудник НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4.

Тел.: (3852) 566928.

E-mail: alekseeva0506@mail.ru

УДК 616.9-036-07-08

## УПРАВЛЯЕМЫЕ И СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ИНФЕКЦИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, г. Санкт-Петербург

Лобзин Ю.В.

*В статье отражены актуальные проблемы инфекционной патологии, среди которых особое значение имеет вакцинопрофилактика. Отмечена роль вакцинопрофилактики не только в снижении заболеваемости и летальности от инфекций, но и в предупреждении онкологических и соматических заболеваний, сдерживании роста антибиотикорезистентности. Вскрыты причины недостаточного охвата вакцинацией населения, предложены меры по их ликвидации. Представлен опыт детского научно-клинического центра инфекционных заболеваний и отечественный опыт эффективности вакцинопрофилактики. Изложена программа вакцинопрофилактики в Санкт-Петербурге, направленная на реализацию стратегии «Санкт-Петербург – город, свободный от инфекций».*

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, инфекции, программа, проблемы, решение.

*The article reflects topical issues of infectious pathology, among which preventive vaccination is of special importance. The role of preventive vaccination was noted not only in reducing morbidity and mortality from infections, but also in preventing oncologic and somatic diseases, limiting the antibiotic resistance growth. Reasons for insufficient vaccination coverage of the population were revealed, measures for their elimination were proposed. Experience of children scientific and clinical center of infectious diseases and domestic experience of preventive vaccination effectiveness were presented. The program of preventive vaccination in St. Petersburg aimed at implementing the strategy “St. Petersburg – a city free of infections” was described.*

**Key words:** preventive vaccination, infections, program, problems, solution.

Проблема инфекционных болезней является исключительно актуальной на сегодняшний день. На фоне пристального внимания, уделяемого в последние годы данному вопросу в Российской Федерации, были достигнуты определенные успехи: удалось стабилизировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, Россия получила сертификат Всемирной организации здравоохранения как страна, где приостановлено распространение краснухи [1–5].

В то же время, ряд нерешенных вопросов определяют сохраняющуюся значимую роль и актуальность инфекционных болезней в настоящее время. Прежде всего, это проблема, которая напрямую связана с биобезопасностью населения. Инфекционные болезни, одновременно с инфекционными осложнениями в хирургии и других медицинских специальностях, определяют до 35% летальных исходов [1]. Поэтому одной из важнейших задач, стоящих перед здравоохранением на ближайшие годы, должно быть не только увеличение продолжительности жизни, но и снижение частоты летальных исходов от инфекций.

Отдельного внимания заслуживает возрастающее количество сообщений о важной роли инфекционных возбудителей в развитии соматических заболеваний: патологии сердца, легких, центральной нервной системы. Так, в детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) было показано, что дети в период эпидемии гриппа погибают не только от пневмоний, но и от непосредствен-

ного поражения сердца и центральной нервной системы вирусами гриппа [6].

Количество официально регистрируемых случаев инфекционных болезней в стране ежегодно – около миллиона, что составляет до 30–40% всех заболеваний. У детей эта цифра значительно выше, чем у взрослых, и составляет до 90%.

В решении демографических проблем инфекции также имеют ключевое значение. В структуре смертности от инфекционных и паразитарных болезней взрослого населения ВИЧ-инфекция составляет свыше 50%, туберкулез – 32%, вирусные гепатиты, сепсис, менингококковая инфекция – свыше 5%. В то же время у детей на первом месте в структуре летальных исходов находятся внебольничные пневмонии – до 35%, и менингококковая инфекция – до 25% [1–5].

Огромным является экономическое бремя инфекционных болезней. По данным Государственного доклада 2018 года, затраты на лечение инфекций дыхательных путей составили 513 миллиардов рублей, туберкулеза – 35 миллиардов рублей. В общей сложности, суммарные затраты составляют не менее триллиона рублей. К сожалению, значительными являются затраты на лечение тех инфекций, которые можно предупредить вакцинопрофилактикой. Даже без учета потерь от ротавирусной, пневмококковой, гемофильной инфекций и инфекционных заболеваний, вызванных вирусами папилломы, они составляют не менее 16 миллиардов рублей [3].

Человечество за свою историю разработало три магистральных направления борьбы с инфекционными заболеваниями: это и эпидемиологические меры, и гигиена, и лечение с применением антибактериальных и противовирусных препаратов, и вакцинопрофилактика. И каждая из этих мер имеет свои ограничения.

Эпидемиология и санитария, безусловно, исключительно важны. Профилактические мероприятия ограничивают распространение инфекции за счет карантинных мероприятий, но не могут искоренить инфекцию. За все время ликвидирована только одна инфекция – натуральная оспа. При этом возбудитель сохраняется в лабораториях, что в условиях отмены вакцинации от натуральной оспы, в случае попадания вируса в окружающую среду может привести к развитию эпидемии.

Лечение инфекционных заболеваний тоже не влияет значительно на распространение инфекций. Для ряда инфекций, таких как полиомиелит и корь, эффективность лечения ограничена. Лечение бактериальных инфекций также сопряжено с огромными трудностями. Одна из угроз нашего века – снижение эффективности антибактериальных препаратов и рост антибиотикорезистентности. Все это усложняет решение проблем, связанных с ограничением распространения инфекционных болезней посредством лечения.

Ключевое значение в контроле инфекционных заболеваний приобретает вакцинопрофилактика. С началом проведения вакцинации в Советском Союзе отмечалось резкое падение заболеваемости: корью в 500 раз, дифтерией в 200 раз, эпидемическим паротитом в 150 раз, коклюшем в 40 раз, столбняком в 50 раз. Отмечено сокращение заболеваемости гепатитом В в первые годы вакцинации более чем в 4 раза. Попытки пересмотреть данные подходы в 90-е годы привели к трагическим последствиям. Так, только в Санкт-Петербурге отмена вакцинации от дифтерии привела к 300-м летальным исходам среди детей. С 2000 года в роддоме новорожденному в обязательном порядке проводится вакцинация от вирусного гепатита В и туберкулеза, что привело к снижению заболеваемости острым гепатитом в 50 раз и туберкулезом в 5 раз. Более того, по мнению экспертов ВОЗ, за счет внедрения вакцинопрофилактики продолжительность жизни людей увеличилась на 30 лет. Примером эффективности вакцинации может служить снижение заболеваемости гриппом на фоне ежегодного роста охвата прививками. Так, в 2019 году было привито почти 50% населения, что привело к отсутствию серьезных эпидемически значимых ситуаций и сокращению летальных исходов [6–8].

Вакцинопрофилактика сегодня – это эрадикация возбудителей инфекций; это – контроль заболеваемости, уменьшение осложнений, ле-

тальных исходов, младенческой смертности; это – экономические преимущества, это – условия для здоровья и мобильности; это – условие для полноценной работоспособности, популяционный эффект, социальное равенство, поскольку вакцинации подлежат все, вне зависимости от имущественного положения; это – профилактика соматических и онкологических заболеваний; это и новый аспект – международным сообществом вакцинопрофилактика рассматривается как ведущее средство борьбы с антибиотикорезистентностью.

Вакцинопрофилактика в нашей стране осуществляется на основании Федерального закона Ф3-157 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В соответствии с законом, федеральный бюджет в настоящее время обеспечивает вакцинацию против 12 инфекций, таких как гепатит В, туберкулез, пневмококковая инфекция, гемофильная инфекция, полиомиелит, коклюш, дифтерия, столбняк, корь, паротит, краснуха и грипп. Многие страны уже расширили свои календари до 15–17, некоторые до 19 нозологических форм. Более того, очевидна целесообразность расширения и спектра вакцинируемого населения. Так, для пневмококковой инфекции активным образом прорабатывают идею обязательной вакцинации людей старшей возрастной группы, тесно сопряженных эпидемиологически с детьми. Необходимо расширять применение вакцинации от гемофильной инфекции типа В для всех категорий детей, а не только групп риска.

Президент Российской Федерации своим Указом от 29 мая 2017 года объявил в нашей стране «Десятилетие детства». В рамках реализации этой программы одной из приоритетных задач является предупреждение инфекций, остающихся основной причиной смерти и инвалидизации детей. В настоящее время до 50% всех летальных исходов у детей связаны с той или иной формой инфекции. Более того, из 670 тысяч детей-инвалидов, до 35% приобрели инвалидность вследствие инфекционных заболеваний. В этой связи, в качестве возможного решения этой проблемы, следует рассматривать программу дополнительной иммунизации. Подобная дополнительная иммунизация является реальной возможностью повысить управляемость инфекциями. В Санкт-Петербурге при активном участии сотрудников ДНКЦИБ разработана программа вакцинопрофилактики, направленная на снижение заболеваемости, инвалидизации, смертности. Ключевым в этой программе является стратегическое направление: «Санкт-Петербург – город, свободный от инфекций».

Эта программа может быть взята за основу и применена в любом регионе и в любом городе. Это может быть основой расширения программы вакцинации населения отдельных террито-

рий за счет совершенствования региональных календарей прививок. В программе описаны механизмы включения в национальный календарь дополнительных прививок, к примеру, коклюш при заболеваемости выше, чем в среднем по России, гемофильная инфекция типа В не только группам риска. Санкт-Петербург осуществляет программы дополнительной иммунизации многие годы, ежегодное финансирование дополнительной вакцинации детей закрытых учреждений против ветряной оспы, гепатита А, гемофильной инфекции типа В.

*Актуальными проблемами являются особенности вакцинации при различных инфекционных заболеваниях.* Одним из таких заболеваний является коклюш. Ряд специалистов называют коклюш «недоуправляемой инфекцией». В России за 2018 год заболеваемость данной инфекцией выросла в два раза, а коклюш занял второе место по темпам роста заболеваемости после кори. При этом зарегистрированные на территории России комбинированные вакцины с коклюшным компонентом позволяют проводить вакцинопрофилактику во всех возрастных группах. Необходим максимальный и своевременный охват профилактическими прививками. Оптимальной тактикой является вакцинация детей первых двух лет, которые чаще всего болеют, с обязательной повторной ревакцинацией детей. Иммунитет сохраняется не более семи лет. Это приводит к тому, что ребенок, привитый в первый год жизни, к моменту начала учебы в школе не имеет защитного титра антител. Это приводит к появлению второго пика заболеваемости коклюшем. Одновременно с детьми болеют и родители, у которых постановка диагноза затрудняется частым стертым характером клинической картины заболевания.

Показатели заболеваемости коклюшем в Санкт-Петербурге выше, чем в Российской Федерации, наибольшие у детей до года, а в структуре заболевших преобладают школьники. Одним из возможных решений проблемы является широкое применение комбинированных вакцин для прививок детей первых пяти лет и введение ревакцинации детей 6-7 летнего возраста. Введение данных мер не очень дорого, но спасет детей от тяжелых осложнений коклюша. Результаты математического моделирования показывают, что экономическая эффективность при вакцинации одной когорты может быть более 2,6 млн рублей.

*Другой инфекцией является гемофильная инфекция.* Опыт Санкт-Петербурга показывает, что за счет широкого внедрения комбинированных вакцин у детей первого года жизни заболеваемость гемофильной инфекцией уменьшилась в 4 раза. Гемофильная инфекция является одной из ведущих причин тяжелых пневмоний, сепсиса и менингитов, с летальностью до 10% и высоким риском осложнений (глухота от 2

до 10%, в реабилитации нуждаются 70%). Лечение пяти больных с гемофильными менингитами в 2016 году в отделении реанимации ДНКЦИБ без учета затрат на дальнейшую терапию и реабилитацию превышает 2 миллиона рублей. Применение комбинированных вакцин для ревакцинации когорты детей в 18 месяцев могло бы решить проблему защиты от гемофильной инфекции детей 1,5 лет и старше. При расчете фармакоэкономической модели, проведенном специалистами ДНКЦИБ, при использовании 5-компонентной комбинированной вакцины, экономия на 1-го ребенка составит почти тысячу рублей.

*Еще одна грозная инфекция – менингококковая инфекция.* От менингококковой инфекции в настоящее время умирает каждый пятый заболевший. Причем смерть больше чем у половины наступает в течение первых суток заболевания. Это единственная инфекция, при которой имеет место молниеносное, фульминантное течение заболевания. Во многом это определяется частым развитием тяжелейшего осложнения – синдрома Уотерхауса-Фридериксена, характеризующегося кровоизлиянием в кору надпочечников, а также развитием септического шока. При этом заболеваемость менингококковой инфекцией выросла за последний год на 15%. Те пациенты, кого удастся спасти при тяжелых формах менингококковой инфекции, нуждаются в реабилитации.

За последние годы на лечение только 23 пациентов от тяжелых форм менингококковой инфекции в отделении интенсивной терапии ДНКЦИБ было израсходовано 43 миллиона рублей. Если бы в Санкт-Петербурге с широким охватом применяли четырехвалентную комбинированную вакцину для детей первого года, это привело бы к снижению заболеваемости в шесть раз и прямой экономической выгоде до 14 миллионов рублей [11]. Стоит также отметить, что в последнее время зарегистрировано появление новых штаммов менингококков, в частности, менингококк серогруппы W135, который раньше не выявлялся. Данный штамм преобразовался в результате переноса генов из серогруппы менингококка С в 2010-2011 годах в период массовых скоплений людей во время хаджа. Этот штамм вызывает крайне тяжелые формы заболевания, с 29% летальностью, и приобретает черты антибиотикорезистентности к целому ряду препаратов.

*Эпидемия ветряной оспы в Российской Федерации – этот факт следует не скрывать, а признавать и направить все силы на снижение заболеваемости как среди детского, так и взрослого населения.* Тяжесть ветряной оспы определяется не кожными поражениями, а частыми осложнениями со стороны нервной системы, и в первую очередь, в виде энцефалита. Герпесвирусы обладают некротизирующими свой-

ствами, то есть вирусы убивают клетки, приводя к тяжелым осложнениям и последствиям в отдаленном будущем. Помимо этого, следует отметить еще одно свойство этих вирусов – их пожизненная персистенция в организме человека, с чем связана их роль в нарушении функционирования иммунной системы, что влечет развитие соматической патологии, к примеру, атеросклероза сосудов. По последним данным, среди госпитализированных детей поражения нервной системы при ветряной оспе наблюдаются в 43% случаев. В то же время, пример Качканарского городского округа, где была проведена тотальная вакцинация от ветряной оспы, свидетельствует о возможностях снижения заболеваемости данной инфекцией практически до нуля.

*Ротавирусная инфекция как проблема детского возраста.* До 70% всех кишечных инфекций в современной структуре заболеваемости составляют вирусные гастроэнтериты. Среди них на первом месте – ротавирусная, затем норовирусная инфекция, реже встречаются вирусные гастроэнтериты другой этиологии. В Российской Федерации заболеваемость ротавирусной инфекцией составляет 83,26 на 100 тысяч населения. С ротавирусами связано до 27% всех вспышек острых кишечных инфекций. В Санкт-Петербурге заболеваемость ротавирусной инфекцией составляет более 100 на 100 000 населения, а затраты на лечение одного случая ротавирусного гастроэнтерита почти 24 000 рублей. В 2018 году среди детей было 8 случаев ротавирусной инфекции с летальным исходом.

Во многих странах мира от ротавирусной инфекции прививаются все дети первого года жизни. В тех странах, в которых внедрили массовую вакцинацию, уже на следующий год после нее на 70–90% снизилась заболеваемость ротавирусной инфекцией у привитых и на 15–70% в тех возрастных группах, которые не подлежали вакцинации. Также снизилась на 30–50% частота госпитализаций детей и на 20–40% – смертность от кишечных инфекций. В России такой опыт есть в Красноярском крае, где после введения ротавирусной вакцинации снижение частоты госпитализации составило 30% в течение года после вакцинации. Все это свидетельствует о том, что вакцинация от ротавирусной инфекции эффективна и должна быть введена в Федеральный национальный календарь прививок.

*Пневмококковая инфекция является одной из самых распространенных как среди детей, так и взрослых.* Широкое внедрение вакцинации от пневмококковой инфекции в Российской Федерации позволило существенно снизить заболеваемость данной инфекцией. Несмотря на большие затраты (порядка 4 млрд рублей) на обеспечение широкого охвата вакцинации пневмококковой инфекцией, соотношение затрат на вакцинацию к величине предотвращенного экономического ущерба 1:3. Высокую

эффективность, как показывает пример Красноярского края, показала вакцинация против пневмококка взрослых с хроническими заболеваниями. Все это свидетельствует о том, что вакцинация от пневмококковой инфекции является эффективным мероприятием.

Папилломавирусная инфекция как социальная проблема ни у кого не вызывает сомнения. Рак шейки матки, папилломы гортани, аногенитальные кондиломы – это поверхностный айсберг тех тяжелейших онкологических заболеваний, которые вызываются папилломавирусами. В 62 странах мира вакцинация от папилломавирусов включена в национальные календари. В Австралии, где введена тотальная вакцинация от папилломавирусной инфекции для всех девочек и мальчиков в возрасте 11–13 лет, успехи в борьбе столь велики, что заболеваемость папилломавирусной инфекцией практически сведена к нулю. В Санкт-Петербурге эта проблема пока не решена, и, как следствие, ежегодно наблюдается не менее 500 новых случаев заболевания раком шейки матки, 40 случаев онкологических заболеваний вульвы и влагалища, 2,5 тыс. новых случаев заболевания аногенитальными кондиломами. По показателям заболеваемости Санкт-Петербург опережает остальные города Российской Федерации в два-три раза. Данный феномен объясняется географическим расположением города и его туристической привлекательностью, что создает предпосылки для заражения инфекциями, передаваемыми половым путем. Всемирная организация здравоохранения с 2010 года рекомендует вакцинацию против папилломавирусной инфекции для всех стран мира. Подобные рекомендации осуществляются уже почти в 100 странах мира. В нашей стране вопрос с внедрением вакцинации от папилломавирусной инфекции также требует решения для защиты молодого поколения от этой тяжелой и неприятной по своим осложнениям инфекции, тем более это актуально, поскольку борьба с онкологическими заболеваниями является приоритетной не только в мире, но и в России. Препятствием на пути реализации в нашей стране является стоимость вакцины. Однако даже с учетом высоких экономических затрат, широкое (не менее 30%) покрытие когорты сопряжено с экономической выгодой в сотни миллионов рублей [12].

В целом, экономический анализ дальнейшего расширения вакцинации с учетом ситуации 2019 года – это возможная экономия 1722,1 млн рублей.

Однако сохраняется большое количество нерешенных проблем. Российская Федерация по-прежнему не соответствует рекомендованному ВОЗ календарю прививок: отсутствует обязательная вакцинация от гемофильной инфекции всем детям, от ротавирусной и папилломавирусной инфекций, ветряной оспы. Отсутствуют дифференцированные календари

для детей и подростков, взрослых, лиц различных групп социального, профессионального, медицинского риска по инфекционным заболеваниям, путешественников и мигрантов.

Отдельно стоит рассмотреть стремительный нарастающий рост антипрививочного движения, в которое, к сожалению, вовлечены медицинские работники. До настоящего времени нет унифицированного обучения медиков по проблемам вакцинопрофилактики в вузах. Необходимо развивать социальную, государственную пропаганду вакцинопрофилактики. В ряде стран, в частности, Финляндии и Франции, где вакцинация обязательна для всего населения, законодательно закреплены жесткие меры в борьбе с антивакцинальным лобби.

Таким образом, инфекции сохраняют свое социальное и экономическое значение. Широкое развитие иммунизации населения будет способствовать снижению затрат на здравоохранение, защите людей с сопутствующими заболеваниями, особенно старших возрастных групп, снижению заболеваемости и смертности. Реализация Указов Президента Российской Федерации о снижении смертности и увеличении продолжительности жизни не может быть достигнута без расширения программы вакцинопрофилактики. Вакцинация эффективна при условии соблюдения принципов: проведение на протяжении всей жизни; широкий охват населения; избирательный подход к приоритетам при возникновении эпидемической ситуации и в зависимости от региональных особенностей. Очень важно то, что регионы и их губернаторы имеют юридическое право на дополнительные программы и календари, необходимы только их социальная позиция и осознание значимости вакцинопрофилактики. Примером является одна только менингококковая инфекция, лечение тяжелых форм которой требует нахождения в реанимационном отделении специализированного стационара, длительной госпитализации, проведения высокотехнологичных процедур, таких как микрофильтрация, сорбция токсинов и цитокинов из крови, пристального постоянного ухода и экономических затрат до 25 млн рублей на одного пациента, что пока невозможно осуществить в масштабах всей страны. Вакцинация – это максимально эффективный и экономически оправданный метод предупреждения инфекций, который требует дальнейшей реализации, поскольку также направлен и на решение проблемы антибиотикорезистентности, и на разумное распределение медицинских ресурсов.

#### Список литературы:

1. Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. Под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. Санкт-Петербург, 2011.

2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей современной России. М., 2018.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 г.. Государственный доклад. М., 2018.

4. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2018.

5. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма № 1) за январь–декабрь 2018г. URL: [https://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) (дата обращения: 09.04.2019)

6. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Под ред. Ю.В. Лобзина, Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург, 2018. Т. 8: 416.

7. Рудакова А.В., Харит С.М., Подколзин А.Т., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Педиатрическая фармакология. 2017; 6: 501-506.

8. Даргын О.К. Результаты массовой вакцинации детей против вирусного гепатита А в республике Тыва. Журнал инфектологии. 2019; 11 (1, Прил.1): 46-47.

9. Всемирная организация здравоохранения. Официальный сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage> (дата обращения 08.04.2019)

10. Роспотребнадзор РФ. О ситуации с заболеваемостью корью и в зарубежных странах 21.01.2019. URL: <http://67.rosпотребнадзор.ru/content/150/83229/> (дата обращения 08.04.2019).

11. Скрипченко Н.В., Маркова К.В., Вильниц А.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей за период 2014-2018 гг (по данным ДНК-ЦИБ). Журнал инфектологии. 2019; 11 (1, Прил.1): 120-121.

12. Морозова Л.Ф., Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Геоинформационные технологии в профилактике инфекционных и паразитарных болезней. М., 2017.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лобзин Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, г. Санкт-Петербург. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. Тел.: (812) 2346004. E-mail: niidiniidi.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup>Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД», г. Барнаул

Пырикова Н.В.<sup>1</sup>, Антропова О.Н.<sup>1</sup>, Осипова И.В.<sup>1</sup>, Маркина И.Л.<sup>1</sup>, Манукян А.В.<sup>2</sup>

*Реализация корпоративных программ первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является перспективным направлением для сохранения здоровья работающего населения.*

*Цель исследования. Оценить эффективность программы профилактики ССЗ, включая оказание профилактической помощи на госпитальном этапе в организованном трудовом коллективе.*

*Материалы и методы. В исследование включали машинистов и помощников машинистов локомотивного депо станции Барнаул. Проводили индивидуальное профилактическое консультирование в поликлинике, реабилитационном (физкультурно-оздоровительном) центре, стационаре. Выполнено мониторинговое исследование в репрезентативных выборках, в 2010 году выборка составила 224 мужчины, в 2016 году – 123 человека. Выполнялась оценка поведенческих, кардиометаболических, психосоциальных факторов риска, временной утраты трудоспособности (ВУТ).*

*Результаты. Проведение профилактического консультирования с охватом амбулаторного и стационарного звена в трудовом коллективе привело к снижению частоты курения на 40,3%, гиподинамии на 18,2%, чрезмерного употребления алкоголя на 52,3%, недостаточного употребления овощей и фруктов на 29,6%, гиперхолестеринемии на 15,7%, абдоминального ожирения на 11,2%, тахикардии покоя на 12,7%. Применение мультидисциплинарного подхода с привлечением психолога позволило достичь коррекции психосоциальных факторов: не установлено случаев субклинической и клинической тревоги и депрессии, высокий уровень психосоциального стресса выявлен у одного человека. Произошло снижение заболеваемости с ВУТ по ССЗ в 1,8 раза, по артериальной гипертензии в 1,3 раза.*

*Заключение. Полученные результаты подтверждают эффективность и необходимость реализации профилактических программ в трудовых коллективах посредством включения мер по их созданию в национальные стратегии здравоохранения, реформы сектора здравоохранения и планы повышения эффективности работы систем здравоохранения.*

**Ключевые слова:** трудовой коллектив, работники локомотивных бригад, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, факторы риска.

*Implementation of corporate programs of primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) is a promising direction for preservation of the health of the working population.*

*Research objective. To assess the effectiveness of the CVD prevention program, including the provision of preventive care at the hospital stage in an organized workforce.*

*Materials and methods. The study included drivers and assistant drivers of the locomotive depot of the Barnaul station. Individual preventive consulting was conducted in a polyclinic, rehabilitation (fitness and health) center, in-patient hospital. The monitoring study was carried out in representative samples, in 2010, the sample was 224 men, in 2016 – 123 people. The evaluation of behavioral, cardiometabolic, psychosocial risk factors, temporary disability (TD) was carried out.*

*Results. Preventive consulting involving outpatient and inpatient staff led to a reduction in smoking prevalence by 40.3%, hypodynamia by 18.2%, excessive alcohol consumption by 52.3%, insufficient consumption of vegetables and fruits by 29.6%, hypercholesterinemia by 15.7%, abdominal obesity by 11.2%, and resting tachycardia by 12.7%. The multidisciplinary approach with the involvement of a psychologist allowed to achieve the correction of psychosocial factors: there were no cases of subclinical and clinical anxiety and depression, a high level of psychosocial stress was detected in one person. There was a decrease in the CVD incidence with TD by 1.8 times, in arterial hypertension by 1.3 times.*

*Conclusion. The results confirm the effectiveness and necessity of implementing preventive programs in the labor community by incorporating measures to establish them into the national health strategies, health sector reforms, and plans to improve the effectiveness of health systems.*

**Key words:** workforce, employees of locomotive crews, cardiovascular diseases, prevention, risk factors.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, они ответственны ежегодно за 17,3 млн смертей [1] – 31,5% всех смертей населения планеты и 45% всех смертей от неинфекционных заболеваний (НИЗ), к которым относятся 4 группы заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолегочные и сахарный диабет (СД). Это обосновывает необходимость проведения комплексных мероприятий, среди которых первичная профилактика ССЗ – прежде всего, раннее выявление и коррекция факторов риска (ФР) – является приоритетной и вполне осуществимой задачей для улучшения демографической ситуации в России и повышения кадрового и трудового потенциала [2].

Данные отечественных и зарубежных исследований с использованием различных программ профилактического консультирования свидетельствуют об их высокой эффективности в отношении ряда важных для кардиоваскулярной профилактики показателей [3]. Профилактика эффективна: соблюдение принципов здорового образа жизни (ЗОЖ) и снижение уровня основных ФР на уровне популяции может предотвратить до 80% преждевременных смертей от ССЗ [4]. При этом более эффективными являются комплексные программы профилактики, мультидисциплинарный подход в оздоровлении поведенческих ФР, вовлечение в работу медсестер, диетологов, психологов и прочее. Для помощи в изменении образа жизни рекомендуются утвержденные когнитивно-поведенческие методики (например, мотивационное консультирование). При очень высоком риске ССЗ показаны комплексные вмешательства, сочетающие медицинские ресурсы с обучением ЗОЖ, физическим упражнениям, управлением стрессом, консультированием на тему психосоциальных ФР [5, 6].

Образ жизни, определяющий формирование здоровья человека, как правило, зависит от модели поведения и жизненных установок, которые формирует и поддерживает социальное окружение. Большое значение имеет влияние профессиональных факторов, которые, с одной стороны, могут затруднять ведение ЗОЖ, с другой стороны, сами выступать в качестве значимых ФР развития ССЗ. Профессия машиниста железнодорожного транспорта предъявляет повышенные требования к психофизиологическому состоянию организма [7], доказано, что ССЗ являются лидирующими среди данной категории работников, а это снижает эффективность перевозок и повышает риск возникновения техногенных катастроф [8]. В связи с этим представляется актуальной необходимость улучшить охват и качество работы служб медицины труда с усилением их профилактической направленности, поскольку предыдущий опыт

показывает, что реализация профилактических программ в трудовых коллективах является эффективной и экономически целесообразной [9, 10, 11].

Цель исследования заключалась в оценке эффективности программы профилактики ССЗ, включая оказание профилактической помощи на госпитальном этапе в организованном трудовом коллективе.

### Материалы и методы

Представленное исследование является частью комплексной работы по разработке и внедрению организационной модели единой профилактической среды в организованном трудовом коллективе работников локомотивного депо станции Барнаул. Данная модель обеспечивает преемственность профилактических мероприятий на рабочем месте, пункте предрейсового медицинского осмотра (ПРМО), в поликлинике, реабилитационном (физкультурно-оздоровительном) центре, стационаре и способствует долгосрочной коррекции ФР и предупреждению развития ССЗ у работников локомотивных бригад. Популяционная стратегия направлена на информирование работников о ФР и мотивирование к ЗОЖ с использованием возможностей средств массовой информации – рубрика «Сохраним профессиональное долголетие» в газете «Локомотивщик Алтая», в которой периодически публикуются статьи по ЗОЖ. В холлах поликлиники, стационара, физкультурно-оздоровительного центра, на пункте ПРМО расположены информационные теле-табло с рекламой ЗОЖ и навыками оказания неотложной самопомощи и взаимопомощи при жизнеугрожающих состояниях. В ОАО «РЖД» проводятся корпоративные спортивные мероприятия, направленные на пропаганду повышения физической активности (ФА). Кроме этого, с целью устранения гиподинамии работников в условиях физкультурно-оздоровительного (реабилитационного) центра, расположенного на территории локомотивного депо, есть тренажерный зал. Следующим важным направлением популяционной стратегии можно назвать Школу здоровья на рабочем месте, которая проводится в локомотивном депо ст. Барнаул и показала свою эффективность в отношении коррекции ФР [12].

Стратегия высокого риска, сфокусированная на максимально раннем выявлении лиц с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском (ССР) и проведении у них активных профилактических мероприятий с целью наиболее полной коррекции ФР, реализуется в нескольких направлениях. С 2010 года дополнительно к Школе здоровья на рабочем месте проводится углубленное индивидуальное профилактическое консультирование в реабилитационном

(физкультурно-оздоровительном) центре локомотивных бригад и Поликлинике ОАО «РЖД». В ходе индивидуального профилактического консультирования выполняется: оценка поведенческих, кардиометаболических и психосоциальных ФР, определение категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), составление совместного поэтапного плана модификации образа жизни.

С целью обеспечения преемственности и полного охвата работников профилактическими мероприятиями в 2013 году открыт кабинет профилактики в стационаре ОКБ на станции Барнаул. В кабинете профилактики ежедневно проводится групповое профилактическое консультирование (Школы здоровья по коррекции ведущих ФР и обучению навыкам неотложной само- и взаимопомощи при развитии ССО). Кроме этого, все госпитализированные работники локомотивных бригад проходят углубленное индивидуальное профилактическое консультирование. Работа специалиста по медицинской профилактике проводится совместно с психологом и диетологом. Данная мера введена в связи с важностью начала адекватного профилактического вмешательства перед выпиской из стационара, поскольку профилактическое лечение после выписки имеет тенденцию к снижению, а не к увеличению, при этом количество пациентов, получающих адекватную терапию, снижается с течением времени, не достигая при этом целевых уровней ФР [6].

В данном исследовании проведена оценка эффективности профилактического консультирования, проводимого в поликлинике, реабилитационном центре и в стационаре за период с 2010 по 2016 годы. Выполнено мониторинговое исследование в репрезентативных выборках работников локомотивных бригад. В 2010 году выборка составила 224 человека (средний возраст  $42 \pm 5,6$  года), в 2016 году – 123 человека (средний возраст  $43,9 \pm 7,2$  года). Критерии включения: мужской пол; возраст 20–55 лет; профессия машинист и помощник машиниста; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ); ухудшение течения АГ; АГ III стадии и 3-й степени; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и других ассоциированных клинических состояний; СД; хронические заболевания с недостаточностью органов и систем; острые заболевания; отказ от участия в исследовании.

Оценка факторов риска ССЗ проводилась согласно Рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, 2017 [5].

1. Курение. Курящими считались лица, выкуривающие  $\geq 1$  сигареты в сутки.

2. Потребление алкоголя. Чрезмерное потребление алкоголя –  $\geq 2$  стандартных доз в сут-

ки для мужчин. Также оценивали предпочитаемый алкогольный напиток.

3. Диетanamнез, частота и число употребляемых порций овощей и фруктов (не считая картофеля). Недостаточное потребление овощей и фруктов констатировали при показателе менее 5 порций в день.

4. Достаточная ФА: умеренная ФА 150 минут в неделю, интенсивная аэробная ФА 75 минут в неделю, эквивалентная комбинация умеренной и интенсивной ФА, ежедневная ходьба пешком 3 и более км.

5. Наличие избыточной массы тела и ожирения, в том числе абдоминального ожирения (АО). Проводили оценку роста и веса, расчет индекса массы тела (ИМТ): нормальная масса тела при ИМТ 18,5–24,9; избыточная масса тела – 25,0–29,9; ожирение I степени – 30,0–34,9; ожирение II степени – 35,0–39,9; ожирение III степени –  $\geq 40$ . Окружность талии (ОТ) измерялась в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии (не по максимальному размеру и не на уровне пупка). При  $ОТ \geq 94$  см у мужчин устанавливалось АО.

Выявление хронического психоэмоционального стресса проводилось с использованием вопросника Reeder L.G. [13]: 1–2 балла – высокий; 2,01–3,0 балла – средний; 3,01–4,0 балла – низкий уровень психосоциального стресса.

Скрининг тревожных и депрессивных состояний проводился с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой подшкале: 0–7 баллов – норма; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Лабораторные исследования включали определение уровня общего холестерина (ОХС) натощак. Гиперхолестеринемия (ГХС) устанавливалась при значениях ОХС  $> 5$  ммоль/л или в соответствии с кардиоваскулярным риском.

Диагностика АГ проводилась при плановых врачебных осмотрах, а также по результатам мониторингирования артериального давления (АД), измерения АД на ПРМО или самоконтроля АД. Все работники с АГ находились под диспансерным наблюдением с назначением антигипертензивной терапии [8]. На момент обследования все включенные в выборки мужчины в 2010 и 2016 годах достигали целевого уровня АД.

Показатели офисной частоты сердечных сокращений (ЧСС) оценивали в ходе общеклинического обследования. Учитывали ЧСС в покое более 80 уд/мин.

Проводился анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ)

по ССЗ в целом и по АГ (число случаев на 100 работников).

Обработка данных. Статистические методы обработки результатов исследования: методы медицинской статистики, пакет прикладных программ STATISTICA 10.0. Перед статистической обработкой проводилась оценка мощности и объема выборки, проверка распределения на нормальность с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для сравнения средних величин использовался парный критерий Стьюдента при распределении, близком к нормальному; при распределении, отличном от нормального, применяли W-критерий Вилкоксона. Попарное сравнение частот проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Параметры, представленные в результатах исследования, имеют следующие обозначения: M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; n – абсолютное количество лиц в группе; % – доля лиц от общего их количества в группе; p – достигнутый уровень статистической значимости. За критический уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В зависимости от продолжительности общения с медицинским работником профилактические вмешательства делятся на три степени: низкой, средней и высокой интенсивности (не более 30, 31–360 и более 360 мин соответственно) [14]. Существуют доказательства того, что более интенсивные или длительные вмешательства адресного характера дают более выраженные и устойчивые результаты в отношении и поведенческих изменений, и прогноза пациентов [3, 15]. При этом комбинация знаний

и умений различных медицинских работников (врачей, медицинских сестер, психологов, психотерапевтов, диетологов, реабилитологов, специалистов по спортивной медицине) позволяет проводить мультимодальные поведенческие вмешательства, которые помогают оптимизировать возможности профилактики (класс I, уровень доказательности A) [6]. В гораздо меньшем числе случаев проводятся профилактические вмешательства, направленные на какой-то один ФР, в частности, диетологические вмешательства или вмешательства, направленные на повышение ФА, коррекцию дислипидемии и т.д. [16, 17].

По данным систематических обзоров и мета-анализов, помимо поведенческих аспектов образа жизни, ряд связанных с работой индивидуальных воздействий, включая рабочее напряжение, длительный рабочий день и сменную работу, были ассоциированы с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [17, 18]. Поэтому активное внедрение профилактических программ в коллективах работников напряженного труда является важной междисциплинарной задачей здравоохранения. В нашем исследовании проводится комплекс профилактических мероприятий с охватом рабочего места, поликлиники, стационара, с привлечением психофизиологов, психолога, диетолога, что привело к оздоровлению образа жизни локомотивщиков и успешной коррекции поведенческих ФР.

За период с 2010 по 2016 год была отмечена положительная динамика по снижению частоты курения среди работников локомотивных бригад (таблица 1): в 2010 году курили 72,8%, в 2016 году – 32,5%, что меньше на 40,3% ( $\chi^2=53,0$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 1

*Динамика факторов риска ССЗ у работников локомотивных бригад при проведении профилактического консультирования*

Факторы риска ССЗ	2010 г. (n=224)		2016 г. (n=123)	
	абс.	%	абс.	%
Курение	163	72,8	40	32,5*
Чрезмерное употребление алкоголя	137	61,2	11	8,9*
Не употребляли алкоголь в течение последнего года	–	–	15	12,2
Предпочитали пиво	157	70,1	23	18,7*
Недостаточное употребление овощей и фруктов	132	88,0	57	46,3*
Низкая физическая активность	170	75,9	71	57,7*
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> )	175	78,1	83	67,5***
Абдоминальное ожирение (ОТ >94 см)	178	79,5	84	68,3***
Гиперхолестеринемия (ОХС >5 ммоль/л)	130	58,0	52	42,3**

Примечания: \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость различий показателей в 2010 и 2016 гг.

Следующий анализируемый поведенческий ФР – употребление алкоголя. Выяснилось, что в 2010 году употребление спиртных напитков более допустимых значений в день встречалось чаще, чем в 2016 году, на 52,3% ( $\chi^2=88,5$ ;  $p<0,001$ ). При обследовании машинистов и их помощников в 2016 году выявили, что 12,2% не употребляли алкоголь, тогда как в 2010 году таких мужчин не встречалось вовсе. Из алкогольных напитков в 2010 году мужчины предпочитали употреблять пиво в 70,1% случаев, через десять лет – в 18,7% случаев, что меньше на 51,4% ( $\chi^2=84,0$ ;  $p<0,001$ ).

По результатам нашего исследования был получен положительный эффект по коррекции уровня гиподинамии: в 2010 году число мужчин с недостаточным уровнем ФА составляло 75,9%, в 2016 году – 57,7%, т.е. меньше на 18,2% ( $\chi^2=12,4$ ;  $p<0,001$ ), преимущественно за счет ежедневной ходьбы пешком более 3 км.

Данные согласуются с рядом других исследований, в которых коррекционные профилактические мероприятия в организованных коллективах были направлены на оздоровление поведенческих ФР [19, 20].

В ходе последних исследований доказано, что потребление свежих и высушенных фруктов/овощей 500–600 г в сутки ассоциировано со снижением общей смертности на 42% [21]. Данный ФР в нашем исследовании имел следующую динамику: недостаточное потребление овощей и фруктов в 2010 году имели 75,9% мужчин, при проведении профилактических мероприятий через шесть лет этот ФР имели 46,3%, т.е. меньше на 29,6% ( $\chi^2=30,7$ ;  $p<0,001$ ).

Модификация образа жизни, коррекция поведенческих привычек при проведении профилактических мероприятий в трудовом коллективе работников локомотивных бригад привели

к положительным результатам по снижению частоты кардиометаболических ФР (таблица 1). При анализе антропометрических показателей выявлено, что избыточная масса тела и ожирение (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) в 2010 году встречались у 78,1% работников, в 2016 году у 67,5% обследованных, т.е. отмечалось снижение этого ФР на 10,6% ( $\chi^2=4,7$ ;  $p<0,05$ ). Частота АО за шесть лет снизилась на 11,2% ( $\chi^2=5,4$ ;  $p<0,05$ ): 79,5% и 68,3% соответственно в 2010 и 2016 годах. Повышение уровня ОХС выше целевых значений в исследуемой группе в 2010 году составляло 58,0%, в 2016 году число мужчин с данным ФР было меньше на 15,7% ( $\chi^2=7,9$ ;  $p<0,01$ ) и составило 42,3%.

В последние годы распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в России выросла и составляет в настоящее время 43%, причем это произошло за счет роста распространенности гипертонии среди мужской части населения (47,8%) [5, 22]. В обследуемом нами коллективе работников локомотивных бригад частота АГ в 2010 году составила 42,0%, в 2016 году она несколько снизилась (на 5,4%) до уровня 36,6% (без статистической достоверности). Все мужчины получали антигипертензивную терапию и достигали целевого уровня АД. Среднее офисное АД не отличалось между годами (таблица 2): в 2010 году – 125,5 $\pm$ 8,5/78,4 $\pm$ 7,6 мм рт. ст., в 2016 году – 125,4 $\pm$ 8,0/78,1 $\pm$ 7,3 мм рт. ст.

Средняя офисная ЧСС в 2010 году была 77,1 $\pm$ 7,2 уд/мин и превышала среднюю офисную ЧСС в 2016 году (75,1 $\pm$ 6,8 уд/мин) на 2 уд/мин ( $p<0,05$ ). При анализе показателя ЧСС более 80 уд/мин выяснилось, что через шесть лет мужчины с тахикардией покоя встречались на 12,7% реже ( $\chi^2=7,1$ ;  $p<0,01$ ): 28,1% и 15,4% соответственно в 2010 и 2016 годах (таблица 2).

Таблица 2

*Динамика гемодинамических показателей у работников локомотивных бригад при проведении профилактического консультирования*

Факторы риска ССЗ	2010 г. (n=224)	2016 г. (n=123)
САД офисное, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	125,5 $\pm$ 8,5	125,4 $\pm$ 8,0
ДАД офисное, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	78,4 $\pm$ 7,6	78,1 $\pm$ 7,3
АГ (абс., %)	94 (42,0)	47 (36,6)
ЧСС офисная, уд/мин (M $\pm$ SD)	77,1 $\pm$ 7,2	75,1 $\pm$ 6,8**
ЧСС >80 уд/мин (абс., %)	63 (28,1)	19 (15,4)*

Примечания: \* $p<0,01$ ; \*\* $p<0,05$  – статистическая значимость различий показателей в 2010 и 2016 гг.

Различные профилактические скрининговые программы и рекомендации по профилактическому консультированию взрослого населения разработаны и широко применяются в разных странах мира [23, 24]. Более 25 лет

в США существует негосударственная организация – Рабочая группа профилактической службы США (United States Preventive Services Task Force – USPSTF) [14]. Эксперты этой группы рекомендуют жителям старше 18 лет с из-

быточной массой тела и ожирением, а также с дополнительными ФР ССЗ (повышенным АД, дислипидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе или метаболическим синдромом) интенсивное (более 360 мин) профилактическое консультирование по здоровому питанию и ФА для профилактики ССЗ. Кроме этого, рекомендуется направлять на профилактическое консультирование также взрослых лиц старше 18 лет без ожирения и других ФР, т.е. здоровых людей с низким ССР. Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности проведения профилактического консультирования по ФР ССЗ в этой популяции, хотя величина положительного эффекта небольшая [25]. Однако риск ССЗ и их осложнений тесно связан с производственными факторами. Очевидно, большое значение в патогенезе ССЗ у работников локомотивных бригад играют принципиально иные факторы, прежде всего, связанные с производственными условиями: стресс на рабочем месте, социальное выгорание, сменный график с работой в ночные часы, шумовая нагрузка и т.д. [26, 27]. Поэтому в исследуемом нами коллективе работников локомотивных бригад профилактические мероприятия проводятся всем мужчинам, включая категории низкого и умеренного ССР. Актуальность полного охвата профилактическими технологиями всего коллектива, независимо от категории ССР, подтверждается недавно полученными данными Жидковой Е.А.

и соавт. Проведен ретроспективный анализ 119 случаев внезапной смерти работников локомотивных бригад в период с 2009 по 2017 годы. В большинстве случаев выявлено сочетание ФР развития ССЗ, однако риск сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE был средним [28].

Длительное пребывание и выполнение служебных обязанностей специалистами железнодорожного транспорта в сложных условиях профессиональной среды являются причиной функционирования личности на грани психофизиологических возможностей человека. Анализ исследований в области проблематики профессионального здоровья и долголетия специалистов железнодорожного транспорта показывает, что оценка и коррекция психосоциальных факторов играют важную роль в профилактике ССО у данной категории [7].

По результатам оценки психосоциальных факторов среди работников локомотивных бригад, в нашем исследовании высокий уровень психосоциального стресса (самооценка по шкале Ридера) в 2010 году встречался у 16,1%, средний у 44,2%, низкий у 39,7% мужчин (таблица 3). Существенные различия получены через 6 лет, в 2016 году большинство мужчин имели низкий уровень стресса – 93,5%, что больше на 53,8% ( $\chi^2=94,7$ ,  $p<0,001$ ). Средний уровень стресса выявлен у 5,7%, что меньше на 38,5% ( $\chi^2=55,5$ ,  $p<0,001$ ), высокий уровень стресса – у 1 человека (0,8%) ( $\chi^2=19,4$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 3

*Динамика психосоциальных факторов у работников локомотивных бригад при проведении профилактических мероприятий*

Психосоциальные факторы	2010 г. (n=224)		2016 г. (n=123)	
	абс.	%	абс.	%
Самооценка уровня психосоциального стресса Ридера				
высокий	36	16,1	1	0,8*
средний	99	44,2	7	5,7*
низкий	89	39,7	115	93,5*
Госпитальная шкала HADS T (тревога) и D (депрессия):				
норма T	170	75,9	123	100
субклиническая T	46	20,5	0	0
клиническая T	8	3,6	0	0
норма D	196	87,5	123	100
субклиническая D	28	12,5	0	0
клиническая D	0	0	0	0

Примечания: \* $p<0,001$  – статистическая значимость различий показателей в 2010 и 2016 гг.

Нормальные значения по шкале «HADS Тревога и Депрессия» в 2010 году имели соответственно 75,9% и 87,5% мужчин, субклиническую

тревогу имели 20,5%, субклиническую депрессию – 12,5%, клиническую тревогу встречалась у 3,6%. При анализе данных показателей через

10 лет установлено, что все обследованные имели низкие показатели по шкале тревоги и депрессии.

За период (2010–2016 гг.) проанализирована заболеваемость с ВУТ (случаев на 100 работников): по ССЗ снизилась в 1,8 раза (с 6,7 до 3,9), в 1,3 раза – по АГ (с 4,0 до 3,1).

### Выводы

1. Проведение профилактического консультирования с охватом амбулаторного и стационарного звена в трудовом коллективе привело к снижению частоты курения на 40,3%, гиподинамии на 18,2%, чрезмерного употребления алкоголя на 52,3%, недостаточного употребления овощей и фруктов на 29,6%, гиперхолестеринемии на 15,7%, абдоминального ожирения на 11,2%, тахикардии покоя на 12,7%.

2. Применение мультидисциплинарного подхода с привлечением психолога позволило достичь коррекции психосоциальных факторов: не установлено случаев субклинической и клинической тревоги и депрессии, высокий уровень психосоциального стресса выявлен у одного человека.

3. Произошло снижение заболеваемости с ВУТ по ССЗ в 1,8 раза, по АГ в 1,3 раза.

Полученные результаты подтверждают эффективность и необходимость реализации профилактических программ в трудовых коллективах посредством включения мер по их созданию в национальные стратегии здравоохранения, реформы сектора здравоохранения и планы повышения эффективности работы систем здравоохранения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 117-171.

2. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2016 с.

3. Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Юсубова А.И. и др. Современные подходы к консультированию лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Профилактическая медицина*. 2017; 5: 24-29.

4. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M. et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ*. 2016; 352: i721.

5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6): 7-122.

6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315-2381.

7. Сериков В.В., Закревская А.А., Богданова В.Е., Колягин В.Я. Проблема внезапной смерти работников локомотивных бригад ОАО «РЖД». *Евразийский Союз Ученых*. 2016; 29-2: 57-64.

8. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р., Гуревич К.Г. Охрана здоровья работников локомотивных бригад. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018; 17(3): 752-762.

9. Veronesi G, Borchini R, Landsbergis P. et al. Cardiovascular disease prevention at the workplace: assessing the prognostic value of lifestyle risk factors and job-related conditions. *International Journal of Public Health*. 2018; 63(6): 723-732.

10. Рыбаков И.А. Экономическая эффективность программ по укреплению корпоративного здоровья, а также профилактических программ на рабочем месте для сотрудников с краткосрочной временной нетрудоспособностью. *Биозащита и биобезопасность*. 2015; 7(1(22)): 10-17.

11. Калинина А.М., Кондратьева Н.В., Шаповалова В.П. Периодические медицинские осмотры работников промышленных предприятий – ресурс для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди работающих. *Профилактическая медицина*. 2014; 17(2), Прил. 2: 36.

12. Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н. и др. Эффективность школы здоровья на рабочем месте и индивидуального консультирования у работников локомотивных бригад. *Профилактическая медицина*. 2013; 16(1): 13-18.

13. Reeder LG, Schrama PGM, Dirken JM. Stress and cardiovascular health: an international cooperative study. *J Soc Sci Med*. 1973; 7: 573-584.

14. LeFevre M.L. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. *Annals Intern Med*. 2014; 161(8): 587-593.

15. Hazelton G, Williams JW, Wakefield J. et al. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. *J Cardiopulm Rehab Prev*. 2014; 34: 21-28.

16. Schumacher TL, Burrows TL, Rollo ME. et al. Effectiveness of a brief dietetic intervention for hyperlipidaemic adults using individually-tailored dietary feedback. *Healthcare*. 2016; 4(4): 75.

17. Fishta A, Backé EM. Psychosocial stress at work and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015; 88(8): 997-1014.

18. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST. et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet*. 2015; 386(10005):1739-1746.

19. Pierce B, Bowden B, McCullagh M. et al. A summer health program for African-American high school students in Baltimore, Maryland: community partnership for integrative health. *Explore (NY)*. 2017. 13(3):186-197. doi: 10.1016/j.explore.2017.02.002.

20. Rezapour B, Mostafavi F, Khalkhali H. Theory based health education: application of health belief model for Iranian obese and overweight students about physical activity in Urmia, Iran. *Int J Prev Med*. 2016; 7: 115.

21. Walker A. Fruit and vegetables consumption and all cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. *J Epidemiol Community Health*. 2014; 68 (9): 856-862.

22. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4-11.

23. Зволинская Е.Ю., Кимициди М.Г., Александров А.А., Серажим А.А. Результаты годичного профилактического вмешательства в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов первого курса. *Профилактическая медицина*. 2017; 5: 47-53.

24. Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Самородская И.В., Бойцов С.А. Профилактический скрининг: все за и против. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(3): 4-13.

25. Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ. et al. US Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Cardiovascular Risk Factors US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017; 318(2): 167-174.

26. Николаевский Е.Н. Здоровьесбережение работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией как аспект социальной безопасности. *Символ Науки*. 2016; 2-3(14): 166-168.

27. Горохова С.Г., Мурасеева Е.В., Пфаф В.Ф. и др. Сравнительный анализ моделей расчета индивидуального суммарного риска ишемической болезни сердца у работников железнодорожного транспорта. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 6(134): 27-33.

28. Жидкова Е.А., Найговзина Н.Б., Калинин М.Р. и др. Результаты анализа причин внезапной смерти среди работников локомотивных бригад. *Кардиология*. 2019; 59(6): 42-47.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пырикова Наталья Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: +79133664676. E-mail: allinatali@mail.ru

#### Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 201279. E-mail: science@agmu.ru

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 201279. E-mail: i.v.osipova@gmail.com

Маркина Ирина Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 201279. E-mail: science@agmu.ru

Манукян Алла Викторовна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Отделенческой клинической больницы на станции Барнаул ОАО «РЖД», г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 380000. E-mail: science@agmu.ru

УДК 616.34-002-053.2

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ГОРОДА БАРНАУЛА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАБОТЫ ГОРОДСКОГО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Прокудина М.П., Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф.

*Цель исследования заключалась в проведении сравнительного исследования особенностей клинического течения язвенного колита и болезни Крона у детей. Исследование проведено на основе госпитального регистра больных язвенным колитом и болезнью Крона гастроэнтерологического отделения детской городской больницы № 1 города Барнаула за последние десять лет. В исследование включено 15 детей, из них с ЯК – 6, БК – 6 и неспецифическим колитом – 3. Проводился анализ клинической картины, результатов биохимического и эндоскопических исследований. Установлено, что имеются особенности клинического течения, характерные для каждого заболевания. Воспалительные изменения при ЯБ и БК выражены слабо или умеренно, особенно в случае БК. Из воспалительных маркеров наибольшее значение в диагностике ВЗК имеет повышение уровня кальпротектина. Среди больных с ЯК чаще выявлялись дистальные формы (проктит, проктосигмоидит) у 66,6% детей, у больных с БК чаще выявлялась форма с поражением толстого и тонкого кишечника – 66,6%. Результаты колоноскопии и гистологического исследования не позволяют дифференцировать ЯК и болезнь Крона без учета всех клинических и лабораторных данных.*

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, дети.

*The research objective was to conduct a comparative study of the clinical course of ulcerative colitis and Crohn's disease in children. The study was conducted on the basis of the hospital register of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the gastroenterological department of the Children's City Hospital No. 1 of Barnaul for the last ten years. The study included 15 children, among them, 6 with UC, 6 with CD, and 3 with nonspecific colitis. The analysis of the clinical picture, the results of biochemical and endoscopic examinations was carried out. It was established that there are features of the clinical course characteristic for each disease. Inflammatory changes in UD and CD are weak or moderate, especially in the case of CD. Of the inflammatory markers, the increase in the calprotectin level is of the greatest importance in the diagnosis of IBD. Among patients with UC, distal forms (proctitis, proctosigmoiditis) were more often found in 66,6% of children, patients with CD more often showed the form with lesion of the large and small intestine – 66.6%. The results of colonoscopy and histological studies do not allow to differentiate UC and Crohn's disease without taking into account all clinical and laboratory data.*

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, children.

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, являются наиболее тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта и характеризуются хроническим, неуклонно прогрессирующим течением с риском развития кишечных и внекишечных осложнений.

П.В. Главнов и соавт. приводят следующую статистику распространенности ВЗК по России: распространенность в Московской области: 22,3 случая на 100 000 населения, ежегодный прирост больных – 5–20 случаев на 100 000 населения. Высокие показатели распространенности также отмечены в Европе (язвенный колит – 505 на 100 000 в Норвегии; болезнь Крона – 322 на 100 000 в Германии) и Северной Америке (язвенный колит – 286 на 100 000 в США; болезнь Крона – 319 на 100 000 в Канаде) [1]. По данным Е.А. Корниенко, заболеваемость язвенным колитом у детей в течение последних пяти лет возросла

в 2 раза, а заболеваемость детского населения г. Санкт-Петербурга болезнью Крона к 2013 году уже опережала ЯК в 2,3 раза [2].

Воспалительные заболевания кишечника имеют четкую тенденцию к омоложению среди населения. По данным ряда зарубежных и отечественных исследований, ранее пик заболеваемости приходился на возраст 20–30 лет, второй пик 55–60 лет, но к настоящему моменту известно достаточно много случаев младенческих, ранних, юношеских форм заболевания. Болезнь Крона и язвенный колит трудны в диагностике, так как по клинической картине, лабораторным показателям, макро- и микроскопическим данным очень схожи [3].

Н.А. Малахинова показала, что у пациентов с болезнью Крона преобладающими симптомами были абдоминальные боли (87%), учащенный стул (64,7%), диарея (55,3%), потеря массы тела (52,3%), повышение температуры

тела (55,3%). У больных с язвенным колитом наиболее частыми симптомами были примесь крови в стуле (87,1%), учащенный стул (80,2%), абдоминальные боли, отмеченные в 73,3% случаев. Потеря веса, повышенная температура, наличие свищей, стриктур и анальных трещин достоверно чаще встречались при болезни Крона [4]. Подобные данные были получены Е.С. Бодрягиной и соавт. По данным этих авторов, наиболее частыми проявлениями при язвенном колите и болезни Крона были диарея (70%), боль в животе (68%), выделение крови из прямой кишки (47%), лихорадка (47%), причем диарея и прямокишечное кровотечение чаще встречались у пациентов с язвенным колитом (82% и 61% соответственно), а боли в животе – у пациентов с болезнью Крона (79%) [5].

**К похожему выводу приходит Л.В. Бубнова, подчеркивая, что** язвенный колит отличается наличием крови в стуле у 92% по сравнению с 5% детей с БК, при этом симптомы интоксикации (лихорадка, потеря массы, астенический синдром) более выражены при БК [6].

Таким образом, оба заболевания имеют общие клинические черты и, несмотря на некоторые различия, дифференциальная диагностика затруднена. Что касается лабораторных данных, то для язвенного колита и болезни Крона характерны воспалительные изменения в общем и биохимическом анализе крови. Е.А. Корниенко приводит результаты исследований, демонстрирующих большую выраженность воспалительных изменений у больных с болезнью Крона по сравнению с язвенным колитом [2].

Колоноскопия является важной диагностической процедурой при дифференциации ВЗК, но не дает гарантии постановки правильного диагноза.

В.Г. Румянцев (2015 год) подчеркивает, что в трудных для диагностики случаях необходимо использовать совокупность гистологических, макроскопических, эндоскопических и рентгенологических признаков, а также данные анамнеза заболевания и клинической картины [7].

Таким образом, изучение распространенности, особенностей клинического течения, эндоскопических и микроскопических признаков воспалительных заболеваний кишечника остается актуальной задачей.

Цель исследования состояла в проведении сравнительной характеристики течения язвенного колита и болезни Крона у детей г. Барнаула на основе анализа госпитального регистра гастроэнтерологического отделения «Детской городской больницы № 1, г. Барнаул» за последние 10 лет.

#### Материалы и методы

Для решения данной задачи на основании историй болезни были разработаны и заполне-

ны стандартизованные анкеты на каждого пациента. Согласно данным госпитального регистра гастроэнтерологического отделения «Детской городской больницы № 1, г. Барнаул», с диагнозом ВЗК за последние 10 лет зарегистрировано 15 детей. Из них 6 с болезнью Крона, 6 с язвенным колитом и 3 ребенка с недифференцированным колитом. В последующем в исследование включено 12 детей с установленным диагнозом болезнь Крона или язвенный колит.

#### Результаты и обсуждение

Среди больных с ЯК девочки и мальчики распределились поровну: 3 девочки (50%) и 3 мальчика (50%). Средний возраст дебюта составил  $11,6 \pm 1,6$  года (минимальный – 10 лет, максимальный – 14 лет). При оценке клинической симптоматики в порядке убывания симптомов установлено, что диарея наблюдалась у 6 (100%) детей, примесь крови в стуле у 5 из 6 детей (83,3%), чаще небольшое количество крови в каждой порции. Диарея у всех детей слабо или умеренно выраженная до 3–5 эпизодов жидкого стула в сутки и только у 1 ребенка до 10–12 раз в сутки. Болевой синдром отмечался значительно реже – у 2 (33,3%) детей, боли имели «СРК-подобный характер»: усиливались перед и уменьшались после дефекации. Из «симптомов тревоги» только у 1 (16%) ребенка отмечалась умеренная потеря веса. Таким образом, ЯК чаще манифестировал с проявлениями «гемоколита», слабо или умеренно выраженного.

При анализе лабораторных данных установлено, что маркеры воспаления отмечались у небольшой части детей. Ускорение СОЭ отмечено в 1 случае, как и умеренный лейкоцитоз и повышение уровня фибриногена. Чаще наблюдалось повышение уровня СРБ – у 3 (50%) детей, в 2 случаях повышение было незначительным (от 1,5 до 3 норм) и в 1 случае более 20 норм. Анемия отмечена только у 2 (33,3%) пациентов. Следует подчеркнуть, что даже при наличии клинических признаков гемоколита скрытая кровь в кале выявлена только у 2 (33,3%) детей. Более значимым маркером воспаления было повышение уровня кальпротектина, выявленное у 5 (83,3%) детей, средний уровень составил  $1435 \pm 774,5$  мкг/г.

По данным колоноскопии, у всех детей (100%) выявлены эрозивно-язвенные изменения: у 2 детей на фоне воспаленной слизистой преобладали язвенные изменения и у 4 – эрозивные. При оценке распространенности процесса, наиболее частыми были изменения по типу проктита и проктосигмоидита – у 4 (66,6%) детей, у 1 ребенка (16,6%) диагностирован левосторонний колит и у 1 (16,5%) – тотальный колит.

Гистологические данные были неспецифичны, у 50% детей гистологическая картина соответствовала хроническому колиту разной степе-

ни выраженности и у 50% хроническому колиту с эрозиями слизистой.

В группе больных с БК девочек было 2 (33,3%), а мальчиков 4 (67,7%). Средний возраст дебюта был несколько меньше, чем при ЯБ, и составил  $9,6 \pm 3,1$  года (минимальный – 5 лет, максимальный – 14 лет). Клиническое течение БК, в отличие от ЯК, отличалось преобладанием у части пациентов «внекишечных проявлений». Из кишечных симптомов чаще отмечались боли в животе – у 4 (66,6%), локализованные чаще в гипогастрии, различной интенсивности. У 1 ребенка в дебюте заболевания отмечались крайне интенсивные боли в правой подвздошной области, что потребовало проведения лапароскопии. Диарея выявлена у 3 (50%) детей, но диарея была более выраженной, чем при ЯК, от 5 до 16 раз в сутки. Примесь крови в стуле отмечена только у 2 (33,3%) детей. Из «внекишечных» проявлений отмечались задержка физического развития – 2 ребенка (33,3%) и потеря веса – 3 ребенка (50,0%), длительная лихорадка у 1 (16,6%), гипопроотеинемические отеки – у 1 (16,6%) ребенка. В целом, только у 2 (33,3%) детей заболевание дебютировало с клиники «гемоколита», у 1 (16,6%) ребенка с выраженного болевого синдрома в правой подвздошной области в сочетании с задержкой физического развития, у 1 (16,6%) ребенка с гипопроотеинемических отеков в сочетании с задержкой физического развития и у 2 (33,3%) детей со значительной потерей массы в сочетании со слабо выраженными кишечными симптомами.

Воспалительные изменения у больных БК были более выраженными, чем в группе детей с ЯК. Увеличение СОЭ, как и повышение уровня СРБ, отмечено у 4 (66,6%) пациентов, фибриногена у 2 (33,3%). Из воспалительных маркеров также наиболее значимо повышение уровня кальпротектина, выявленное у всех обследованных (100%). Средний уровень составил  $2160 \pm 190,9$  мкг/г. Несколько чаще, чем при ЯК, отмечалось наличие скрытой крови в кале, как и анемия – у 4 (66,6%) детей.

При оценке эндоскопических проявлений, по данным проведенной колоноскопии, так же, как при ЯК, у 6 (100%) больных определялись эрозивно-язвенные изменения слизистой кишечника. Язвенные изменения отмечались несколько чаще, чем при ЯК – у 4 (66,6%) больных, и у 2 (32,4%) – эрозивные.

Гистологическая картина была неспецифична так же, как и при ЯК, и соответствовала хроническому колиту или илеиту разной степени выраженности, у части детей с образованием эрозий. По распространенности процесса у детей чаще выявлялась форма с поражением толстого и тонкого кишечника – 4 (66,6%), у 1 (16,6%) ребенка форма с поражением толстого

кишечника и у 1 (16,6%) с поражением тонкого кишечника.

В нашем исследовании среди больных с ВЗК пациенты с ЯБ и БК встречались с равной частотой. Это соответствует данным о росте заболеваемости БК в последние годы, так, по данным Е.А. Корниенко, на период 2013 года заболеваемость детского населения г. Санкт-Петербурга болезнью Крона уже опережала ЯК в 2,3 раза [2].

Что касается гендерных различий, то в нашем исследовании среди больных с ВЗК мальчиков было 7 (58,3%), а девочек 5 (41,7%). При этом в группе НЯК мальчиков и девочек было поровну (3/3), а в группе БК незначительно преобладали мальчики (4/2). Сроки манифестации обоих заболеваний были схожи, тем не менее, дебют БК, согласно нашим данным, приходится на более ранний возраст. Это не противоречит большинству ранее приведенных работ. Так, по данным Е.А. Корниенко, в детском возрасте БК несколько чаще встречается у мальчиков. М.Ф. Денисова также показала, что БК чаще встречалась среди мальчиков. Правда, в отличие от наших данных, по результатам этого исследования, пик заболеваемости БК приходился на подростковый возраст (12–18 лет), а ЯК диагностировался у детей несколько ранее – от 7 до 18 лет [8].

Что касается клинических особенностей течения ВЗК у детей, большинство авторов согласны с тем, что в клинике ЯК у детей преобладают явления гемоколита, а БК может проявляться различными, в том числе внекишечными симптомами. Мы уже приводили сведения из работ Н.А. Малахиновой, Е.С. Бодрягиной, Е.И. Корниенко в подтверждение этому факту [4, 5]. По нашим данным, для ЯК также более характерными были проявления гемоколита, а для БК – болевой синдром и разнообразные внекишечные проявления по типу задержки физического развития, лихорадки, гипопроотеинемических отеков.

Колоноскопия является очень важной диагностической процедурой при дифференциации ВЗК. Но эндоскопических данных не всегда достаточно, чтобы дифференцировать болезнь Крона и язвенный колит. В нашем исследовании выявленные по данным колоноскопии и гистологического исследования изменения носили неспецифический характер при БК и ЯК. Наиболее частыми были признаки хронического воспалительного процесса и эрозивно-язвенные дефекты слизистой. Большее значение для диагностики имел не характер изменений, а локализация и протяженность процесса. По распространенности процесса у больных с ЯК в нашем исследовании преобладали дистальные формы (проктит и проктосигмоидит), реже субтотальные и тотальные формы поражения. Это несколько противоречит данным

других исследований. Так, Н.Г. Бандаевская установила, что у пациентов младше 11 лет тотальное поражение толстой кишки встречается в 93% случаев, в этой возрастной группе практически отсутствуют пациенты с левосторонним колитом, а дистальный наблюдается у 7%, но среди подростков старше 15 лет характерна более высокая частота сегментарных форм [9]. Подобные данные приводят и другие авторы. Возможно, эти различия связаны с тем, что среди наших пациентов преобладали подростки.

Что касается БК, то среди наших пациентов преобладали дети с поражением толстого и тонкого кишечника, реже формы с изолированным поражением толстого кишечника или с поражением тонкого кишечника. Подобные данные приводит Н.А. Малахинова, согласно которым у пациентов с БК были определены следующие локализации заболевания: илеоколит – 44,7%, илеит – 22,3%, колит – 20%, поражение верхних отделов ЖКТ – 10,5% [4]. А по данным Н.Г. Бандаевской, наиболее часто выявлялась форма с поражением илеоцекального отдела (70%), поражение толстой кишки (30%), аноректальной области (20%), поражение верхних отделов ЖКТ (5–15%) [9].

Таким образом, изучение особенностей клинического течения ВЗК у детей остается актуальной задачей. Получение новых данных будет способствовать улучшению качества диагностики и лечения.

### Выводы

1. Среди пациентов с ВЗК больные язвенным колитом и болезнью Крона встречались с равной частотой, значимых гендерных различий не было. Средний возраст дебюта заболевания в обеих группах значительно не отличался: ЯК – 11,6±1,6 года (минимальный – 10 лет, максимальный – 14 лет); БК – 9,62±3,06 года (минимальный – 5 лет, максимальный – 14 лет). В клинике ЯК преобладали больные с симптомами гемоколита, в отличие от БК, где явления гемоколита отмечены у 33,3% детей, а у 67,7% заболевание дебютировало с интенсивного болевого синдрома или с различных внекишечных проявлений.

2. Воспалительные изменения при ЯБ и БК выражены слабо или умеренно. Из воспалительных маркеров наибольшее значение в диагностике ВЗК имеет повышение уровня кальпротектина. Лабораторные отличия ЯК от БК заключались в более выраженном воспалительном ответе в случае БК.

3. Среди больных с ЯК в нашем исследовании преобладали дистальные формы – 66,6% детей, у 1 ребенка (16,6%) диагностирован левосторонний колит и у 1 (16,5%) – тотальный колит. У больных с БК чаще выявлялась форма с поражением толстого и тонкого кишечника

– 66,6%, у 16,6% форма с поражением толстого кишечника и у 16,6% с поражением тонкого кишечника. Результаты колоноскопии и гистологического исследования не позволяют дифференцировать ЯК и болезнь Крона без учета всех клинических и лабораторных данных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина.* 2015;4:48-68.
2. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габруская Т.В., Калинина Н.М. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44(6):719-734.
3. Евдокимова Е.Ю., Чеснокова О.В., Мухина И.Л., Андреева Т.В., Гаврина С.В., Москаленко А.С. и др. Первый опыт антицитокиновой терапии воспалительных заболеваний кишечника в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013; 3(53): 75-76.
4. Малахинова Н.А. Локализация поражения при болезни Крона у детей. *Вестник современной клинической медицины.* 2010;3(1): 109-110.
5. Бодрягина Е.С., Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан. *Лечащий врач.* 2013; 7: 21-26.
6. Бубнова Е.С. Клинико-эпидемиологические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей. Автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук. Москва, 2004: 21.
7. Румянцев В.Г., Буеверов А.А., Богомолов П.О. Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит В: терапевтическая стратегия. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015;5: 9-15.
8. Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музыка Н.Н. И др. Сравнительная клинико-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. *Здоровье ребенка.* 2016; 2: 10-16.
9. Бандаевская Н.Г., Лоскутова С.А., Печкарева Н.А. Особенности неспецифического язвенного колита у детей. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2012; 1: 25-30.

### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лобанов Юрий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней

Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656015, г. Барнаул, ул. Дёповская, 17.  
Тел.: 89836040409.  
E-mail: ped2@agmu.ru

**Информация об авторах**

Латышев Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656015, г. Барнаул, ул. Дёповская, 17.  
Тел.: 89095026256.  
E-mail: ldy2014@mail.ru.

Прокудина Марина Павловна, студентка 2 курса педиатрического факультета Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.  
Тел.: 89967041896.  
E-mail: prokudina\_2019@list.ru

## ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

### ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ

с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желателен готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подписанные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних величин. Обязательно указывается принцип разбивки на группы пациентов, а также дизайн

исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде  $M \pm a$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $a$  – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение  $p$  ( $p=...$ , а не  $p<...$ ). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением  $p$ , например ( $r=0,435$ ;  $p=0,006$ ).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор.

Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

**Контактные данные редакции:**

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул,  
пр. Ленина, 40, кабинет 220.

Телефон: +7(3852) 566869.

E-mail: [bmn@agmu.ru](mailto:bmn@agmu.ru) [www.bmn.asmu.ru](http://www.bmn.asmu.ru)