ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)
16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 7
№ 2
2022



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 7
№ 2
2022

**Главный редактор**
Колесников С.И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

**Зам. главного редактора**
Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

**Ответственный секретарь**
Жовклая Н.А. (РФ, Иркутск)

**Редакционная коллегия**
Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)
Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)
Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)
Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)
Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)
Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)
Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

**Редакционный совет**

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (*РФ, Ленинск-Кузнецкий);* Айзман Р.И., д.б.н. *(РФ, Новосибирск);* Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор *(Казахстан, Алматы);* Белов А.М., д.м.н., профессор *(РФ, Москва);* Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор *(РФ, Чита);* Бохан Н.А., академик РАН *(РФ, Томск);* Данчинова Г.А., д.б.н. *(РФ, Иркутск);* Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор *(РФ, Москва);* Дубровина В.И., д.б.н. *(РФ, Иркутск);* Дыгай А.М., академик РАН *(РФ, Томск);* Колосов В.П., академик РАН *(РФ, Благовещенск);* Константинов Ю.М., д.б.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Кожевников В.В., д.м.н., профессор *(РФ, Улан-Удэ);* Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН *(РФ, Москва);* Мазуцава Т., доктор наук, профессор *(Япония, Чиба);* Макаров Л.М., д.м.н., профессор *(РФ, Москва);* Малышев В.В., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Манчук В.Т., член-корр. РАН *(РФ, Красноярск);* Огарков О.Б., д.м.н. *(РФ, Иркутск);* Осипова Е.В., д.б.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Петрова А.Г., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Плеханов А.Н., д.м.н. *(РФ, Улан-Удэ);* Погодина А.В., д.м.н. *(РФ, Иркутск);* Протопопова Н.В., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Прохоренко В.М., д.м.н., профессор *(РФ, Новосибирск);* Савченков М.Ф., академик РАН *(РФ, Иркутск);* Саляев Р.К., член корр. РАН *(РФ, Иркутск);* Сутурина Л.В., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Сэргэлэн О., д.м.н. профессор *(Монголия, Улан-Батор);* Такакура К., доктор наук, профессор *(Япония, Токио);* Уварова Е.В., д.м.н., профессор *(РФ, Москва);* Хохлов А.Л., член-корр. РАН *(РФ, Ярославль);* Эпштейн О.И., член-корр. РАН *(РФ, Москва);* Янг Йонгхонг, иностранный член РАН *(Китай, Пекин).*

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

**Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.**
**Тел.: (3952) 20-90-48.**
**http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com**

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

*Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).*

*Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНИТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.*

*Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».*

*Подписной индекс 243447. Свободная цена.*

*ISSN 2541–9420 (Print)*
*ISSN 2587–9596 (Online)*
*Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica*

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2022 г.
© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2022 г.

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 7
N 2
2022

**Chief Editor**
Kolesnikov S.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

**Deputy Chief Editor**
Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

**Executive secretary**
Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

**Editorial board**
Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
Kolesnikova L.I., cof RAS (Russia, Irkutsk)
Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)
Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)
Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)
Nyamdavaa P., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)
Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)
Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

**Editorial Council**

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovsksaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow) Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

**Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003**
**Tel. (3952) 20-90-48.**
**http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com**

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

*Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.*
*Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).*
*Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.*
*Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».*

*Subscription index is 24347 in Russia. Open price.*

*ISSN (Print) 2541-9420*
*ISSN (Online) 2587-9596*
*Key title: Acta Biomedica Scientifica*

© Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 2022
© Compart perfomed by Publishing Department of ISCST, 2022

# ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
# EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

## ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 2 (2022)

**Колесников Сергей Иванович**

**академик РАН**

Уважаемые читатели!

Вашему вниманию представляется очередной номер нашего журнала.

Открывает его выбранная мной **«Статья номера».** Она создана коллективом учёных, объединённых профессором РАН К.А. Зыковым. Они представляют НИИ пульмонологии ФМБА РФ, несколько московских федеральных медицинских и технических университетов и частную клинику МЕДСИ. Сейчас редко можно встретить доказательные клинические работы российских авторов, отличающиеся мировой новизной в разработке методов лечения. Особенно это касается новой коронавирусной инфекции. А данные авторы впервые в мире доказали эффективность применения ультранизких (нецитотоксичных) доз алкилирующего препарата мелфалана для лечения COVID-19 с ассоциированным поражением лёгких.

Ряд статей посвящён **патологиям органа зрения и их коррекции.** Мне показался интересным обзор С.И. Жуковой и Т.Н. Юрьевой по оптической когерентной томографии в диагностике глаукомы у детей, фактически продолжающий исторические работы иркутского офтальмолога З.Г. Франк-Каменецкого, и статья из Хабаровска Д.А. Поваляевой и соавт. по использованию иммунотерапии в лечении острого оптического неврита. Разумеется, это не умаляет достоинства остальных работ по офтальмологии в этом номере.

Несколько работ номера посвящены **хирургическим методам коррекции** различных патологических состояний и отдалённых последствий таких вмешательств. Важной для планирования региональной хирургической активности является работа В.А. Корьяк, А.Д. Ботвинкина и В.А. Сороковикова из Иркутска. Для специалистов будут интересны статья Е.А. Цеймаха и соавт. из Алтайского государственного медицинского университета по анализу оценки качества жизни после операций коррекции ахалазии кардии желудка, а также статья С.Н. Стяжкиной и соавт. из Ижевской государственной медицинской академии по сравнительной оценке качества жизни пациентов с аутоиммунным и послеоперационным гипотиреозом. Мироманов А.М. и соавт. из Читинской государственной медицинской академии проанализировали молекулярно-генетические механизмы репаративной регенерации костной ткани, в том числе при нарушениях консолидации переломов.

Несколько работ посвящены **молекулярно-метаболическим аспектам** разных нозологий. Кибалиной И.В. и соавт. из Читы и Иркутска при атопическом дерматите в кожном экссудате выявлен высокий уровень хемокина MIG/CXCL9, который авторы считают важным звеном патогенеза. В обзоре О.Ю. Кытиковой и соавт. из Владивостока показана роль нейротрофинов (NGF) в процессах ремоделирования миокарда. Большой материал, который можно анализировать с разных позиций, приведён в статье Ю.С. Гергенретер и соавт. из Москвы и Саратова (в т. ч. из Института проблем точной механики и управления РАН и Саратовского медицинского университета «Реавиз»). Ими проанализирован цитокиновый профиль сыворотки крови и супернатантов биоптатов злокачественных опухолей молочной железы, что может расширить диагностические возможности оценки степени активности опухолевого процесса. Такой же интерес у клиницистов и клинических биохимиков должна вызвать статья Л.А. Ашрафяна и соавт. из НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Читинской государственной медицинской академии и Научного центра проблем здоровья се-

мьи и репродукции человека (Иркутск), показавших, что определение локальных уровней B7.2, PD-L1, sCD27 до начала лечения можно использовать для прогнозирования рецидива рака шейки матки в течение трёх лет наблюдения. В этот раздел я бы отнёс и статью из Кемерово М.А. Асанова и соавт. по сравнительному анализу бактериальной флоры, выделенной из периферической крови и клапанных структур сердца пациентов с инфекционным эндокардитом, что позволяет оптимизировать антимикробную терапию.

С точки зрения расширения **возможности диагностики** представляет интерес статья Е.А. Бородулиной, Д.А. Кудлай и А.Н. Кузнецовой из Самарского государственного медицинского университета, Сеченовского университета и ГНЦ «Институт иммунологии» по использованию теста T-SPOT.TB для выявления латентного туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ряд статей посвящён **инфекционной и неинфекционной эпидемиологии.** Это статьи Я.А. Лещенко и соавт. из Ангарска и Иркутска, С.В. Зотова и соавт. из Новосибирска и Новокузнецка (примечательно активное участие в данном исследовании небюджетных организаций), а также обзор Т.Г. Маховской с соавт. из медучреждений Управления делами Президента РФ и Тверского государственного медицинского университета по актуальной проблеме постуральных нарушений у пожилых пациентов.

Важны для планирования профилактических мероприятий в районах Русского Севера данные, приводимые в статье И.В. Аверьяновой из Научно-исследовательского центра «Арктика», относительно формирования соматометрического статуса современных мужчин-северян трудоспособного возраста – дисгармоничный соматотип с тенденцией к саркопении, увеличение доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, что является риском развития неинфекционных заболеваний.

Две статьи из Московского городского педагогического университета – А.И. Савенкова и соавт., а также С.Ю. Степанова и П.А. Оржековского – посвящены **индивидуализации обучения и формирования компетенций у школьников и студентов.** Надеюсь и на внимание к статье Л.С. Эверт и соавт. из Красноярска и Абакана, выявивших возрастно-половые и этнические особенности онлайн-поведения и структуры потребляемого контента у подростков Абакана, что позволяет выделить целевые группы, требующие медико-психологической помощи.

Как учёного старшего (даже очень) возраста, но сохранившего продуктивность, меня заинтересовали данные статьи В.М. Поставнева и соавт. из Московского городского педагогического университета и Высшей школы экономики. Они выявили, что в **научном творчестве учёных старшего возраста** отмечается несколько продуктивных периодов, так называемых микроакме. При этом вершинные достижения учёных разнесены во времени и связаны с оптимальным сочетанием предпосылок и условий научного творчества. Надеюсь, что наши высокие руководители такие условия нам обеспечат.

**Несколько необычным для нашего журнала** является публикация двух статей из Иркутского государственного университета авторов Т.И. Грабельных с соавт. и Е.В. Гольцовой, посвящённых социальным и социально-демографическим факторам общественного развития и соотнесению человека с окружающей социальной средой. Будем надеяться, что статьи покажутся вам полезными. Если нет – ждём вашей критики.

Научных успехов Вам и оптимизма!

**Для цитирования:** Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 2 (2022). *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.1

# EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 2, 2022

**Sergey I. Kolesnikov**

**Academician of RAS**

Dear readers!

We bring to your attention the next issue of our journal.

It is opened by the **"Article of the issue"** chosen by me. It was created by a team of scientists united by Professor of the Russian Academy of Sciences Zykov K.A. They represent the Pulmonology Scientific Research Institute of under Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, several Moscow federal medical and technical universities and the private clinic MEDSI. Now it is rare to find evidence-based clinical work by Russian authors, distinguished by world novelty in the development of treatment methods. This is especially true for the new coronavirus infection. And these authors for the first time in the world proved the effectiveness of ultra-low (non-cytotoxic) doses of the alkylating drug melphalan for the treatment of COVID-19 with associated lung injury.

A number of articles are devoted to **ophthalmic pathologies and their correction.** I found it interesting to review of Zhukova S.I. and Iureva T.N. on optical coherence tomography in the diagnosis of glaucoma in children, actually continuing the historical work of the Irkutsk ophthalmologist Z.G. Frank-Kamenetsky, and an article from Khabarovsk by Povalyaeva D.A. et al. on the use of immunotherapy in the treatment of acute optic neuritis. Of course, this does not detract from the dignity of other works on ophthalmology in this issue.

Several articles in the issue are devoted to **surgical methods for correcting** various pathological conditions and the long-term consequences of such interventions. Important for planning regional surgical activity is the work of Koryak V.A., Botvinkin A.D. and Sorokovikov V.A. from Irkutsk. Specialists will be interested in the article by Tseymakh E.A. et al. from the Altai State Medical University on the analysis of the assessment of the quality of life after operations for the correction of achalasia of the cardia of the stomach, as well as the article by Styazhkina S.N. et al. from the Izhevsk State Medical Academy on a comparative assessment of the quality of life of patients with autoimmune and postoperative hypothyroidism. Miromanov A.M. et al. from the Chita State Medical Academy analyzed the molecular genetic mechanisms of reparative regeneration of bone tissue, including in violation of fracture consolidation.

Several works are devoted to the **molecular metabolic aspects** of various nosologies. Kibalina I.V. et al. from Chita and Irkutsk revealed in atopic dermatitis in the skin exudate a high level of the chemokine MIG/CXCL9, which the authors consider an important link in pathogenesis. In the review by Kytikova O.Yu. et al. from Vladivostok showed the role of neurotrophins (NGF) in the processes of myocardial remodeling. A large amount of material that can be analyzed from different positions is given in the article by Yu.S. Gergenreter et al. from Moscow and Saratov (including Institute for Precision Mechanics and Control Problems of the RAS and the Saratov Medical University Reaviz). They analyzed the cytokine profile of blood serum and supernatants of biopsy specimens of malignant tumors of the mammary gland, which can expand the diagnostic possibilities for assessing the degree of activity of the tumor process. The article by L.A. Ashrafyan et al. from National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Chita State Medical Academy and Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk), who showed that the determination of local levels of B7.2, PD-L1, sCD27 before treatment can be used to predict cervical cancer recurrence during three

years of follow-up. In this section, I would include an article of Asanov M.A. et al. from Kemerovo on a comparative analysis of bacterial flora isolated from peripheral blood and valvular heart structures of patients with infective endocarditis, which allows optimizing antimicrobial therapy.

From the point of view of expanding the **possibility of diagnostics**, the article by E.A. Borodulina, Kudlay D.A. and Kuznetsova A.N. from the Samara State Medical University, Sechenov University and the Institute of Immunology on the use of the T-SPOT.TB test to detect latent tuberculosis in HIV-infected patients is of interest for the specialists.

A number of articles are devoted to **infectious and non-infectious epidemiology**. These are articles by Leshchenko Ya.A. et al. from Angarsk and Irkutsk, Zotov S.V. et al. from Novosibirsk and Novokuznetsk (the active participation of non-budgetary organizations in this study is notable), as well as a review by Makhovskaya T.G. et al. from medical institutions of the Department of Presidential Affairs and the Tver State Medical University on the topical issue of postural disorders in elderly patients.

Important for planning preventive measures in the regions of the Russian North are the data given in the article by Averyanova I.V. from the Scientific Research Center "Arktika", regarding the formation of the somatometric status of modern working-age northern men – a disharmonious somatotype with a tendency to sarcopenia, an increase in the proportion of people with overweight and obesity, which is a risk of developing non-communicable diseases.

Two articles from the Moscow City University – by Savenkov A.I. et al., and by Stepanov S.Yu. and Orzhekovskiy P.A. – are devoted to the **individualization of learning and the formation of competencies among schoolchildren and students**. I also hope for attention to the article by Evert L.S. et al. from Krasnoyarsk and Abakan, who revealed the age-gender and ethnic characteristics of online behavior and the structure of content consumed among Abakan adolescents, which makes it possible to identify target groups requiring medical and psychological assistance.

As a scientist of an older (even very) age, but retaining productivity, I was interested in data of the article by Postavnev V.M. et al. from the Moscow City University and the National Research University Higher School of Economics. They found that in the **scientific work of older scientists** there are several productive periods, the so-called microacme. At the same time, the peak achievements of scientists are spaced apart in time and are associated with the optimal combination of prerequisites and conditions for scientific creativity. I hope that our high leaders will provide us with such conditions.

**Somewhat unusual for our journal** is the publication of two articles from Irkutsk State University by Grabelnykh T.I. et al., and Goltsova E.V. devoted to social and socio-demographic factors of social development and the correlation of a person with the surrounding social environment. We hope you find the articles helpful. If not, we are waiting for your criticism.

Scientific success and optimism to you! All the best!

**For citation:** Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 2, 2022. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.1

# СОДЕРЖАНИЕ


**ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Предисловие главного редактора к № 2 (2022). *Колесников С.И.* 5

**ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ**

Эффективность и безопасность применения ингаляций ультранизких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19. *Синицын Е.А.,Зыкова А.А., Шамин Р.В., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Шаповаленко Т.В., Марьин Г.Г., Зыков К.А.* 12

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Анализ распространённости экстрагенитальной патологии у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Зотов С.В., Мотырева П.Ю., Волчек А.В., Лихачева В.В., Азарова О.В., Айзикович Б.И.* 24

Рецидивы рака шейки матки: возможности молекулярной предикции. *Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Каюкова Е.В., Мудров В.А.* 34

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Сравнение особенностей качества жизни у пациентов с первичным послеоперационным и с аутоиммунным гипотиреозом. *Стяжкина С.Н., Чернядева Е.В., Чернышова Т.Е., Сурнина О.В., Колбина Т.В., Набиуллина З.Р., Варламова М.А.* 42

**ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА**

Современные генетические и иммунологические аспекты патогенеза нарушения консолидации переломов (обзор литературы). *Мироманов А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н., Миронова О.Б., Мироманова Н.А.* 49

**ДЕМОГРАФИЯ**

Исследование социальной среды с точки зрения человеческого измерения. *Гольцова Е.В.* 65

Социально-демографические факторы общественного развития в условиях постглобальной реальности. *Грабельных Т.И., Саблина Н.А., Лесниковская Е.В.* 72

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**

Скрининг на туберкулёз пациентов с ВИЧ-инфекцией. Новые возможности. *Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н.* 83


# CONTENTS


**EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE**

Editor-in-chief's preface to Issue 2, 2022. *Kolesnikov S.I.* 5

**DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE**

Efficacy and safety of ultra-low dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Sinitsyn E.A., Zykova A.A., Shamin R.V., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Shapovalenko T.V., Maryin G.G., Zykov K.A.* 12

**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**

The analysis of the prevalence of extragenital pathology in infertile women with external genital endometriosis. *Zotov S.V., Motyreva P.Yu., Volchek A.V., Likhacheva V.V., Azarova O.V., Ayzikovich B.I.* 24

The recurrences of cervical cancer: Possibilities of molecular prediction. *Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Kayukova E.V., Mudrov V.A.* 34

**INTERNAL DISEASES**

Comparison of quality of life in patients with primary postoperative and autoimmune hypothyreosis. *Styazhkina S.N., Chernyadeva E.V., Chernyshova T.E., Surnina O.V., Kolbina T.V., Nabiullina Z.R., Varlamova M.A.* 42

**GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS**

Modern genetic and immunological aspects of the pathogenesis of impaired consolidation of fractures (literature review). *Miromanov A.M., Gusev K.A., Staroselnikov A.N., Mironova O.B., Miromanova N.A.* 49

**DEMOGRAPHY**

Research of the social environment in terms of human dimensions. *Goltsova E.V.* 65

Socio-demographic factors of social development in the conditions of post-global reality. *Grabelnykh T.I., Sablina N.A., Lesnikovskaya E.V.* 72

**INFECTIOUS DISEASES**

Screening for tuberculosis of patients with HIV-infection. New possibilities. *Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N.* 83

**КАРДИОЛОГИЯ**

Сравнение бактериальной флоры, выделенной из периферической крови и клапанных структур сердца пациентов с инфекционным эндокардитом. *Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Теплова Ю.Е., Понасенко А.В.* 91

**МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**

Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического дерматита. *Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Шолохов Л.Ф.* 99

Соматотипологические особенности мужчин трудоспособного возраста – уроженцев Севера. *Аверьянова И.В.* 105

Фактор роста нервных клеток и постинфарктное ремоделирование сердца. *Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Атамась О.В.* 113

**НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ**

Постуральные нарушения пожилых пациентов неврологического генеза: патогенез и особенности диагностики (обзор литературы). *Маховская Т.Г., Щербина О.А., Васичкин С.В., Гарманова А.А., Морозов А.М., Минакова Ю.Е.* 125

**ОНКОЛОГИЯ**

Анализ цитокинового профиля сыворотки крови и супернатантов опухоли при раке молочной железы. *Гергенретер Ю.С., Захарова Н.Б., Барулина М.А., Масляков В.В., Федоров В.Э.* 134

**ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

Оптическая когерентная томография в диагностике и мониторинге врождённой и ювенильной глаукомы. *Жукова С.И., Юрьева Т.Н.* 147

Оценка эффективности коррекции аномалий рефракции с помощью имплантации факичной интраокулярной линзы. *Чупров А.Д., Ким В.Л., Воронина А.Е.* 167

Роль иммунотерапии в комплексном лечении острого оптического неврита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. *Поваляева Д.А., Коленко О.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Макарова Т.Е.* 174

Роль фокальной светочувствительности сетчатки в оценке эффективности микроимпульсного лазерного лечения макулярного отёка сосудистого генеза. Гуро М.Ю., Хзарджан Ю.Ю., Балалин А.С. 182

Формирование параметров педиатрической базы электроретинограммы для разработки алгорит-

**CARDIOLOGY**

Comparison of microflora isolated from peripheral blood and valvular structures of the heart in patients with infective endocarditis. *Asanov M.A., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Teplova Yu.E., Ponasenko A.V.*

**MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY**

Pathophysiological role of chemokine MIG/CXCL9 in the development of atopic dermatitis. *Kibalina I.V., Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Sholokhov L.F.*

Somatotypological features of men of working age – natives of the North. *Averyanova I.V.*

Nerve growth factor and post-infarction cardiac remodeling. *Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Yu.K., Atamas O.V.*

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY**

Postural disorders of neurological genesis in elderly patients: pathogenesis and features of diagnostics (literature review). *Makhovskaya T.G., Shcherbina O.A., Vasichkin S.V., Garmanova A.A., Morozov A.M., Minakova Yu.E.*

**ONCOLOGY**

Analysis of the cytokine profile of blood serum and tumor supernatants in breast cancer. *Gergenreter Yu.S., Zakharova N.B., Barulina M.A., Maslyakov V.V., Fedorov V.E.*

**OPHTHALMOLOGY**

Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of congenital and juvenile glaucoma. *Zhukova S.I., Iureva T.N.*

Evaluation of the efficiency of refractive error correction using phakic intraocular lens implantation. *Chuprov A.D., Kim V.L., Voronina A.E.*

Role of immunotherapy in complex treatment of acute optic neuritis associated with herpesvirus infection. *Povalyaeva D.A., Kolenko O.V., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Makarova T.E.*

The role of retinal focal photosensitivity in micropulse treatment of vascular genesis focal macular edema. *Guro M.Yu., Khzardzhan Yu.Yu., Balalin A.S.*

Formation of the pediatric electroretinogram dataBase parameters for the development of doctor's decision-

ма поддержки принятия решения врачом. *Жданов А.Е., Долганов А.Ю., Казайкин В.Н., Борисов В.И., Пономарев В.О., Дороcинский Л.Г., Лизунов А.В., Лучиан Е., Бао С.* 190

**ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ**

Арт-терапевтические технологии в развитии эмоционального интеллекта студентов. *Ларионова Л.И., Азарова Л.Н.* 199

Индивидуализация и цифровизация творческого развития обучающихся на уроках химии. *Степанов С.Ю., Оржековский П.А.* 212

Развитие метакогнитивных компетенций студентов в процессе конструирования математических задач для младших школьников. *Савенков А.И., Романова М.А., Смирнова П.В.* 223

Творческая продуктивность учёных старшего возраста. *Поставнев В.М., Поставнева И.В., Песков В.П., Двойнин А.М.* 233

Характеристика онлайн-поведения и структуры потребляемого контента у подростков Абакана различных возрастно-половых групп и этнической принадлежности. *Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Костюченко Ю.Р.* 243

**ХИРУРГИЯ**

Клиническое наблюдение желчнокаменной тонкокишечной непроходимости у пациента среднего возраста с нехарактерным анамнезом. *Винник Ю.С., Теплякова О.В., Волков Ю.М., Булаев А.А., Понедельник Д.Н.* 261

Оценка качества жизни пациентов с ахалазией кардии после видеоэндоскопической кардиомиотомии по Геллеру с фундопликацией по Дору. *Цеймах Е.А., Ганков В.А., Багдасарян Г.И., Андреасян А.Р., Масликова С.А.* 272

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Эпидемиологическая оценка распространённости коксартрозов по отчётам медицинских организаций. *Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сороковиков В.А.* 282

Эпидемиологическая характеристика социально значимых инфекционных болезней как индикатор качества жизни населения. *Лещенко Я.А., Лисовцов А.А., Базяева М.А.* 292

**PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY**

Art technologies in the development of students' emotional intelligence. *Larionova L.I., Azarova L.N.* 199

Individualization and digitalization of creative development of students in chemistry lessons. *Stepanov S.Yu., Orzhekovskiy P.A.* 212

Development of metacognitive competencies of students in the process of constructing mathematical problems for younger students. *Savenkov A.I., Romanova M.A., Smirnova P.V.* 223

Creative productivity of elderly scientists. *Postavnev V.M., Postavneva I.V., Peskov V.P., Dvoinin A.M.* 233

Characteristics of online behavior and structure of consumed content in Abakan adolescents of different age, groups and ethnicity. *Evert L.S., Potupchik T.V., Kostyuchenko Yu.R.* 243

**SURGERY**

Gallstone ileus in a middle-aged male with an atypical history: a case report. *Vinnik Yu.S., Teplyakova O.V., Volkov Yu.M., Bulaev A.A., Ponedelnik D.N.* 261

Assessment of the quality of life of patients with achalasia of the cardia after videoendoscopic Heller cardiomyotomy with Dor fundoplication. *Tseymakh E.A., Gankov V.A., Bagdasaryan G.I., Andreasyan A.R., Maslikova S.A.* 272

**EPIDEMIOLOGY**

Epidemiological assessment of the prevalence of coxarthrosis according to reports from medical organizations. *Koryak V.A., Botvinkin A.D., Sorokovikov V.A.* 282

Epidemiological characteristics of socially significant infectious diseases as an indicator of the quality of life of the population. *Leshchenko Ya.A., Lisovtsov A.A., Bazyaeva M.A.* 292

# ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ
# DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ МЕЛФАЛАНА В ЛЕЧЕНИИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

**Синицын Е.А.** [1, 2],
**Зыкова А.А.** [2, 3],
**Шамин Р.В.** [4],
**Рвачева А.В.** [1, 2],
**Богатырева А.О.** [2],
**Шаповаленко Т.В.** [3],
**Марьин Г.Г.** [5],
**Зыков К.А.** [1, 2]

[1] ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (115682, г. Москва, Ореховый бул., 28, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия)
[3] Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном (143442, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1, Россия)
[4] Институт перспективных технологий и индустриального программирования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, г. Москва, просп. Вернадского, 78, Россия)
[5] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Синицын Евгений Александрович,**
e-mail: sinymlad@list.ru

Статья получена: 13.03.2022
Статья принята: 05.04.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

## РЕЗЮМЕ

*Одним из важнейших компонентов терапии COVID-19 является подавление гиперергического иммунного ответа. Остро стоит вопрос об определении оптимальной тактики противовоспалительной терапии, характеризующейся высокой эффективностью и безопасностью. Впервые в мире апробирован метод лечения COVID-19-ассоциированного поражения лёгких ингаляциями ультранизких (нецитотоксичных) доз алкилирующего препарата мелфалана, на основании предшествующих экспериментальных, доклинических данных и положительного клинического опыта применения этого метода при тяжёлой бронхиальной астме.*

***Цель исследования:*** *оценить эффективность и безопасность ингаляций ультранизких доз мелфалана у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.*

***Материалы и методы.*** *Было проведено проспективное, открытое, сравнительное исследование, слепое для центрального эксперта. Включены 60 взрослых пациентов, из которых 30 человек, последовательно поступивших в стационар, получали ингаляции 0,1 мг мелфалана через небулайзер 1 раз в сутки в течение 7 дней. Тридцать пациентов группы контроля подбирались независимым экспертом ретроспективно с использованием созданного компьютерного алгоритма подбора «близких» пациентов. Данные оценивались по принципу «case-control». Первичными конечными точками являлись оценка изменения по Шкале клинического улучшения ВОЗ и оценка динамики одышки по модифицированной шкале Борга. Вторичными – оценка нежелательных явлений, динамики показателей клинического, биохимического и иммунологического анализов крови, динамики картины компьютерной томографии лёгких с начала ингаляций в группе мелфалана и с соответствующего дня в группе контроля.*

***Результаты и обсуждение.*** *Ингаляции мелфалана приводили к статистически значимому улучшению клинического состояния пациентов по шкале ВОЗ, снижению интенсивности одышки на 7-й день лечения и к моменту выписки, статистически значимому противовоспалительному эффекту. Нежелательные явления и динамика лабораторных показателей не отличались от группы контроля.*

***Заключение.*** *Метод лечения COVID-19 ингаляциями ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалан является безопасным и приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.*

***Ключевые слова:*** *COVID-19, алкилирующие препараты, лечение, мелфалан, ингаляции, воспаление, Шкала клинического улучшения ВОЗ, шкала Борга*

**Для цитирования:** Синицын Е.А., Зыкова А.А., Шамин Р.В., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Шаповаленко Т.В., Марьин Г.Г., Зыков К.А. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.2

# EFFICACY AND SAFETY OF ULTRA-LOW DOSE INHALED MELPHALAN IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

**Sinitsyn E.A.** [1, 2],
**Zykova A.A.** [2, 3],
**Shamin R.V.** [4],
**Rvacheva A.V.** [1, 2],
**Bogatyreva A.O.** [2],
**Shapovalenko T.V.** [3],
**Maryin G.G.** [5],
**Zykov K.A.** [1, 2]

[1] Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (Orekhoviy blvd 28, Moscow 115682, Russian Federation)
[2] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Delegatskaya str. 20, building 1, Moscow 127473, Russian Federation)
[3] MEDSI Hospital Otradnoye (Otradnoye 2, building 1, Krasnogorsk city district 143442, Russian Federation)
[4] Institute of Advanced Technologies and Industrial Programming, MIREA – Russian Technological University (Vernadskogo av. 78, Moscow 119454, Russian Federation)
[5] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Barrikadnaya str. 2/1 building 1, Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:
**Evgeny A. Sinitsyn,**
e-mail: sinymlad@list.ru

Received: 13.03.2022
Accepted: 05.04.2022
Published: 20.05.2022

## ABSTRACT

***Background.*** *One of the most important components of COVID-19 therapy is the suppression of the hyperergic immune response. There is an urgent need of creating the optimal tactics of efficient and safe anti-inflammatory therapy. A new method of treatment of COVID-19 with inhalation of ultra-low (non-cytotoxic) doses of the alkylating drug melphalan is proposed, based on previous experimental, preclinical, and clinical data on its use in severe bronchial asthma.*
***The aim.*** *To evaluate the efficacy and safety of inhalation of ultra-low doses of melphalan in hospitalized patients with COVID-19-associated lung damage.*
***Materials and methods.*** *A prospective, open, controlled, blind for the central expert study was conducted. Sixty adult patients were included, 30 patients were consecutively admitted to the hospital and received nebulized inhalations of 0.1 mg of melphalan for 7 days. Thirty patients of the control group were selected by an independent expert retrospectively using the computer algorithm for selecting "close" patients based on the "case-control" principle. The primary endpoints were the dynamics on the WHO Clinical Improvement Scale and the dynamics of dyspnea according to the modified Borg scale, secondary – assessment of adverse events, dynamics of indicators of clinical, biochemical blood tests, lungs computed tomography data from the beginning of inhalations in the melphalan group and from the corresponding day in the control group.*
***Results.*** *Inhalations of melphalan led to a significant improvement in the clinical condition of patients according to the WHO scale, decrease in the intensity of dyspnea on day 7 of treatment and by the time of discharge, a significant anti-inflammatory effect. Adverse events and dynamics of laboratory parameters did not differ from the control group.*
***Conclusion.*** *The method of treatment of COVID-19 by inhalation of ultra-low doses of the alkylating drug melphalan is safe and leads to a significant clinical improvement of hospitalized patients with COVID-19-associated lung damage.*

***Key words:*** *COVID-19, alkylating drugs, treatment, melphalan, inhalations, inflammation, The WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement, Borg scale*

**For citation:** Sinitsyn E.A., Zykova A.A., Shamin R.V., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Shapovalenko T.V., Maryin G.G., Zykov K.A. Efficacy and safety of ultra-low dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.2

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы COVID-19 не вызывает сомнений. Так, по данным сайта https://стопкоронавирус.рф на 03.03.2022 только в России выявлено более 16,5 млн заболевших и более 350 тысяч человек погибли от коронавирусной инфекции. Всего же в мире, по данным ВОЗ [1] на этот момент, зафиксировано более 437 миллионов пациентов с подтверждённым SARS-CoV-2 и почти 6 млн смертей. Потери мировой экономики в 2022 г. прогнозируются почти 2,96 трлн долларов США потерянного экономического производства [2].

К настоящему моменту нет универсальных подходов к лечению COVID-19, отсутствуют методы лечения с убедительно доказанной эффективностью и безопасностью. В частности, это обусловлено сложностью проведения качественных пролонгированных рандомизированных клинических исследований (КИ) в условиях массовых санитарных потерь. Практикующие врачи вынуждены принимать решения в условиях «инфодемии», т. е. переизбытка информации. Только в Российской Федерации выпущено 15 вариантов временных клинических рекомендаций, содержащих всё большее количество препаратов и различных схем их применения, при том, что уровень доказательности рекомендаций недостаточно высокий. Всё это требует поиска новых высокоэффективных методов лечения и проведения качественных проспективных исследований с оценкой их эффективности и безопасности.

Патогенетическая терапия, наряду с этиотропной и симптоматической, является важной составной частью лечения COVID-19. Она направлена на уменьшение гиперергического иммунного ответа, провоцируемого вирусом. На сегодняшний день в клинической практике для этого используются системные глюкокортикостероиды (СГКС), ингибиторы рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1, ингибиторы JAK-киназ [3]. Рассматривается возможность применения анти-CD20-антител [4], блокаторов ФНО-α [5]. В проведённом метаанализе данных онкологических пациентов, перенёсших COVID-19 и получавших химиотерапию, было показано, что предшествующий приём ингибиторов топоизомеразы 2-го типа и алкилирующих препаратов ассоциировался со снижением смертности, что было расценено как возможное наличие протективного эффекта этих препаратов у пациентов с COVID-19, требующее дальнейшего изучения [6]. В литературе описаны единичные случаи применения полных доз алкилирующих препаратов (циклофосфамида) для лечения COVID-19 [7, 8]. Как известно, эти препараты в терапевтических дозах обладают выраженными побочными эффектами, обусловленными их цитостатическим действием, что накладывает серьёзные ограничения на их широкое применение в рутинной практике.

Ранее в ряде экспериментов было показано, что при последовательном снижении дозы алкилирующих препаратов до ультранизких (в 100 раз и более ниже цитостатических) количество мишеней для алкилирования уменьшается, и препарат из цитостатического агента превращается в модификатор клеточного роста [9]. Противовоспалительное действие предположительно реализуется за счёт избирательной блокады тяжёлой ß-цепи рецептора ИЛ-2 на поверхности эффекторных клеток [10]. Кроме того, в ультранизких концентрациях алкилирующие агенты способны нарушать проведение сигнала через рецептор для фактора некроза опухоли (ФНО) 1-го типа, тем самым оказывая протективное действие на клетки фибробластоидной клеточной линии от цитотоксического влияния ФНО-α [11]. Таким образом, алкилирующие препараты в ультранизких дозах являются не цитостатическими, а иммунорегуляторными соединениями.

Исходя из имеющихся экспериментальных данных и предшествующего положительного клинического опыта применения, в качестве действующего препарата был выбран мелфалан (МФ), являющийся изначально активным соединением в отличие от циклофосфамида. В доклинических исследованиях *in vivo*, ультранизкие дозы МФ эффективно замедляли развитие DSS-колита у мышей, оказывая противовоспалительное и регенераторное действие на клетки слизистой оболочки толстой кишки, на фоне чего статистически значимо увеличивалась выживаемость лабораторных животных [12].

В клинической практике у 46 пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, получавших МФ, отмечены уменьшение одышки и кашля, увеличение толерантности к физической нагрузке, снизилась частота использования ингаляционных короткодействующих ß2-агонистов, статистически значимо снизилось количество обострений. Также наблюдалось улучшение показателей спирометрии, при проведении фибробронхоскопии – существенное уменьшение гиперемии, отёка, вязкости секрета. По данным электронной микроскопии отмечалась положительная динамика морфологических изменений слизистой оболочки бронхиального дерева. Следует отметить доказанное отсутствие местнораздражающего действия и отрицательного влияния на лабораторные показатели препарата в ультранизких дозах [13, 14].

В этой связи, учитывая продемонстрированное ранее нецитостатическое иммунотропное противовоспалительное действие, было сделано предположение о потенциальной эффективности ультранизких доз МФ и при COVID-19-ассоциированном поражении лёгких.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность ингаляций ультранизких доз мелфалана у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было организовано одноцентровое, проспективное, открытое, сравнительное исследование, слепое для центрального эксперта. В исследование включались госпи-

тализированные пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом среднетяжёлой или тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонии. Решением врачебной комиссии включались последовательно поступавшие в стационар пациенты, которые, по мнению лечащего врача, имели тенденцию к ухудшению клинического состояния. Эти пациенты получали ингаляции МФ в дозе 0,1 мг через компрессорный небулайзер 1 раз в сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии. В группу контроля (ГК) включены пациенты, получавшие стандартную терапию, которые с помощью программного обеспечения ретроспективно были подобраны независимым экспертом для проведения сравнительного анализа по принципу «case-control»: подбирались пары пациентов, сопоставимых по клиническому состоянию на момент поступления в стационар. Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной на момент поступления в стационар версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [15–18].

До начала участия в исследовании все пациенты группы мелфалана (МГ) подписывали форму информированного согласия. Проведение исследования было одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Протокол № 09 от 15.05.2020) и проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и законами Российской Федерации. Исследование было зарегистрировано на clinicaltrails.gov (NCT04380376) и проводилось на базе Клинической больницы № 1 МЕДСИ в Отрадном в период с мая по декабрь 2020 г. Следует отметить, что в соответствии с протоколом в исследование были включены 120 пациентов (60 – в МГ и 60 – в ГК), в рамках этой работы представляются данные предварительного анализа первых 30 пациентов МГ и 30 пациентов ГК.

Критериями включения являлись: наличие подписанного информированного согласия, возраст ≥ 18 лет, наличие установленного диагноза двусторонней пневмонии средней/тяжёлой степени (вирусной или вирусно-бактериальной с подтверждённым COVID-19 или подозрением на него) с наличием на компьютерной томографии (МСКТ ОГК) изменений, характерных для поражения лёгких при COVID-19 [15], наличие у пациента как минимум одного из нижеперечисленных симптомов: лихорадка > 38 °C, кашель, одышка, учащённое дыхание или гипоксемия (сатурация кислорода ($SaO_2$) < 95 % при дыхании атмосферным воздухом).

Критериями невключения и исключения являлись: отзыв пациентом информированного согласия, нежелание пациента следовать инструкциям исследовательского персонала в отношении требований протокола исследования, выявление несоответствия критериям включения, развившееся нежелательное явление (НЯ), которое, по мнению исследователя, могло бы стать небезопасным для пациента, прекращение исследования по требованию контролирующих органов, для пациенток женского пола – планируемая или наступившая беременность и/или кормление грудью.

**Методика подбора пациентов в ГК.** Разработка алгоритма осуществлялась на базе института перспективных технологий и индустриального программирования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Москва). Методика подбора «близких» пациентов осуществлялась по электронной базе данных историй болезней. Для каждого пациента МГ подбирался список наиболее близких пациентов с указанием меры близости в безразмерных величинах. Алгоритм работы методики включал в себя построение табличной базы данных, нормировку параметров пациентов, построение метрического пространства пациентов, подбор «близких» пациентов и ручную проверку результатов расчётов.

Построение табличной базы данных проводилось следующим образом. Каждая история болезни из текстового формата конвертировалась в табличную информацию, которая включала в себя: номер истории болезни, год рождения пациента, даты госпитализации и выписки, результат лечения (выписка, смерть), факт нахождения в ОРИТ, известные сопутствующие заболевания на момент госпитализации, результаты клинических анализов. Для обеспечения конфиденциальности истории болезни не содержали персональных данных (ФИО, адреса, телефоны и т. д.), и в дальнейшей работе эти данные не использовались. Для реализации этого шага использовались методы обработки текстовой информации (Data Mining).

В последующем осуществлялась нормировка параметров пациентов. Все параметры пациентов были нормированы в числа от 0 до 1 таким образом, чтобы минимальное значение параметра соответствовало нулевому значению, а максимальное – единице. Такая нормировка дополнительно «обезразмеривала» значения параметров. Использовалась линейная процедура нормировки. В результате процедуры нормировки каждый пациент представлялся $n$-мерным числовым вектором, с компонентами от 0 до 1. Размерность $n$ определялась теми параметрами, которые были использованы для описания пациентов.

Далее следовало построение метрического пространства пациентов. Для этого множество пациентов было представлено в виде метрического пространства, т. е. для каждой пары пациентов определялось числовое значение – метрика, которое оценивало меру «близости этих пациентов». Пусть $X$, $Y$ – два пациента. После нормировки – это два числовых вектора:

$$X = (x_1, x_2, \ldots, x_n), Y = (y_1, y_2, \ldots, y_n).$$

Метрика между ними вычислялась следующим образом:

$$\varrho(X, Y) = \alpha_1 \times |x_1 - y_1| + \alpha_2 \times |x_2 - y_2| + \ldots + \alpha_n \times |x_n - y_n|,$$

где $\alpha_1, \alpha_2, \ldots, \alpha_n$ – положительные весовые коэффициенты, которые определяли важность того или иного параметра. Эти коэффициенты выбирались экспертным образом. Однако в результате нормировки на шаге 2 результаты работы алгоритма были удовлетворительными и в случае $\alpha_1 = \alpha_2 = \ldots = \alpha_n = 1$.

Далее для каждого пациента $Z$ из ГМФ, строился список пациентов, наиболее близких к нему, следующим об-

разом: для каждого пациента из базы пациентов *X* строилась метрика $\varrho(X, Y)$ и все пациенты упорядочивались по убыванию значений этой метрики. При этом из процедуры сравнения исключались пациенты, ранее получавшие МФ. Каждая пара «близких» пациентов верифицировалась независимым экспертом в ручном режиме, с использованием всей имевшейся информации о пациентах.

Эффективность лечения оценивали по изменению Шкалы клинического улучшения ВОЗ (ШКУ) (табл. 1) и оценке динамики выраженности одышки по шкале Борга от 0 до 10 баллов, заполняемой пациентами обеих групп. Для обеих шкал клинически значимым считалось изменение категории на 1 балл.

Оценка безопасности осуществлялась путём регистрации НЯ, а также на основании оценки данных динамики показателей клинического (ОАК), биохимического и иммунологического анализов крови на момент начала лечения в МГ и соответствующего дня в ГК, на 7-й день терапии и на момент выписки из стационара. Пациентам МГ до и после ингаляций ежедневно измерялась $SaO_2$.

Динамика картины МСКТ ОГК оценивалась со дня начала ингаляций в МГ, с соответствующего дня – в ГК и к моменту выписки из стационара.

Так как в исследовании не проводилось формальной проверки гипотезы, а исследование носило пилотный характер, статистическую мощность для оценки необходимого количества пациентов в каждой группе лечения не вычисляли. Общее количество 60 пациентов считается достаточным для оценки общей частоты клинической излеченности. Все данные представлены по группам лечения. Для непрерывных переменных использовалась описательная статистика (количество, среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум), а для категорийных переменных – численные и процентные значения. Правильность распределения проводилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. С учётом того, что по всем массивам данных определён непараметрический характер распределения, для сравнения групп независимых переменных применялся критерий Манна – Уитни, а для зависимых – критерий Вилкоксона.

Статистическая обработка проводилась при помощи программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни один пациент в МГ не выбыл из исследования.

Как представлено в таблицах 2 и 3, группы статистически значимо между собой не отличались, за исключением уровня тромбоцитов.

В МГ были включены 19 мужчин и 11 женщин, в ГК – 22 мужчины и 8 женщин. Средний возраст в МГ составил 51,1 ± 12,6 года, в ГК – 54,3 ± 11,7 года. Среднее количество дней до госпитализации от момента появления первых клинических симптомов заболевания в МГ составило 8,7 ± 3, в ГК – 8,2 ± 4, чем объясняется низкий процент лабораторного ПЦР-подтверждения SARS-CoV-2.

На момент госпитализации пациенты обеих групп не имели статистически значимой разницы по показателям ШКУ, интенсивности одышки по шкале Борга, объёму поражения лёгочной ткани по данным МСКТ ОГК и тяжести течения заболевания.

Количество положительных ПЦР к SARS-CoV-2 в большем проценте случаев выявлялось в МГ (43,3 % против 23,3 % в ГК), однако различие не достигло статистической значимости.

Исходно лабораторные показатели в обеих группах не имели статистически значимой разницы, за исключением уровня тромбоцитов, который был ниже в МГ в сравнении с ГК (182,3 ± 47,1 и 229,4 ± 86,4 соответственно) ($p < 0,05$). Более высокий уровень СРБ в МГ не достиг статистической значимости (табл. 3).

**ТАБЛИЦА 1**
**ШКАЛА КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ ВОЗ**

**TABLE 1**
**THE WHO ORDINAL SCALE FOR CLINICAL IMPROVEMENT**

| Статус пациента | Описание | Баллы |
|---|---|---|
| Здоров | Нет клинических и вирусологических признаков инфекции | 0 |
| Амбулаторный | Нет ограничения активности | 1 |
| | Есть ограничения активности | 2 |
| Госпитализация, лёгкое течение | Госпитализация, нет кислородотерапии | 3 |
| | Кислородотерапия с помощью маски или назальных канюль | 4 |
| Госпитализация, тяжёлое течение | Неинвазивная вентиляция лёгких или высокопоточная оксигенация | 5 |
| | Интубация и механическая вентиляция | 6 |
| | Вентиляция + другие способы поддержания жизнедеятельности (гемодиализ, ЭКМО) | 7 |
| Смерть | Смерть | 8 |

**ТАБЛИЦА 2**

**ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ НАЧАЛА ТЕРАПИИ МЕЛФАЛАНОМ**

**TABLE 2**

**BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS AT THE TIME OF INITIATION OF MELPHALAN THERAPY**

| Показатель | МГ (*n* = 30) | ГК (*n* = 30) |
|---|---|---|
| Мужской пол, *n* (%) | 19 (63,3) | 22 (73,3) |
| Женский пол, *n* (%) | 11 (36,7) | 8 (26,7) |
| Возраст | 51,1 ± 12,6 | 54,3 ± 11,7 |
| Среднее кол-во дней болезни до госпитализации | 8,7 ± 3 | 8,2 ± 4 |
| **Распределение по степени тяжести** | | |
| Среднетяжёлое течение, абс. (%) | 23 (76,7) | 24 (80) |
| Тяжёлое течение, абс. (%) | 7 (23,3) | 6 (20) |
| **ПЦР** | | |
| Положительный, абс. (%) | 13 (43,3) | 7 (23,3) |
| Отрицательный, абс. (%) | 17 (56,7) | 23 (76,7) |
| **МСКТ ОГК** | | |
| КТ 1, абс. (%) | 12 (40) | 14 (46,6) |
| КТ 2, абс. (%) | 9 (30) | 12 (40) |
| КТ 3, абс. (%) | 7 (23,3) | 2 (6,7) |
| КТ 4, абс. (%) | 2 (6,7) | 2 (6,7) |
| МСКТ ОГК по группам (медиана) | 30,1 [17,5; 52,5] | 25 [17,6; 35,4] |
| **ШКУ** | | |
| 3 – госпитализация (нет кислородотерапии) | 11 (36,7) | 16 (53,3) |
| 4 – кислородотерапия с помощью маски или назальных канюль | 17 (56,7) | 11 (36,7) |
| 5 – неинвазивная вентиляция лёгких или высокопоточная оксигенация | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| 6 – интубация и механическая вентиляция | 1 (3,3) | 2 (6,7) |
| ШКУ по группам (медиана) | 4,0 [3,0; 4,0] | 3,0 [3,0; 4,0] |
| **Шкала Борга** | | |
| 2 – лёгкая одышка | 0 (0) | 1 (3,3) |
| 3 – умеренная одышка | 0 (0) | 5 (16,7) |
| 4 – несколько тяжёлая одышка | 10 (33,3) | 9 (30) |
| 5 – тяжёлая одышка | 7 (23,3) | 8 (26,7) |
| 6 – очень тяжёлая | 11 (36,8) | 4 (13,3) |
| 7 – очень тяжёлая | 1 (3,3) | 2 (6,7) |
| 8 – очень-очень тяжёлая | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| Шкала Борга по группам (медиана) | 5 [4; 6] | 4,5 [4; 5] |

**Примечание.** МГ – группа пациентов, получавших мелфалан; ГК – группа контроля; ШКУ – шкала клинического улучшения ВОЗ.

**ТАБЛИЦА 3**

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА МОМЕНТ НАЧАЛА КУРСА ЛЕЧЕНИЯ МЕЛФАЛАНОМ**

**TABLE 3**

**LABORATORY VALUES AT THE TIME OF INITIATION OF TREATMENT WITH MELPHALAN**

| Показатель | МГ | ГК |
|---|---|---|
| | Начало лечения (Д1) | День, соответствующий началу лечения в МГ |
| Лейкоциты | 6,3 ± 2,5 | 7,0 ± 5,6 |
| Лимфоциты | 1,2 ± 0,6 | 1,2 ± 0,5 |
| Тромбоциты | 182,3 ± 47,1* | 229,4 ± 86,4* |
| Креатинин | 94,7 ± 31,0 | 88,2 ± 18,6 |
| Мочевина | 5,3 ± 3,0 | 5,6 ± 2,9 |
| АСТ | 42 ± 31,8 | 39,4 ± 18,8 |
| АЛТ | 47,8 ± 64 | 37,2 ± 22,8 |
| D-димер | 680,3 ± 718,6 | 637,6 ± 394,2 |
| СРБ | 102,8 ± 76,8 | 77,3 ± 69,5 |

**Примечание.** * – $p < 0,05$, МГ – группа пациентов; получавших мелфалан; ГК – группа контроля.

В МГ летальных исходов зарегистрировано не было, в ГК зарегистрирован один летальный исход. Среднее время пребывания в стационаре статистически значимо не отличалось между группами и составило 12,3 ± 3 дня в МГ и 13,5 ± 8 дней в ГК.

При отсутствии статистически значимой разницы в начале лечения, выявлена статистически значимая положительная динамика по ШКУ в обеих группах к моменту выписки из стационара ($p < 0,05$). При этом на момент выписки зафиксирована статистически значимая разница между МГ и КГ – 1,0 [1,0; 2,0] и 2,0 [2,0; 2,0] соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о лучшем клиническом состоянии пациентов МГ к моменту окончания лечения в стационаре (рис. 1).

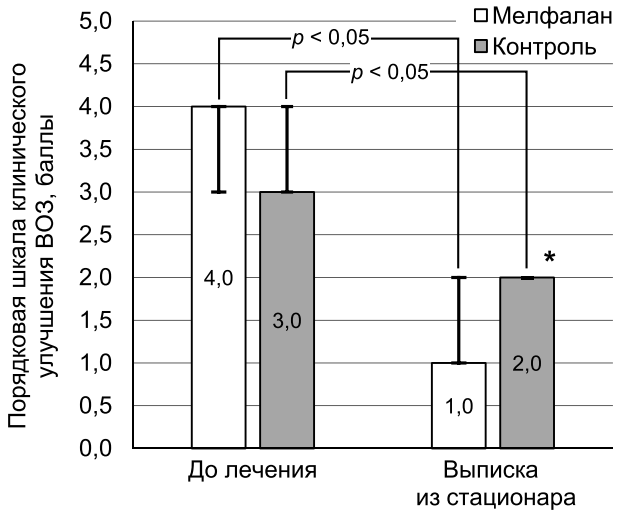



***РИС. 1.***

*Динамика состояния пациентов по порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ*

***FIG. 1.***

*Changes in the condition of patients according to the WHO Ordinal Scale for Clinical improvement*

При оценке интенсивности одышки по шкале Борга к 7-му дню терапии отмечено статистически значимое снижение интенсивности одышки в обеих группах: 5,0 [4,0; 6,0] и 2,0 [2,0; 3,0] в МГ ($p < 0,05$), 4,5 [4,0; 5,0] и 3,0 [3,0; 4,0] в ГК ($p < 0,05$). При этом установлено, что уже к 7-му дню терапии в МГ динамика уменьшения одышки была более выраженной ($p < 0,05$). К моменту выписки из стационара так же было зафиксировано более выраженное снижение одышки в МГ по сравнению с ГК ($p < 0,05$) (рис. 2).

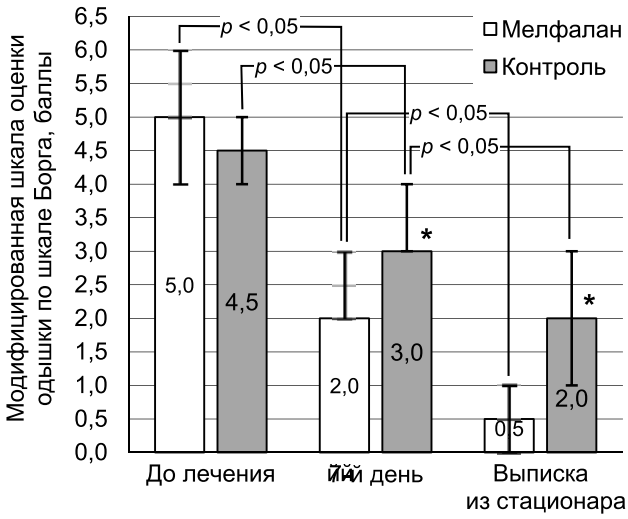



***РИС. 2.***

*Динамика выраженности одышки по модифицированной шкале Борга*

***FIG. 2.***

*The dynamics of the severity of dyspnea on the modified Borg scale*

Контроль уровня $SaO_2$ проводился пациентам МГ перед и после каждой ингаляции. Исходно показатели $SaO_2$ до и после проведения первой ингаляции в МГ статистиче-

ски значимо не различалась: 97 [94; 98] после и 96 [95; 98] до ингаляции. При этом на 7-й день регистрировалось статистически значимое улучшение показателей сатурации кислорода после ингаляции в сравнении с показателями до ингаляции: 97 [96; 99] после и 96 [95; 98] до ингаляции соответственно ($p < 0,05$). На протяжении курса лечения МФ показатели $SaO_2$ после ингаляции были статистически значимо лучше, чем исходные: 97 [95; 98] после и 96 [95; 98] до ингаляции соответственно ($p < 0,05$).

Динамика картины МСКТ ОГК характеризовалась статистически значимым улучшением в обеих группах при отсутствии статистически значимой разницы между группами, как в начале терапии, так и к моменту выписки из стационара (рис. 3).

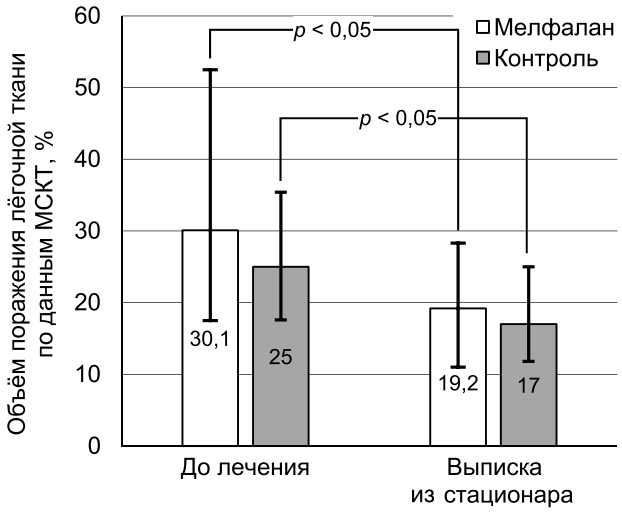



***РИС. 3.***

*Динамика показателей МСКТ ОГК на фоне лечения*

***FIG. 3.***

*Dynamics of chest MSCT on the background of treatment*

В таблице 4 изложены данные динамики лабораторных анализов. При анализе данных ОАК статистически значимых изменений уровня лейкоцитов за время лечения не выявлено в обеих группах.

Исходно уровень лимфоцитов в МГ и ГК не различался. К 7-му дню терапии зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня лимфоцитов в обеих группах, при этом статистически значимой разницы между группами не определялось. К моменту выписки в обеих группах уровень лимфоцитов продолжал статистически значимо повышаться, при этом статистической разницы между группами не отмечено.

Уровень тромбоцитов в МГ исходно имел статистически значимо более низкий уровень, чем в ГК – 182,3 ± 47,1 и 229,4 ± 86,4 соответственно ($p < 0,05$). К 7-му дню терапии уровень тромбоцитов статистически значимо увеличился в обеих группах: со 182,3 ± 47,1 до 273,0 ± 79,0 в МГ ($p < 0,05$) и с 229,4 ± 86,43 до 318,0 ± 108,0 в ГК ($p < 0,05$), при этом статистически значимая разница между МГ и ГК нивелировалась. К моменту выписки в МГ уровень тромбоцитов продолжил статистически значимо увеличиваться с 273,0 ± 79,0 до 354,3 ± 98,1 ($p < 0,05$), в то время как в ГК статистически значимых изменений не выявлено, как и между исследуемыми группами.

В ходе лечения уровень мочевины в обеих группах статистически значимо не изменился. Исходно уровень креатинина в обеих группах не имел статистически значимой разницы. К 7-му дню терапии зарегистрировано его статистически значимое снижение обеих группах: с 94,7 ± 31,0 до 83,5 ± 22,5 в МГ ($p < 0,05$) и с 88,2 ± 18,6 до 79,5 ± 15,6 в ГК ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы между группами не определялось. К моменту окончания лечения уровень креатинина статистически значимо не изменился в обеих группах, статистически значимой разницы между группами не определялось.

**ТАБЛИЦА 4**

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**TABLE 4**

**DYNAMICS OF LABORATORY TESTS AGAINST THE BACKGROUND OF TREATMENT**

| Показатель | МГ | | | ГК | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Начало лечения (Д1) | Окончание курса лечения (Д7) | Выписка из стационара | День, соответствующий началу лечения в МГ | День, соответствующий окончанию лечения в МГ | Выписка из стационара |
| Лейкоциты | 6,3 ± 2,5 | 5,8 ± 1,7 | 6,1 ± 1,8 | 7,0 ± 5,6 | 6,5 ± 3,8 | 6,8 ± 5,4 |
| Лимфоциты | 1,2 ± 0,6 [a] | 1,5 ± 0,6 [b] | 1,9 ± 0,8 | 1,2 ± 0,5 [a] | 1,4 ± 0,5 [b] | 1,7 ± 0,5 |
| Тромбоциты | 182,3 ± 47,1 [a, c] | 273,0 ± 79,0 [b] | 354,3 ± 98,1 | 229,4 ± 86,4 [a, c] | 318,0 ± 108,0 | 319,6 ± 115,0 |
| Креатинин | 94,7 ± 31,0 [a] | 83,5 ± 22,5 | 83,9 ± 17,0 | 88,2 ± 18,6 [a] | 79,5 ± 15,6 | 84,2 ± 23,8 |
| Мочевина | 5,3 ± 3,0 | 4,8 ± 2,2 | 4,7 ± 2,0 | 5,6 ± 2,9 | 5,4 ± 3,4 | 5,8 ± 5,3 |
| АСТ | 42 ± 31,8 | 48,2 ± 22,0 | 45,8 ± 29,6 | 39,4 ± 18,8 | 54,7 ± 40,0 | 41,9 ± 27,8 |
| АЛТ | 47,8 ± 64 [a] | 79,3 ± 79,0 [b] | 85,1 ± 85 | 37,2 ± 22,8 [a] | 76,6 ± 98,0 [b] | 62,1 ± 52,5 |
| D-димер | 680,3 ± 718,6 | 767,4 ± 743,0 | 749,8 ± 875,8 | 637,6 ± 394,2 | 919,6 ± 1435,0 | 962,6 ± 1775,9 |
| СРБ | 102,8 ± 76,8 [a] | 48,2 ± 44,7 [b] | 8,8 ± 9,1 | 77,3 ± 69,5 [a] | 35,4 ± 44,8 [b] | 15,4 ± 20,9 |

**Примечание.** [a] – $p < 0,05$ при сравнении показателей дня начала лечения (Д1) и дня окончания лечения (Д7); [b] – $p < 0,05$ при сравнении показателей дня окончания лечения (Д7) и дня выписки из стационара; [c] – $p < 0,05$ при сравнении показателей между исследуемыми группами.

В ходе лечения уровень АСТ в обеих группах статистически значимо не изменился. Исходно уровень АЛТ в обеих группах не имел статистически значимой разницы. К 7-му дню терапии зарегистрирован достоверный рост в обеих группах: с 47,8 ± 64 до 79,3 ± 79,0 в МГ ($p < 0,05$), и с 37,2 ± 22,8 до 76,6 ± 98,0 в ГК ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы между группами не определялось. К моменту окончания лечения уровень АЛТ в МГ увеличился с 79,3 ± 79,0 до 85,1 ± 85 ($p < 0,05$), а в ГК снизился с 76,6 ± 98,0 до 62,1 ± 52,5 ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы между группами не определялось.

В ходе лечения уровень D-димера в обеих группах статистически значимо не изменился.

Исходно уровень СРБ статистически значимо не различался в обеих группах. На фоне лечения продемонстрировано статистическое значимое снижение уровня СРБ как в МГ, так и в ГК: к 7-му дню в МГ со 102,8 ± 76,8 до 48,2 ± 44,7 ($p < 0,05$), в ГК с 77,3 ± 69,5 до 35,4 ± 44,8 ($p < 0,05$), а к моменту окончания лечения с 48,2 ± 44,7 до 8,8 ± 9,1 в МГ ($p < 0,05$) и с 35,4 ± 44,8 до 15,4 ± 20,9 в ГК ($p < 0,05$) соответственно. Статистической разницы между обеими группами не выявлено ни на 7-й день лечения, ни к моменту выписки. Следует отметить, что выраженность снижения уровня СРБ в МГ с момента начала терапии к моменту выписки из стационара (94,1 ± 78,1) была статистически более выраженной, чем степень снижения СРБ в ГК (61,9 ± 66,8) ($p < 0,05$).

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного НЯ, характерного для применения МФ в терапевтических дозах: не отмечалось признаков местнораздражающего действия, усиления одышки, не зафиксировано негативных изменений лабораторных данных, связанных с приёмом исследуемого препарата, что свидетельствует о безопасности ингаляций ультранизких доз МФ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одну из основных угроз при COVID-19 представляет чрезмерный иммунный ответ, включающий в себя гиперактивацию клеток-эффекторов с неконтролируемым высвобождением цитокинов и других факторов воспаления. Такой сценарий может приводить к массивному повреждению лёгких, быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности, развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и стать причиной летального исхода. В этой связи остаётся актуальным поиск эффективных и безопасных методов патогенетического лечения, направленных на подавление гипериммунного ответа. В настоящее время с этой целью широко применяются противовоспалительные препараты, разработанные для лечения других заболеваний: СГКС, ингибиторы различных ИЛ и их рецепторов, ингибиторы JAK-киназ и др. Обсуждается вопрос о возможности использования при COVID-19 алкилирующих препаратов, так как было показано, что предшествующий приём этих соединений онкологическими больными ассоциировался со снижением смертности [6]. Описаны единичные попытки применения полных терапевтических доз циклофосфамида для лечения COVID-19 [7, 8]. Важнейшим ограничением применения этих соединений являются побочные эффекты, обусловленные цитостатическим действием. Одним из возможных способов снижения риска развития побочных эффектов является применение ингаляций ультранизких (в 100 раз ниже терапевтических) доз алкилирующих препаратов, в частности МФ. Ингаляционный путь введения МФ возможен потому, что это изначально активное соединение (в отличие от циклофосфамида), не требующее предварительного контакта с цитохромом Р-450. Данный способ позволяет доставлять препарат непосредственно к органу-мишени, что в свою очередь даёт возможность снизить общую дозу препарата, уменьшить системное действие и, как следствие, снизить риск развития побочных эффектов [19]. Ранее было показано, что в ультранизких дозах МФ не оказывает местнораздражающего действия и способен прерывать сигналлинг через ß-цепи рецептора ИЛ-2 на поверхности эффекторных клеток и через рецептор ФНО 1-го типа [10, 11]. При этом МФ проявляет не цитостатические, а иммунокорригирующие противовоспалительные свойства, что было продемонстрировано ранее при лечении пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой [13, 14]. Указанные свойства определили возможность его применения при лечении COVID-19-ассоциированного поражения лёгких.

В ходе настоящего исследования МФ продемонстрировал свою эффективность по обеим первичным конечным точкам. У пациентов МГ на фоне терапии отмечен более выраженный клинический эффект по ШКИ (рис. 1). Следует отметить, что арифметически пациенты МГ были более тяжёлыми при включении в исследование, хотя эта разница не была статистически значимой. При выписке из стационара ситуация стала обратной – отмечено статистически значимо лучшее состояние пациентов МГ по сравнению с КГ – 1,0 [1,0; 2,0] и 2,0 [2,0; 2,0] соответственно ($p < 0,05$), что подтверждает клиническую эффективность применения ингаляций ультранизких доз мелфалана для лечения COVID-19. Так как при развитии заболевания для пациентов одной из самых важных жалоб является одышка, то значимым результатом работы является более быстрое уменьшение интенсивности одышки по шкале Борга в МГ в сравнении с ГК (рис. 2).

Одним из наиболее важных итогов работы является тот факт, что при ингаляциях ультранизких доз МФ отсутствует местнораздражающий и бронхоконстриктивный эффект. Так, на фоне терапии в МГ не отмечено снижения уровня $SaO_2$. Более того, на протяжении курса ингаляций показатели $SaO_2$ после ингаляции были статистически значимо лучше, чем до процедуры, при том, что поток кислорода при ингаляции не менялся.

В МГ скорость снижения уровня СРБ была статистически значимо выше, чем в ГК, что свидетельствует о противовоспалительном действии ингаляций МФ. Отсутствие статистически значимой динамики параметров общеклинического и биохимического анализов свидетельствует об отсутствии отрицательного системного

действия ультранизких доз МФ и позволяет убедиться в безопасности предлагаемого метода лечения. Следует отметить, что ни один из пациентов МГ не выбыл из исследования. Влияние метода на летальность статистически значимо оценить не представляется возможным из-за малого количества событий, так как в МГ летальных исходов зарегистрировано не было, в ГК зарегистрирован один летальный исход.

В данной работе имелся ряд ограничений. Данное исследование являлось пилотным и не подразумевало вычисления статистической мощности. Полученные данные являются предварительными, так как в исследование целиком были включены по 60 пациентов в МГ и ГК, а в рамках этой статьи представляются данные предварительного анализа первых 30 пациентов МГ и 30 пациентов ГК. В настоящее время проводится полная статистическая обработка данных. Отсутствие вариабельности длительности стационарного лечения определялось наличием фиксированной 14-дневной программы, включавшей лечебный и реабилитационный периоды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные предварительные данные свидетельствуют об эффективности лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких ингаляциями ультранизких доз мелфалана в составе комплексной терапии, выражающейся в статистически значимо более выраженном клиническом эффекте по ШКИ, более быстром снижении интенсивности одышки, более быстром снижении уровня СРБ. Побочных эффектов при применении предлагаемого метода выявлено не было. Для решения вопроса о целесообразности широкого применения ингаляций ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалана необходимо проведение проспективного клинического исследования на большей выборке пациентов.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. URL: https://covid19.who.int [date of access: 03.03.2022].

2. Szmigiera M. *Impact of the coronavirus pandemic on the global economy – Statistics & Facts*. URL: https://www.statista.com/topics/6139/covid-19-impact-on-the-global-economy [date of access: 03.03.2022].

3. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

4. Calderón-Parra J, Múñez-Rubio E, Fernández-Cruz A, García Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis*. 2021; ciab700. doi: 10.1093/cid/ciab700

5. Salesi M, Shojaie B, Farajzadegan Z, Salesi N, Mohammadi E. TNF-α blockers showed prophylactic effects in preventing COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies: A case-control study. *Rheumatol Ther*. 2021; 8(3): 1355-1370. doi: 10.1007/s40744-021-00342-8

6. Duarte MBO, Leal F, Argenton JLP, Carvalheira JBC. Outcomes of COVID-19 patients under cytotoxic cancer chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12): 3490. doi: 10.3390/cancers12123490

7. Цветов В.М., Бурашникова И.С., Сычев Д.А., Поддубная И.В. Возможность и перспективы применения препаратов из группы цитостатиков у пациентов с COVID-19 на примере циклофосфамида. *Фарматека*. 2021; 28(1): 10-13. doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.10-13

8. Revannasiddaiah S, Devadas SK, Palassery R, Pant NK, Maka VV. A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109850. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109850

9. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agent applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology*. 2000; 62(3): 129-132. doi: 10.1159/000056084

10. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алёшкин В.А. Ультранизкие дозы мелфалана снижают тяжесть экспериментального колита у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006; 142(10): 418-422.

11. Pukhalsky A, Toptygina A, Khaudukov S. Interleukin-2 receptor β chain as a possible target for low doses of mafosfamide. *Mediators Inflamm*. 1995; 4(3): 175-180. doi: 10.1155/S0962935195000287

12. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Alioshkin V, Sabelnikov A. Alkylating drugs applied in non-cytotoxic doses as a novel compounds targeting inflammatory signal pathway. *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(11): 1432-1438. doi: 10.1016/j.bcp.2006.03.008

13. Соколов Е.И., Пухальский А.Л., Зыков К.А., Шмарина Г.В., Матько Л.Ю., Демидов Ю.И. и др. Иммуномодулирующие эффекты ингаляций ультра низких доз алкилирующего цитостатика мелфалана у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2002; 5: 81-86.

14. Pukhalsky A, Zykov K. Ultra-low doses of Melphalan in the treatment of patients with severe asthma: Basis of new approach. *3rd Congress of European Region International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) Suppl. Book*. 2004: 206.

15. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 28.04.2020*. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

16. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 от 03.06.2020*. URL: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

17. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 8 от 03.09.2020*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

18. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 от 26.10.2020*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

19. Зыков К.А. *Клинико-иммунологические и морфологические изменения при терапии бронхиальной астмы иммунодепрессивными препаратами:* дисс. … д-ра мед. наук. М.; 2009.

## REFERENCES

1. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. URL: https://covid19.who.int [date of access: 03.03.2022].

2. Szmigiera M. *Impact of the coronavirus pandemic on the global economy – Statistics & Facts*. URL: https://www.statista.com/topics/6139/covid-19-impact-on-the-global-economy [date of access: 03.03.2022].

3. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)", version 15 of 22.02.2022*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

4. Calderón-Parra J, Múñez-Rubio E, Fernández-Cruz A, García Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis*. 2021; ciab700. doi: 10.1093/cid/ciab700

5. Salesi M, Shojaie B, Farajzadegan Z, Salesi N, Mohammadi E. TNF-α blockers showed prophylactic effects in preventing COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies: A case-control study. *Rheumatol Ther*. 2021; 8(3): 1355-1370. doi: 10.1007/s40744-021-00342-8

6. Duarte MBO, Leal F, Argenton JLP, Carvalheira JBC. Outcomes of COVID-19 patients under cytotoxic cancer chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12): 3490. doi: 10.3390/cancers12123490

7. Tsvetov VM, Burashnikova IS, Sychev DA, Poddubnaya IV. Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19. *Farmateka*. 2021; 28(1): 11-13. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.10-13

8. Revannasiddaiah S, Devadas SK, Palassery R, Pant NK, Maka VV. A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109850. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109850

9. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agent applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology*. 2000; 62(3): 129-132. doi: 10.1159/000056084

10. Pukhalskii AL, Shmarina GV, Aleshkin VA. Melphalan in ultralow doses decreases the severity of experimental colitis in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006; 142(4): 418-422. (In Russ.).

11. Pukhalsky A, Toptygina A, Khaudukov S. Interleukin-2 receptor β chain as a possible target for low doses of mafosfamide. *Mediators Inflamm*. 1995; 4(3): 175-180. doi: 10.1155/S0962935195000287

12. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Alioshkin V, Sabelnikov A. Alkylating drugs applied in non-cytotoxic doses as a novel compounds targeting inflammatory signal pathway. *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(11): 1432-1438. doi: 10.1016/j.bcp.2006.03.008

13. Sokolov EI, Pukhalsky AL, Zykov KA, Shmarina GV, Matko LYu, Demidov YuI, et al. Immunomodulating effects of inhaled alkylating drug melphalan in asthmatic patients. *Pulmonologiya*. 2002; 5: 81-86. (In Russ.).

14. Pukhalsky A, Zykov K. Ultra-low doses of Melphalan in the treatment of patients with severe asthma: Basis of new approach. *3rd Congress of European Region International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) Suppl. Book*. 2004: 206.

15. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)", version 6 of 04.28.2020*. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

16. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)", version 7 of 06.03.2020.* URL: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

17. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)", version 8 of 09.03.2020*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

18. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)", version 9 of 10.26.2020*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

19. Zykov KA. *Clinical, immunological and morphological changes in the treatment of bronchial asthma with immunosuppressive drugs:* dissertation of the Dr. Sc. (Med.). Moscow; 2009. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Синицын Евгений Александрович*** – главный врач медицинского центра, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: sinymlad@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-8813-5932

***Зыкова Александра Алексеевна*** – заведующая Центром коррекции коморбидных состояний, Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном; доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: zykova.aal@medsigroup.ru, https://orcid.org/0000-0001-8201-2168

***Шамин Роман Вячеславович*** – доктор физико-математических наук, директор, Институт перспективных технологий и индустриального программирования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», e-mail: shamin@mirea.ru, https://orcid.org/0000-0002-3198-7501

***Рвачева Анна Валерьевна*** – кандидат медицинский наук, заведующая лабораторией иммунологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; заведующая лабораторией пульмонологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: arvatcheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9277-2291

***Богатырева Анна Олеговна*** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: anna-bogatyreva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5326-2675

***Шаповаленко Татьяна Владимировна*** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, e-mail: shapovalenko.tv@medsigroup.ru, https://orcid.org/0000-0003-1458-2382

***Марьин Герман Геннадьевич*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: proramn@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2179-8421

***Зыков Кирилл Алексеевич*** – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: kirillaz@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-3385-2632

**Information about the authors**

***Evgeny A. Sinitsyn*** – Chief Physician, Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: sinymlad@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-8813-5932

***Alexandra A. Zykova*** – Head of the Center for Correction of Comorbid Conditions, MEDSI Hospital Otradnoye; Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: zykova.aal@medsigroup.ru, https://orcid.org/0000-0001-8201-2168

***Roman V. Shamin*** – Dr. Sc. (Phys. and Math.), Director, Institute of Advanced Technologies and Industrial Programming, MIREA – Russian Technological University, e-mail: shamin@mirea.ru, https://orcid.org/0000-0002-3198-7501

***Anna V. Rvacheva*** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Immunology Laboratory, Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Pulmonology Laboratory, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: arvatcheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9277-2291

***Anna O. Bogatyreva*** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pulmonology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: anna-bogatyreva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5326-2675

***Tatyana V. Shapovalenko*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Physician, MEDSI Hospital Otradnoye, e-mail: shapovalenko.tv@medsigroup.ru, https://orcid.org/0000-0003-1458-2382

***German G. Maryin*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Epidemiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: proramn@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2179-8421

***Kirill A. Zykov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: kirillaz@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-3385-2632

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
# OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

## АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**Зотов С.В.** [1],
**Мотырева П.Ю.** [2],
**Волчек А.В.** [3],
**Лихачева В.В.** [4],
**Азарова О.В.** [5],
**Айзикович Б.И.** [6]

[1] ООО «Витромед» (630008, г. Новосибирск, ул. Сакко и Ванцетти, 77, Россия)
[2] АО Медицинский центр «Авиценна» (630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17, Россия)
[3] ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130, Россия)
[4] Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, 5, Россия)
[5] ООО «Эксперт» (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 17а, Россия)
[6] ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Лихачева Виктория Васильевна,**
e-mail: viroli@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

***Актуальность.*** *Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) нередко является причиной бесплодия, при этом коагуляция его очагов приводит к восстановлению фертильности. Зачастую неинвазивная дооперационная диагностика НГЭ затруднена. Сегодня спорным остаётся вопрос о проведении лапароскопии при бесплодии и о том, существует ли необходимость в дополнительных показаниях к её выполнению. Выявление взаимосвязи между определёнными экстрагенитальными заболеваниями с НГЭ является перспективным относительно как понимания патогенеза НГЭ, так и прогнозирования его развития.*

***Цель исследования.*** *Выявление взаимосвязи экстрагенитальных заболеваний с наличием НГЭ у инфертильных женщин репродуктивного возраста.*

***Материалы и методы исследования.*** *При подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий в клинике «Витромед» с 2019 по 2021 г. обследованы 1132 женщины репродуктивного возраста. Проводились сбор и обработка клинико-анамнестических данных. Диагноз НГЭ верифицировали посредством лапароскопии с гистологическим исследованием. Результаты анализировали с использованием точного критерия и бинарной логистической регрессии для построения модели взаимосвязи НГЭ и соматической патологии.*

***Результаты исследования.*** *НГЭ выявлен у 222 пациенток. Обнаружен ряд соматических заболеваний, наиболее часто встречающихся при НГЭ: заболевания кишечника; малые аномалии развития сердца; хроническая анемия; патология поджелудочной железы; хронический тонзиллит; аллергия. Построена логистическая регрессионная модель, позволяющая прогнозировать наличие НГЭ у пациенток с указанной соматической патологией с чувствительностью 81,53 % и специфичностью 97,25 %.*

***Заключение.*** *Выявление у женщин с бесплодием коморбидных экстрагенитальных заболеваний, сопутствующих НГЭ, может служить основанием для расширения объёма лечебно-диагностических мероприятий, в частности для лапароскопии.*

***Ключевые слова:*** *эндометриоз, экстрагенитальная патология, коморбидность, бесплодие, неинвазивная диагностика*

Статья поступила: 28.12.2021
Статья принята: 22.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Зотов С.В., Мотырева П.Ю., Волчек А.В., Лихачева В.В., Азарова О.В., Айзикович Б.И. Анализ распространённости экстрагенитальной патологии у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 24-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.3

# THE ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN INFERTILE WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**Zotov S.V.** [1],
**Motyreva P.Yu.** [2],
**Volchek A.V.** [3],
**Likhacheva V.V.** [4],
**Azarova O.V.** [5],
**Ayzikovich B.I.** [6]

[1] "OOO Vitromed (Sacco i Vanzetti str. 77, Novosibirsk 630008, Russian Federation)
[2] "Avicenna Medical Center (Kommunisticheskaya str. 17/1, Novosibirsk 630099, Russian Federation)
[3] State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Nemirovicha-Danchenko str. 130, Novosibirsk 630087, Russian Federation)
[4] Novokuznetsk State Institute of Physicians' Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Stroiteley str. 5, Novokuznetsk 654005, Russian Federation)
[5] OOO Expert (Kutuzova str. 17A, Novokuznetsk 654041, Russian Federation)
[6] Novosibirsk State University (Pirogova str. 1, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:
**Viktoria V. Likhacheva,**
e-mail: viroli@mail.ru

Received: 28.12.2021
Accepted: 22.03.2022
Published: 20.05.2022

## ABSTRACT

***Background.*** *External genital endometriosis (EGE) is often the cause of infertility, while coagulation of its foci leads to the restoration of fertility. Often, non-invasive preoperative diagnosis of EGE is difficult. Today, the issue of laparoscopy in infertility and whether there is a need for additional indications for its implementation remains controversial. Identification of the relationship between certain extragenital diseases with EGE is promising in terms of both understanding the pathogenesis of EGE and predicting its development.*
***The aim.*** *Identification of the relationship of extragenital diseases with the presence of EGE in infertile women of reproductive age.*
***Materials and methods.*** *In preparation for assisted reproductive technology programs at the Vitromed Clinic, 1 132 women of reproductive age were examined from 2019 to 2021. Collection and processing of clinical and anamnestic data were carried out. The diagnosis of EGE was verified by laparoscopy with histological examination. The results were analyzed using exact test and binary logistic regression to build a model of the relationship between EGE and somatic pathology.*
***Results.*** *EGE was detected in 222 patients. A number of somatic diseases were found that are most common in EGE: bowel diseases; minor cardiac maldevelopments; chronic anemia; pathology of the pancreas; chronic tonsillitis; allergy. A logistic regression model was constructed to predict the presence of EGE in patients with the indicated somatic pathology with a sensitivity of 81.53 % and a specificity of 97.25 %. Conclusion. Identification of comorbid extragenital diseases associated with EGE in women with infertility can serve as a basis for expanding the scope of therapeutic and diagnostic measures, in particular for laparoscopy.*

***Key words:*** *extragenital endometriosis, somatic disease, comorbidity, infertility, non-invasive diagnosis*

**For citation:** Zotov S.V., Motyreva P.Yu., Volchek A.V., Likhacheva V.V., Azarova O.V., Ayzikovich B.I. The analysis of the prevalence of extragenital pathology in infertile women with external genital endometriosis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 24-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.3

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема эндометриоз-ассоциированного бесплодия на сегодняшний день активно обсуждается в научных кругах и является объектом пристального внимания исследователей. Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее и дисгормональное заболевание, которое характеризуется доброкачественным разрастанием ткани, по функциональным и морфологическим свойствам подобной эндометрию, вне полости матки. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) локализован на половых органах за пределами матки и выявляется у каждой третьей инфертильной супружеской пары [1]. В ряде случаев данное заболевание является единственным фактором развития бесплодия. Патогенез эндометриоза является предметом обсуждения и фундаментальных исследований [2]. Помимо диагностики и лечения, важными аспектами для изучения являются этиология, патогенез и взаимосвязь данного заболевания с экстрагенитальной патологией и выявление факторов риска его развития [3–5].

Ряд исследований указывают на сопряжённость НГЭ с нарушением местного иммунитета в матке. В частности, на участках мезотелия, где осуществляется адгезия эндометриального имплантата, происходит развитие цитопатической реакции макрофагов и лимфоцитов и впоследствии прогрессирует воспалительная реакция [6]. По данным литературы, эндометриоз может быть ассоциирован с рядом аутоиммунных заболеваний: системная красная волчанка, Синдром Шёгрена, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, целиакия, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, гипокортицизм (болезнь Аддисона), анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), бронхиальная астма [4, 5]. Помимо этого, эндометриоз связывают с рядом онкологических заболеваний, астмой, аллергическими расстройствами, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нарушениями углеводного обмена, сердечно-сосудистыми заболеваниями [7, 8].

Наружный генитальный эндометриоз является многофакторным заболеванием, характеризуется обширной локализацией и зачастую не доступен неинвазивной дооперационной диагностике. Тем не менее, наличие НГЭ нередко является единственной причиной бесплодия, а коагуляция очагов эндометриоза приводит к восстановлению естественной фертильности. На сегодняшний день спорным остаётся вопрос о проведении оперативного вмешательства при бесплодии и о том, существует ли необходимость в дополнительных показаниях к его выполнению. Выявление взаимосвязи между определёнными соматическими заболеваниями с НГЭ является перспективным относительно как понимания его патогенеза, так и прогнозирования его развития.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление взаимосвязи экстрагенитальных заболеваний с наличием НГЭ у инфертильных женщин репродуктивного возраста.

**Дизайн исследования:** ретроспективное обсервационное исследование.

**Критерии включения:** возраст 25–35 лет; бесплодие.

**Критерии исключения:** изолированный мужской фактор бесплодия; аномалии развития женских половых органов; аденомиоз; онкологические заболевания любой локализации; противопоказания к проведению программы вспомогательных репродуктивных технологий, согласно Приказу МЗ РФ № 803н.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследовательского внимания стала группа из 1132 женщин в возрасте 25–35 лет, обратившихся для лечения бесплодия в центр репродуктивного здоровья «Витромед» г. Новосибирска с 2019 по 2021 г. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Клиническое обследование женщин включало сбор информации о возрасте, социальном статусе, жалобах, общем и акушерско-гинекологическом анамнезе, наличии соматических заболеваний. В исследовании было выделено две группы: пациентки с выявленным НГЭ ($n = 222$) и пациентки без НГЭ ($n = 910$). Верификация диагноза наружного генитального эндометриоза проводилась посредством лапароскопии с гистологическим исследованием биопсийного материала. Показанием для проведения оперативного вмешательства являлись: бесплодие неясного генеза; межменструальные кровянистые выделения из половых путей; альгодисменорея; УЗ-критерии эндометриоидной кисты яичника.

Полученные данные систематизировали в базу данных MS Excel 2007 (Microsoft Corp., США), после чего для дальнейшей обработки конвертировали в текстовый формат CSV. Для обработки данных использовали Комплекс статистического анализа MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Бельгия; http://www.medcalc.org). Статистическая обработка результатов обследования проводилась с использованием точного критерия Фишера и бинарной логистической регрессии для определения коморбидных с НГЭ экстрагенитальных заболеваний. Для оценки статистической значимости влияния определённого заболевания на зависимую переменную использовался критерий Хи-квадрат; для оценки качества логистической регрессионной модели применяли показатели определённости: $R^2$ Нагелкерке, $R^2$ Кокса и Снелла.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено обследование когорты 1132 пациенток. НГЭ был диагностирован у 222 больных. Определение стадирования заболевания не являлось целью данного исследования, мы оценивали вероятность наличия или отсутствия НГЭ любой стадии при наличии той или иной соматической патологии.

Было проведено сравнение групп пациенток с наружным генитальным эндометриозом и пациенток без НГЭ по основным клинико-анамнестическим параметрам (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ**

**TABLE 1**

**CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS**

| Возрастная и антропометрическая характеристика, M (Q1; Q3) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Характеристики** | **Группа с выявленным НГЭ (*n* = 222)** | | **Группа с отсутствием НГЭ (*n* = 910)** | | | ***p*** |
| Вес | 60 (54; 69) | | 61 (55; 72) | | | 0,06 |
| Рост | 165 (162; 170) | | 165 (162; 169) | | | 0,30 |
| Возраст | 32 (29; 36) | | 32 (29; 36) | | | 0,26 |
| Длительность бесплодия (годы) | 3 (1; 7) | | 2 (1; 9) | | | 0,08 |
| **Гинекологические заболевания (сравнение по критерию $\chi^2$)** | | | | | | |
| **Патология** | **Группа с выявленным НГЭ (*n* = 222)** | | **Группа с отсутствием НГЭ (*n* = 910)** | | **$\chi^2$** | ***p*** |
| | ***n*** | **%** | ***n*** | **%** | | |
| ВПР матки | 2 | 0,9 | 15 | 1,64 | 0,67 | 0,41 |
| Гиперплазия эндометрия | 8 | 3,6 | 26 | 2,85 | 0,34 | 0,55 |
| Дисплазии шейки матки | 97 | 43,69 | 394 | 43,29 | 0,011 | 0,91 |
| Недостаточность лютеиновой фазы | 4 | 1,80 | 9 | 0,98 | 1,03 | 0,30 |
| Полипы эндометрия | 26 | 11,71 | 99 | 10,88 | 0,12 | 0,72 |
| Синдром истощения яичников | 37 | 16,6 | 73 | 8,02 | 15,18 | 0,0001* |
| СПКЯ | 4 | 1,8 | 39 | 4,28 | 3,01 | 0,08 |
| Хронический аднексит | 145 | 65,31 | 510 | 56,04 | 6,28 | 0,01* |
| Хронический эндометрит | 37 | 16,6 | 145 | 15,93 | 0,071 | 0,79 |
| **Соматическая заболеваемость (сравнение по критерию $\chi^2$)** | | | | | | |
| **Патология** | **Группа с выявленным НГЭ (*n* = 222)** | | **Группа с отсутствием НГЭ (*n* = 910)** | | **$\chi^2$** | ***P*** |
| | ***n*** | **%** | ***n*** | **%** | | |
| Аллергии | 50 | 22,52 | 135 | 14,84 | 7,7 | 0,005 |
| Астма | 2 | 0,90 | 11 | 1,21 | 0,14 | 0,69 |
| Анемии | 18 | 8,11 | 24 | 2,64 | 14,93 | 0,0001 |
| Аутоиммунные заболевания | 4 | 1,80 | 23 | 2,53 | 0,40 | 0,52 |
| Варикозная болезнь | 6 | 2,70 | 14 | 1,54 | 1,39 | 0,23 |
| Гепатит В | 1 | 0,45 | 9 | 0,99 | 0,59 | 0,44 |
| Гепатит С | 3 | 1,35 | 22 | 2,42 | 0,93 | 0,33 |
| Гипертоническая болезнь | 11 | 4,95 | 38 | 4,18 | 0,26 | 0,60 |
| Дисплазия соединительной ткани | 102 | 45,95 | 350 | 38,46 | 4,11 | 0,04 |
| Нейродермит | 1 | 0,45 | 3 | 0,33 | 0,07 | 0,78 |
| Ожирение | 19 | 8,56 | 97 | 10,66 | 0,85 | 0,35 |
| Онкологические заболевания | 0 | 0,00 | 7 | 0,77 | 1,71 | 0,19 |
| Заболевания кишечника | 111 | 50,00 | 2 | 0,22 | 491,7 | < 0,0001 |
| Патология поджелудочной железы | 5 | 2,25 | 5 | 0,55 | 5,90 | 0,001 |
| Патология ЦНС | 0 | 0,00 | 4 | 0,44 | 0,97 | 0,32 |
| Патология щитовидной железы | 38 | 17,12 | 150 | 16,48 | 0,05 | 0,82 |
| Псориаз | 1 | 0,45 | 2 | 0,22 | 0,35 | 0,54 |
| Ревматизм | 1 | 0,45 | 1 | 0,11 | 1,17 | 0,27 |
| Сахарный диабет | 3 | 1,35 | 8 | 0,88 | 0,41 | 0,52 |
| Спаечная болезнь | 16 | 7,21 | 43 | 4,73 | 2,22 | 0,13 |
| Туберкулёз | 3 | 1,35 | 7 | 0,77 | 0,69 | 0,40 |
| Хронический пиелонефрит | 14 | 6,31 | 45 | 4,95 | 0,66 | 0,41 |
| Хронический тонзиллит | 26 | 11,71 | 97 | 10,66 | 4,96 | 0,025 |
| Хронический холецистит | 26 | 11,71 | 97 | 10,66 | 0,20 | 0,65 |
| Хронический цистит | 7 | 3,15 | 18 | 1,98 | 1,17 | 0,28 |

**Примечание.** * – $p < 0,05$; ВПР – врождённый порок развития; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; ЦНС – центральная нервная система

Группы исследования оказались сопоставимы по клинико-анамнестическим параметрам. Отмечено, что в группе женщин с НГЭ чаще встречаются синдром истощения яичников и хронический эндометрит, что объясняется наличием заболевания, сопряжённого с воспалительным процессом и напрямую влияющего на функционирование яичников и эндометрия.

По ряду соматических заболеваний выявлены различия между группами исследования. Для выявления взаимосвязи между соматической патологией и наличием НГЭ использовали точный критерий Фишера; были вычислены отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Вероятность наличия НГЭ среди женщин с различными экстрагенитальными заболеваниями отражена в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что вероятность наличия НГЭ у пациенток с хронической анемией в 3,25 раза выше, с хроническим тонзиллитом – в 2,68 раза выше, с заболеваниями кишечника – в 29,93 раза выше, с патологией поджелудочной железы – в 3,57 раза выше, с аллергическими реакциями в анамнезе – в 2,42 раза выше, с малыми аномалиями развития сердца (частное проявление системного дефекта дисплазии соединительной ткани) – в 11,71 раза выше, чем у пациенток без указанных соматических патологий.

**ТАБЛИЦА 2**

**ВЕРОЯТНОСТЬ НАЛИЧИЯ НГЭ СРЕДИ ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**TABLE 2**

**THE PROBABILITY OF EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS PRESENCE AMONG WOMEN WITH VARIOUS SOMATIC DISEASES**

| Заболевания | *p* (Фишер) | ОШ | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|
| | | | минимум | максимум |
| Микроаденома гипофиза | 0,55 | 0,50 | 0,05 | 2,18 |
| Гиперпролактинемия | 0,42 | 0,76 | 0,40 | 1,34 |
| Спаечная болезнь | 0,17 | 1,56 | 0,80 | 2,90 |
| Гипертоническая болезнь | 0,58 | 1,19 | 0,54 | 2,43 |
| Варикозная болезнь | 0,25 | 1,77 | 0,55 | 4,99 |
| **Хроническая анемия*** | 0,0004 | 3,25 | 1,63 | 6,38 |
| **Хронический тонзиллит*** | 0,037 | 1,67 | 1,02 | 2,68 |
| **Заболевания кишечника*** | < 0,0001 | 17,60 | 10,65 | 29,93 |
| **Заболевания поджелудочной железы*** | 0,0002 | 2,29 | 1,45 | 3,57 |
| Хронический холецистит | 0,63 | 1,11 | 0,67 | 1,78 |
| Хронический цистит | 0,30 | 1,61 | 0,56 | 4,11 |
| Хронический пиелонефрит | 0,40 | 1,29 | 0,64 | 2,45 |
| Патология щитовидной железы | 0,84 | 1,04 | 0,68 | 1,56 |
| Ожирение | 0,38 | 0,78 | 0,44 | 1,32 |
| Псориаз | 0,48 | 2,05 | 0,034 | 39,58 |
| Нейродермит | 0,58 | 1,36 | 0,025 | 17,12 |
| **Аллергии*** | 0,008 | 1,66 | 1,13 | 2,42 |
| **Малые аномалии развития сердца*** | 0,015 | 3,66 | 1,11 | 11,71 |
| Ревматизм в анамнезе | 0,35 | 4,10 | 0,05 | 322,34 |
| Аутоиммунные заболевания | 0,63 | 0,70 | 0,17 | 2,10 |
| Сахарный диабет, инсулинорезистентность | 0,45 | 1,54 | 0,26 | 6,49 |
| Гепатит В | 0,69 | 0,45 | 0,01 | 3,30 |
| Гепатит С | 0,44 | 0,55 | 0,10 | 1,86 |
| Туберкулез | 0,42 | 1,76 | 0,29 | 7,81 |
| Операции на молочной железе | 0,68 | 1,19 | 0,49 | 2,62 |

**Примечание.** * – заболевания, при которых вероятность наличия НГЭ кратно повышается ($p < 0,05$)

**ТАБЛИЦА 3**

**КОЭФФИЦИЕНТЫ УРАВНЕНИЯ РЕГРЕССИИ ДЛЯ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

**TABLE 3**

**THE REGRESSION EQUATION COEFFICIENTS FOR EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS COMORBIDITIES**

| Переменная | Коэффициент | Стандартная ошибка | Вальд | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Заболевания кишечника | 2,87590 | 0,25373 | 128,4703 | < 0,0001 |
| Малые аномалии развития сердца | 1,60117 | 0,55546 | 8,3095 | 0,0039 |
| Хроническая анемия | 1,02376 | 0,37826 | 7,3249 | 0,0068 |
| Заболевания поджелудочной железы | 0,86203 | 0,24628 | 12,2513 | 0,0005 |
| Хронический тонзиллит | 0,53799 | 0,26301 | 4,1839 | 0,0408 |
| Аллергии | 0,56245 | 0,21092 | 7,1112 | 0,0077 |
| Постоянная | -2,12914 | 0,11620 | 335,7276 | < 0,0001 |

Признаки наличия вышеуказанных соматических заболеваний были отобраны в качестве предикторов для построения бинарной логистической регрессионной модели.

Полученная модель имеет следующие оценочные характеристики: Хи-квадрат (оценка статистической значимости влияния всех соматических заболеваний на зависимую переменную – наличие или отсутствие НГЭ) – 195,0 (DF 6), уровень статистической значимости $p < 0{,}0001$. Коэффициенты $R^2$ говорят об отсутствии влияния соматического заболевания на общую дисперсию анализируемой зависимой переменной: $R^2$ (Кокс & Снелл) = 0,1584, $R^2$ (Нэйджелкерк) = 0,2519.

Были получены коэффициенты уравнения логистической регрессии (табл. 3).

Таким образом, вероятность наличия НГЭ у больных с коморбидной патологией можно рассчитать с помощью формулы:

$$Р\text{Э} = \frac{1}{1+e^{-(ЗК*2{,}87+ДСТ*1{,}60+ХА*1{,}02+ПЖ*0{,}86+ХТ*0{,}53+А*0{,}56-2{,}12)}}$$

Результаты проверки модели на имеющихся данных представлены в таблице 4.

**ТАБЛИЦА 4**

**ПРОВЕРКА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ**

**TABLE 4**

**VERIFICATION OF THE LOGISTIC REGRESSION MODEL**

| Фактическая группа | Предсказательная группа | | Процент правильных |
|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | |
| Y = 0 | 884 | 25 | 97,25 % |
| Y = 1 | 41 | 181 | 81,53 % |
| Процент правильно классифицированных случаев | | | 94,16 % |

Из таблицы 4 следует, что получившаяся модель обнаруживает отсутствие НГЭ в 97,25 % случаев и наличие НГЭ в 81,53 % случаев у пациенток с указанной экстрагенитальной патологией.

Для простоты использования на основании полученных вероятностных характеристик мы предложили более простой метод оценки риска в виде балльной шкалы (табл. 5).

**ТАБЛИЦА 5**

**БАЛЛЬНАЯ ШКАЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ НАЛИЧИЯ НГЭ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

**TABLE 5**

**SCORING SCALE FOR DETERMINING THE PROBABILITY OF HAVING ENOMETRIOSIS DEPENDING ON REVEALED COMORBIDITY**

| Наличие заболевания | Балл | Рост вероятности НГЭ |
|---|---|---|
| Заболевания кишечника | 3 | 0,33 |
| Малые аномалии развития сердца | 2 | 0,18 |
| Хроническая анемия | 1 | 0,12 |
| Заболевания поджелудочной железы | 1 | 0,11 |
| Хронический тонзиллит | 1 | 0,09 |
| Аллергии | 1 | 0,09 |

При балльной оценке соматического статуса показатель 5 баллов и выше указывает вероятность наличия НГЭ у пациентки выше 50 %.

## ОБСУЖДЕНИЕ

«Золотым стандартом» диагностики НГЭ, безусловно, является диагностическая лапароскопия [9]. Основанием для лапароскопии являются диагностические находки при инструментальных исследованиях: УЗИ органов малого таза, МРТ, колоноскопии, цистоскопии [10], – показаниями к которым, в свою очередь, служат клинические симптомокомплексы, выявляемые как гинекологами (синдром хронических тазовых болей, альгодисменорея, диспареуния, бесплодие), так и врачами других специальностей, обнаруживающими дисфункцию органов малого таза [11]. При значительных морфологических изменениях, таких, например, как гидроуретеронефроз, за счёт эндометриоидных инфильтратов в устье мочеточников и мочевом пузыре, хронических нарушениях дефекации при ретроцервикальном эндометриоидном инфильтрате, нарушении иннервации нижних конечностей и нейрогенных нарушениях функции органов тазового дна соответствующие смежные специалисты могут заподозрить наличие глубокого инфильтративного эндометриоза и запросить консультацию гинеколога [12]. Однако диагностика НГЭ на ранней стадии может затянуться от нескольких месяцев до нескольких лет и привести к значительному прогрессированию заболевания [13]. Таким образом, актуальность проблемы ранней диагностики эндометриоза на начальных стадиях заболевания не вызывает сомнений.

Согласно литературным данным, большинство попыток создать методику неинвазивной диагностики эндометриоза направлены на определение биохимических маркеров, являющимися признаками аномальной экспрессии генов клеток гетеротопического эндометрия. В настоящее время не найдено специфического лабораторного маркера наличия НГЭ [14–16].

В настоящей работе мы оценили структуру и частоту встречаемости экстрагенитальной патологии у женщин с НГЭ. Для построения модели пациента были отобраны заболевания, статистически значимо сопровождающие НГЭ:

- заболевания кишечника: в амбулаторных картах – синдром раздражённого кишечника, констипация, периодические спастические боли при перистальтике кишечника без постановки диагноза;
- малые аномалии развития сердца, такие как пролапс митрального клапана, добавочная хорда в полости левого желудочка;
- хроническая анемия;
- заболевания поджелудочной железы: хронический панкреатит, обусловленный непереносимостью отдельных видов пищи и эпизодически требующий ферментной терапии;
- хронический тонзиллит;
- аллергические реакции, включая весенний поллиноз.

Наличие заболеваний кишечника, ассоциированных с НГЭ, по-видимому, обусловлено наличием эндометриоидных гетеротопий по ходу кишечника, чаще в слепой, сигмовидной и прямой кишке, реже – в подвздошной, восходящей и нисходящей частях толстой кишки. При отсутствии морфологических признаков глубокого инфильтративного эндометриоза, гетеротопии небольшого размера на серозной оболочке кишечной трубки не могут быть определены при УЗИ и МРТ, однако могут влиять на имеющуюся клинику, маскируясь под заболевания кишечника и донозологические состояния заболеваний системы пищеварения [17–19].

Не исключено, что наличие статистически значимой связи патологии поджелудочной железы и эндометриоза также обусловлено влиянием эндометриоидных гетеротопий на функцию толстого кишечника и рассматривается врачами-терапевтами как причина нарушения функции дистальной части пищеварительной системы. Глубинные механизмы могут лежать в продукции факторов патологического нейрогенеза эндометриоидными гетеротопиями и нарушении собственной иннервации толстого кишечника, приводящими к наличию болевого синдрома и нарушениям перистальтики [20, 21].

Связь хронической анемии с эндометриозом очевидна, так как наружный генитальный эндометриоз в большинстве случаев ассоциирован с аденомиозом и приводит к полименорее как фактору дефицита железа в организме и нарушению функции гемопоэза [22].

Дисплазия соединительной ткани, частными случаями которой признают малые аномалии развития сердца (гемодинамически не значимый пролапс митрального клапана, добавочная хорда в полости левого желудочка) [23], является маркером других, реже учитываемых и диагностируемых состояний: миопии, патологии соединительной ткани, стигм дисэмбриогенеза. Одна из наиболее проработанных теорий возникновения и развития эндометриоза [24] заключается в нарушении дифференцировки тотипотентных клеток в эмбриональном периоде и появлении мезобластных очагов в соединительной ткани и клетчаточных пространствах малого таза (мюллериоз). На текущий момент хорошо изучены и описаны дефекты генов, приводящих к этим нарушениям. Дисплазия соединительной ткани носит полигенно-мультифакториальный характер, является заболеванием с наследственной предрасположенностью, когда имеют место мутации большого количества генов и случайная перекомбинация аллелей, и, как было показано, может считаться предиктором заболеваемости эндометриозом [24, 25].

Дальнейшего изучения требует статистически значимое увеличение вероятности возникновения эндометриоза у пациенток с хроническим тонзиллитом (в 1,75 раза) и аллергическими реакциями (в 1,71 раза). По-видимому, это результат аутоиммунных нарушений как одного из механизмов реализации патологического процесса [6, 25].

Всё больше данных свидетельствуют о том, что женщины с НГЭ имеют более высокий риск проявления ряда хронических заболеваний. Хотя лежащие в основе это-

го механизмы окончательно не изучены, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют предположить, что НГЭ может иметь важные последствия и для соматического здоровья женщины.

На основании полученной математической модели можно создать типичный портрет пациентки, впервые обратившейся за медицинской помощью по поводу бесплодия и у которой можно предположить НГЭ: это женщина в среднем репродуктивном возрасте, с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального клапана, добавочная хорда в полости левого желудочка), с умеренным весенним поллинозом и категорической непереносимостью отдельных видов пищи, 2–3 раза в год болеющая простудными заболеваниями с длительным насморком, испытывающая проблемы с желудочно-кишечным трактом (болезненная перистальтика, тяжесть) и, возможно, обращавшаяся с этими проблемами к участковому терапевту. При общеклиническом обследовании вероятно выявление анемии лёгкой степени или гемоглобина в нижних границах нормы. При выявлении этих проблем врачом общей практики необходимо рекомендовать более углублённое обследование у гинеколога.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов были выявлены экстрагенитальные заболевания – предикторы наличия наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием, мониторинг и учёт которых врачами узких специальностей позволит своевременно диагностировать эндометриоидную болезнь на ранних стадиях.

Предложенная балльная шкала может стать продуктивным инструментом прогностической модели. Выявление у инфертильной женщины определённых соматических заболеваний, наиболее часто встречающихся при НГЭ, позволяет предположить наличие у неё эндометриоидной болезни с точностью до 81 %. Однако для уточнения прогностической значимости данного утверждения требуется проведение мультицентровых популяционных исследований коморбидности при наружном генитальном эндометриозе.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, et al.; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and mbryology (ESHRE). ART in Europe. 2016: Results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020; 31(3): 1957-1973. doi: 10.1093/hropen/hoaa032

2. Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Khovanskaya TN, Sorokina AV, Mikhalev SA, et al. Current knowledge on endometriosis etiology: A systematic review of literature. *Int J Womens Health*. 2021; 1(13): 525-537. doi: 10.2147/IJWH.S306135

3. Оразов М.Р., Духин А.О., Шкрели И., Бикмаева Я.Р. Структура соматической патологии женщин с рецидивирующим овариальным эндометриозом. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; 3(Спецвыпуск): 122-123.

4. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Zervou MI, Trivli A, Matalliotakis I, Mavromatidis G, et al. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Mol Med Rep*. 2018; 18(6): 5053-5057. doi: 10.3892/mmr.2018.9521

5. Shigesi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(4): 486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014

6. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 163-174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109

7. Токаева Э.С., Оразов М.Р., Барсегян Л.К. Особенности коморбидного статуса у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. *Хирургическая практика*. 2016; (3): 24-26.

8. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4): 500-516. doi: 10.1093/humupd/dmv013

9. Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchini L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. *Minerva Ginecol*. 2005; 57(1): 55-78.

10. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: Clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017; 108(6): 886-894. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.026

11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012

12. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, et al. Ureteral endometriosis: A systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(6): 710-730. doi: 10.1093/humupd/dmy027

13. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019; 22(3): 296-302. doi: 10.1080/13697137.2019.1578743

14. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(5): CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179

15. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(7): CD012281. doi: 10.1002/14651858.CD012281

16. Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020; 245(5): 437-447. doi: 10.1177/1535370220903270

17. Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(6): 549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023

18. Scioscia M, Orlandi S, Trivella G, Portuese A, Bettocchi S, Pontrelli G, et al. Sonographic differential diagnosis in deep infiltrating endometriosis: The bowel. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5958402. doi: 10.1155/2019/5958402

19. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Daraï E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 71: 51-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.013

20. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic endometriosis: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(2): 373-389. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004

21. Monrad-Hansen PW, Buanes T, Young VS, Langebrekke A, Qvigstad E. Endometriosis of the pancreas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(4): 521-523. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.011

22. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017; 60(6): 579-586. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579

23. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Хасанова С.И., и др. Малые аномалии сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1(93): 77-81.

24. Redwine DB. Mülleriosis instead of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156(3): 761. doi: 10.1016/0002-9378(87)90093-7

25. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infectins, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010; 94(5): 1627-1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1698

## REFERENCES

1. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, et al.; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and mbryology (ESHRE). ART in Europe. 2016: Results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020; 31(3): 1957-1973. doi: 10.1093/hropen/hoaa032

2. Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Khovanskaya TN, Sorokina AV, Mikhalev SA, et al. Current knowledge on endometriosis etiology: A systematic review of literature. *Int J Womens Health*. 2021; 1(13): 525-537. doi: 10.2147/IJWH.S306135

3. Orazov MR, Dukhin AO, Shkreli I, Bikmayeva YR. The structure of somatic pathology in women with recurrent ovarian endometriosis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; 3(Special Issue): 122-123. (In Russ.).

4. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Zervou MI, Trivli A, Matalliotakis I, Mavromatidis G, et al. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Mol Med Rep*. 2018; 18(6): 5053-5057. doi: 10.3892/mmr.2018.9521

5. Shigesi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(4): 486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014

6. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 163-174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109

7. Tokayeva ES, Orazov MR, Barsegyan LK. Comorbidity and clinical features in patients with endometriosis-associated pain. *Surgical Practice.* 2016; (3): 24-26. (In Russ.).

8. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015; 21(4): 500-516. doi: 10.1093/humupd/dmv013

9. Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchini L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. *Minerva Ginecol*. 2005; 57(1): 55-78.

10. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: Clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017; 108(6): 886-894. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.026

11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012

12. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, et al. Ureteral endometriosis: A systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(6): 710-730. doi: 10.1093/humupd/dmy027

13. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019; 22(3): 296-302. doi: 10.1080/13697137.2019.1578743

14. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(5): CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179

15. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(7): CD012281. doi: 10.1002/14651858.CD012281

16. Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020; 245(5): 437-447. doi: 10.1177/1535370220903270

17. Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(6): 549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023

18. Scioscia M, Orlandi S, Trivella G, Portuese A, Bettocchi S, Pontrelli G, et al. Sonographic differential diagnosis in deep infiltrating endometriosis: The bowel. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5958402. doi: 10.1155/2019/5958402

19. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Daraï E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 71: 51-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.013

20. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic endometriosis: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(2): 373-389. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004

21. Monrad-Hansen PW, Buanes T, Young VS, Langebrekke A, Qvigstad E. Endometriosis of the pancreas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(4): 521-523. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.011

22. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017; 60(6): 579-586. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579

23. Zemtsovskyi EV, Malev EG, Lobanov MYu, Parfenova NN, Reeva SV, Khasanova SI, et al. Minor heart anomalies. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 1(93): 77-81. (In Russ.).

24. Redwine DB. Mülleriosis instead of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156(3): 761. doi: 10.1016/0002-9378(87)90093-7

25. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infectins, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010; 94(5): 1627-1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1698

**Сведения об авторах**

***Зотов Семен Вадимович*** – заведующий отделением репродуктологии, ООО «Витромед», e-mail: doczotov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3139-9347

***Мотырева Полина Юрьевна*** – старший биолог, АО Медицинский центр «Авиценна», e-mail: motyreva.avicenna@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4810-5616

***Волчек Александр Викторович*** – врач акушер-гинеколог, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», e-mail: alexander@volcheck.ru, https://orcid.org/0000-0003-4458-1188

***Лихачева Виктория Васильевна*** – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: viroli@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5637-7590

***Азарова Ольга Валентиновна*** – доктор медицинских наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Эксперт», e-mail: az.o@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2954-7494

***Айзикович Борис Исаевич*** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: dr.ayzikovich@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2724-6273

**Information about the authors**

***Semen V. Zotov*** – Head of the Department of Reproductive Technologies, "Vitromed" LLC, e-mail: doczotov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3139-9347

***Polina Yu. Motyreva*** – Senior Biologist, "Avicenna Medical Center" JCS, e-mail: motyreva.avicenna@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4810-5616

***Alexander V. Volchek*** – Obstetrician-Gynecologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, e-mail: alexander@volcheck.ru, https://orcid.org/0000-0003-4458-1188

***Viktoria V. Likhacheva*** – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Physicians' Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: viroli@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5637-7590

***Olga V. Azarova*** – Dr. Sc. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Fertility Specialist, "Expert" LLC, e-mail: az.o@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2954-7494

***Boris I. Ayzikovich*** – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Fundamental Medicine of the Institute of Medicine and Psychology named after V. Zelman, Novosibirsk State University, e-mail: dr.ayzikovich@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2724-6273

# РЕЦИДИВЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПРЕДИКЦИИ

**Ашрафян Л.А.** [1],
**Белокриницкая Т.Е.** [2],
**Шолохов Л.Ф.** [3],
**Каюкова Е.В.** [2],
**Мудров В.А.** [2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)
[3] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Каюкова Елена Владимировна,**
e-mail: elena_pochta22@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

*Частота возникновения рецидивов рака шейки матки (РШМ) колеблется от 10 до 40 %. Показатель 5-летней выживаемости для больных с рецидивами РШМ составляет около 5–15 % на фоне проводимой современной лекарственной терапии. Известны клинические и морфологические характеристики опухолевого процесса, используемые в качестве маркеров неблагоприятного прогноза развития рецидива РШМ. Поиск молекулярных прогностических маркеров течения РШМ продолжается.*

***Цель исследования.*** *Определить уровень белков иммунного цикла у больных РШМ 0–IV стадий в зависимости от возникновения рецидива заболевания.*

***Материалы и методы исследования.*** *Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных результатов исследования по изучению локального уровня белков иммунного цикла у больных РШМ. Спустя 3 года после динамического наблюдения были сформированы 2 группы: 1-я группа – больные, леченные от РШМ, без признаков прогрессирования заболевания (n = 83); 2-я группа – больные РШМ с локальным или системным рецидивом (n = 18). Используемые статистические методы: непараметрические методы статистики с применением критерия Краскела – Уоллиса; ROC-анализ для значимых величин с целью расчёта пороговых значений; определение качества выявленных предиктивных маркеров путём расчёта чувствительность, специфичности, точности.*

***Результаты исследования.*** *Предиктивным значением для прогнозирования возникновения рецидива РШМ обладают локальные инициальные пороговые величины B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,73; Ac = 0,76; AUC = 0,78), PD-L1 ≤ 5,1 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,68; Ac = 0,71; AUC = 0,76), sCD27 ≥ 32,0 пг/мл (Se = 0,75; Sp = 0,78; Ac = 0,78; AUC = 0,75).*

***Заключение.*** *Определение локальных уровней B7.2, PD-L1, sCD27 у больных РШМ до начала лечения можно использовать для прогнозирования развития рецидива заболевания в течение 3 лет наблюдения.*

***Ключевые слова:*** *рак шейки матки, белки иммунного цикла, прогнозирование, рецидив*

Статья поступила: 20.01.2022
Статья принята: 23.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Каюкова Е.В., Мудров В.А. Рецидивы рака шейки матки: возможности молекулярной предикции. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 34-41. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.4

# THE RECURRENCES OF CERVICAL CANCER: POSSIBILITIES OF MOLECULAR PREDICTION

**Ashrafyan L.A.** [1],
**Belokrinitskaya T.E.** [2],
**Sholokhov L.F.** [3],
**Kayukova E.V.** [2],
**Mudrov V.A.** [2]

[1] National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Oparina str. 4, Moscow 117997, Russian Federation)
[2] Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39A, Chita 672000, Russian Federation)
[3] Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
**Elena V. Kayukova,**
e-mail: elena_pochta22@mail.ru

## ABSTRACT

*The incidence of recurrence of cervical cancer ranges from 10 to 40 %. The 5-year survival rate for patients with recurrent cervical cancer is about 5–15 % against the background of current drug therapy. Clinical and morphological characteristics of the tumor process are known, which are used as markers of an unfavorable prognosis for the development of cervical cancer recurrence. The search for molecular prognostic markers of the course of cervical cancer continues.*

***The aim.*** *To determine the level of immune cycle proteins in patients with cervical cancer 0–IV stages, depending on the occurrence of a relapse of the disease.*

***Materials and research methods.*** *A retrospective analysis of previously obtained results of a study on the local level of immune cycle proteins in patients with cervical cancer was performed. Three years after follow-up, 2 groups were formed: group 1 – patients treated for cervical cancer without signs of disease progression (n = 83); group 2 – patients with cervical cancer with local or systemic recurrence (n = 18). Used statistical methods: non-parametric methods of statistics using the Kruskal – Wallis test; ROC-analysis for significant values in order to calculate threshold values; determination of the quality of the identified predictive markers by calculating the sensitivity, specificity, accuracy.*

***Results.*** *Local initial threshold values have a predictive value for predicting the occurrence of cervical cancer recurrence: B7.2 < 10.7 pg/ml (Se = 0.87; Sp = 0.73; Ac = 0.76; AUC = 0.78), PD-L1 ≤ 5.1 pg/ml (Se = 0.87; Sp = 0.68; Ac = 0.71; AUC = 0.76), sCD27 ≥ 32.0 pg/ml (Se = 0.75; Sp = 0.78; Ac = 0.78; AUC = 0.75).*

***Conclusion.*** *Determination of local levels of B7.2, PD-L1, sCD27 in patients with cervical cancer before treatment can be used to predict the development of disease recurrence during 3 years of follow-up.*

***Key words:*** *cervical cancer, immune cycle proteins, recurrence prediction*

Received: 20.01.2022
Accepted: 23.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Kayukova E.V., Mudrov V.A. The recurrences of cervical cancer: Possibilities of molecular prediction. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 34-41. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.4

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых частых опухолей среди женщин во всём мире. В 2019 г. в России впервые выявлено 17 766 больных с диагнозом РШМ, из них у 22,8 % выявлен РШМ III стадии, у 9,8 % – IV стадии [1].

Лечение локализованного РШМ предусматривает проведение радикальной операции с последующим определением показаний к проведению адъювантной лучевой, химиолучевой терапии или динамического наблюдения. Лечение больных с местнораспространённым РШМ предусматривает проведение радикальной химиолучевой терапии; лечение пациенток с IVb стадией ограничивается возможностями проведения системной лекарственной терапии или симптоматического лечения.

Частота возникновения рецидивов при РШМ колеблется от 10 до 40 %. Факторами неблагоприятного прогноза и риска развития рецидива РШМ являются: стадия опухолевого процесса; наличие метастазов в регионарных лимфоузлах; гистологический вариант опухоли; глубина стромальной инвазии; размер опухоли; состояние линии резекции; наличие параметральной инвазии; наличие периневральной, лимфоваскулярной инвазии; анемия; характер проведённого лечения; оперативный доступ (полостной/лапароскопический) [1–3].

Выделяют следующие виды рецидивов:

- локальный центральный рецидив РШМ, возникающий в месте расположения первичной опухоли;
- локальный периферический рецидив, локализующийся в области параметриев;
- системный рецидив, связанный с лимфо- и/или гематогенным распространением в отдалённые лимфоузлы или органы.

Возможности специализированного лечения для больных с рецидивирующим РШМ ограничены. Для этой группы пациентов показатель 5-летней выживаемости во всём мире составляет около 5–15 % на фоне проводимой современной лекарственной терапии.

В настоящее время продолжается поиск прогностических молекулярных маркеров течения РШМ с целью оптимизации тактики лечения, разработки новых подходов лечения. В частности, опубликованы работы по изучению прогностического значение микроРНК-20a, -21 и -23b в цервикальном эпителии [4], длинных некодирующих РНК HOTAIR [5], белка SKP2 [6], белков VEGF, p53, Ki-67, Bcl-2 [7], генов *HSPA14*, *SDHAF2*, *CAMKK2* и *TM9SF1* [8], TYMS, MCM2, HELLS, TOP2A и CXCL8 [9] в опухолевой ткани

В эру иммунотерапии актуальным является поиск прогностических маркеров опухолевого процесса среди белков иммунного цикла.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить количественные показатели белков иммунного цикла у больных РШМ 0–IV стадий в зависимости от возникновения прогрессирования заболевания, установить их прогностическое значение.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных нами данных по изучению уровня белков иммунного цикла у больных РШМ. Забор материала для исследования (цервикальный эпителий, забранный браш-щёточкой с зоны «стыка») проводился у первичных, нелеченных больных с верифицированным диагнозом РШМ [10].

Критерии включения в исследование: морфологически подтверждённый диагноз РШМ; выполненная процедура клинического стадирования согласно действующим клиническим рекомендациям; репродуктивный возраст; подписанное согласие пациентки (форма утверждена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 44 от 09.11.2012)); отсутствие воспалительных заболеваний гинекологических органов. Методом проточной цитометрии CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием панели HU Immune Checkpoint Panel 1-S/P (10-plex) w/FP (LEGENDplex, Канада) определяли количественные показатели: sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF-b1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2.

После специализированного лечения на базе ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (резекция шейки матки с выскабливанием остатка цервикального канала ($n$ = 15); экстирпация матки с трубами ($n$ = 4); расширенная экстирпация матки с трубами, тип С1 по Querleu – Morrow ($n$ = 13); химиолучевая терапия ($n$ = 31); паллиативная лекарственная терапия ($n$ = 2); симптоматическая терапия ($n$ = 6)) проводилось диспансерное наблюдение в течение 3 лет с целью выявления признаков прогрессирования заболевания. Объём диспансеризации определялся действующим законодательством.

По истечению 3-летнего периода времени были сформированы следующие группы:

- больные с диагнозом РШМ без признаков прогрессирования заболевания ($n$ = 83);
- больные с диагнозом РШМ с неблагоприятным исходом: возникновение локального или системного рецидива заболевания ($n$ = 18).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [11].

Путём проведения ROC-анализа для каждого исследуемого параметра первоначально определялось пороговое значение. В качестве независимых переменных служили уровни молекулярных показателей, в качестве переменных отклика – статус заболевания, диагноза, где «0» обозначало отсутствие рецидива заболевания, а «1» – его прогрессирование.

Относительно полученного порогового значения все изучаемые количественные переменные были преобразованы в номинальные величины. Сравнение номинальных величин проводилось с использованием критерия $\chi^2$ Пирсона. Для оценки силы связи использовал-

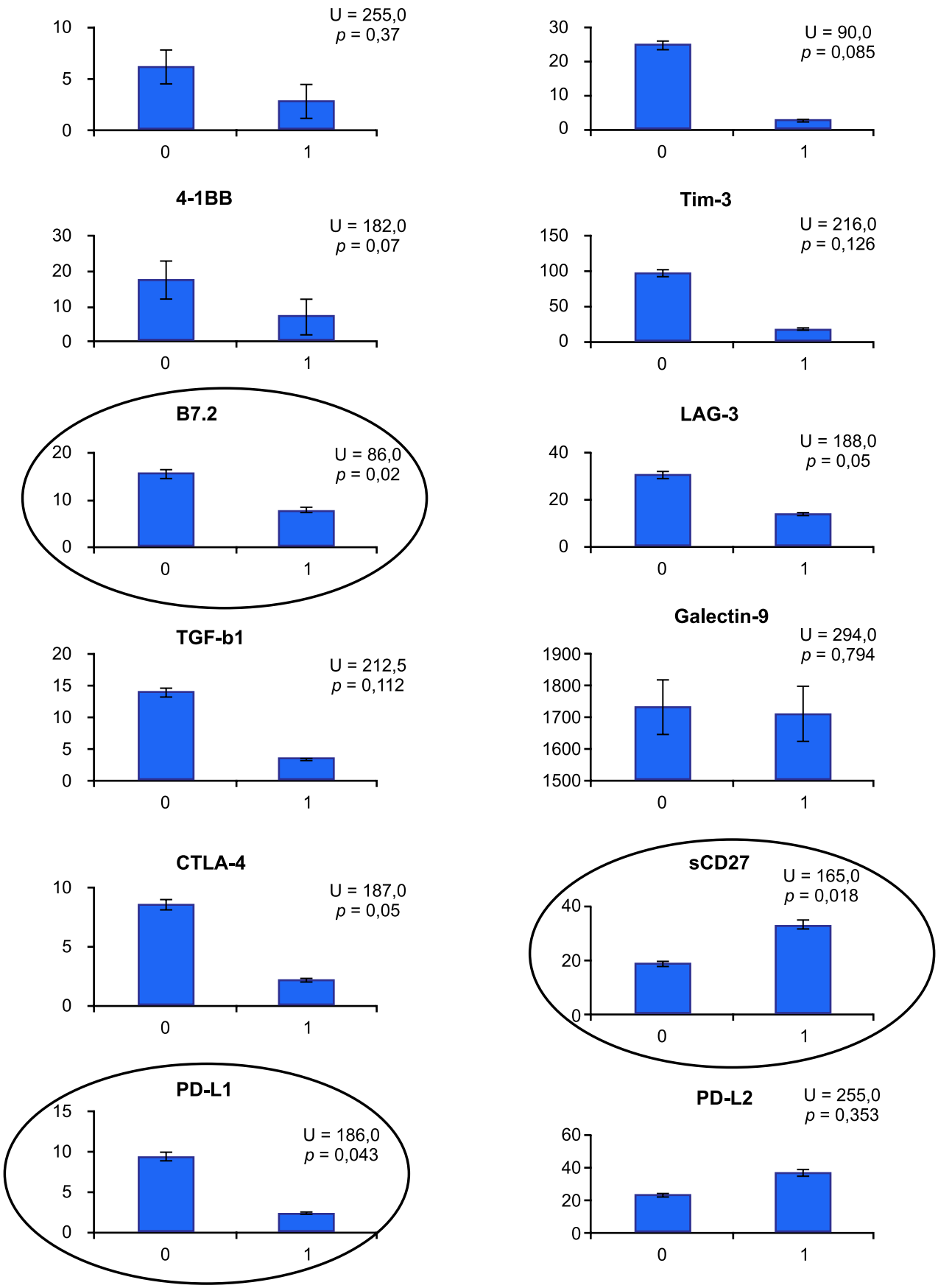



***РИС. 1.***

*Уровень белков иммунного цикла у больных РШМ в зависимости от возникновения рецидива заболевания: 0 – больные РШМ без рецидива заболевания; 1 – больные РШМ с прогрессированием заболевания*

***FIG. 1.***

*The level of the immune cycle proteins in patients with cervical cancer with or without recurrence of the disease: 0 – cervical cancer patients without recurrence; 1 – cervical cancer patients with recurrence*

ся критерий Крамера (V). Статистическая значимость *p* оценивалась исходя из значений 95%-го доверительного интервала.

Качество исследуемых диагностических маркеров оценивалось путём расчёта чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac).

Сравнение информативности исследуемых маркеров проводилось путём оценки площади под ROC-кривой (AUC, area under curve). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале [12].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Corp., США; лицензия № Z125-3301-14).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой выборке рецидив РШМ возник в 17,8 % случаев в сроки от 3 до 15 мес. Медиана 3-летней безрецидивной выживаемости в группе больных с рецидивом РШМ составила 9 мес. Все случая рецидива РШМ были выявлены среди больных IIIc (51,6 % от общего числа больных местнораспространённым РШМ) и IV стадии (25 % от общего числа больных РШМ IV стадии). Во всех случаях был диагностирован системный рецидив с полиорганным поражением (отдалённые лимфоузлы, лёгкие, кости).

На первом этапе исследования среди групп сравнения выявлены статистически значимые отличия по сле-

**ТАБЛИЦА 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СРЕДИ БЕЛКОВ ИММУННОГО ЦИКЛА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ В ЦЕРВИКАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ**

**TABLE 1**

**THE CHARACTERISTICS OF PROGNOSTIC MARKERS AMONG IMMUNE CYCLE PROTEINS DETERMINED IN THE CERVICAL EPITHELIUM**

| Параметры | Пороговое значение | Исследуемые группы | | Тестовая статистика, df = 1 | Сила связи | ОР | Se | Sp | Ac | AUC | 95% ДИ для AUC | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | без рецидива | прогрессирование | | | | | | | | | |
| B7.2 | < 10,7 | 27 % (10/37) | 87,5 % (7/8) | $\chi^2 = 10,23$, $p = 0,001$ | V = 0,78 | 3,24 (95% ДИ: 1,79–5,85) | 0,87 | 0,73 | 0,76 | 0,78 | 0,67–0,95 | 0,001 |
| PD-L1 | ≤ 5,1 | 32,4 % (12/37) | 87,5 % (7/8) | $\chi^2 = 8,18$, $p = 0,004$ | V = 0,43 | 2,7 (95% ДИ: 1,58–4,61) | 0,87 | 0,68 | 0,71 | 0,76 | 0,54–0,98 | 0,02 |
| sCD27 | ≥ 32,0 | 21,6 % (8/37) | 75 % (6/8) | $\chi^2 = 8,74$, $p = 0,003$ | V = 0,44 | 3,47 (95% ДИ: 1,67–7,19) | 0,75 | 0,78 | 0,78 | 0,75 | 0,53-0,91 | 0,05 |

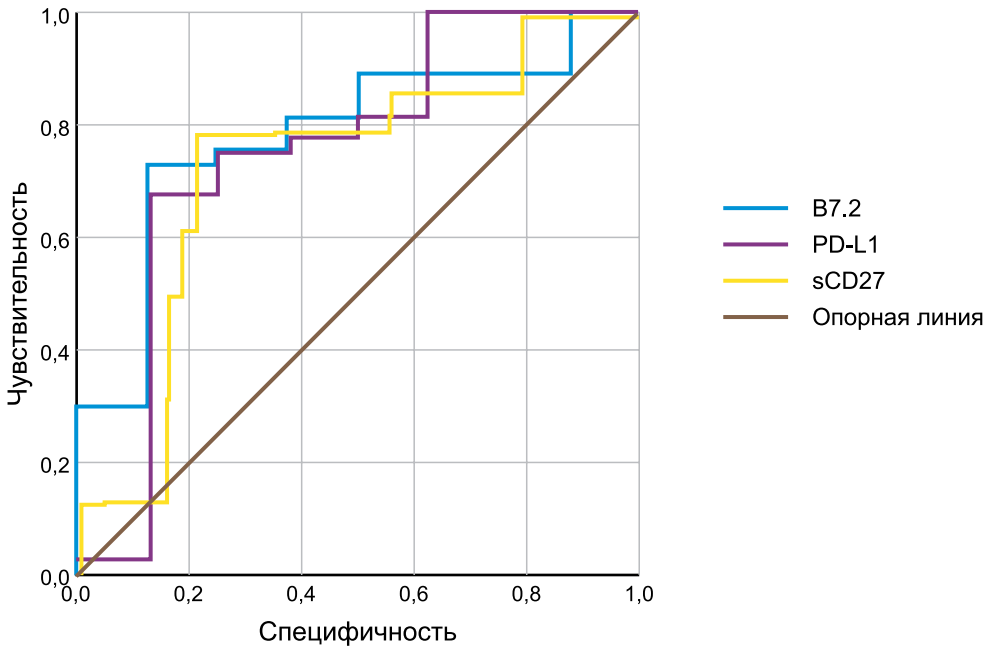



***РИС. 2.***
*ROC-анализ прогностических маркеров*

***FIG. 2.***
*ROC analysis of prognostic markers*

дующим показателям: B7.2, PD-L1, sCD27. Причём первые два из них были негативными маркерами для благоприятного исхода, а последний – позитивным (рис. 1).

На следующем этапе исследования выполнен анализ информативности выявленных прогностических маркеров течения РШМ (табл. 1).

Локальная пороговая величина B7.2 < 10,7 пг/мл выявлена у 88,8 % больных РШМ с последующим рецидивом (Se = 0,87; Sp = 0,73; Ac = 0,76; AUC = 0,78). Прогностическим потенциалом обладали пороговое значение PD-L1 ≤ 5,1 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,68; Ac = 0,71; AUC = 0,76), а также пороговое значение sCD27 ≥ 32,0 пг/мл (Se = 0,75; Sp = 0,78; Ac = 0,78; AUC = 0,75).

Как видно из рисунка 2, наилучшим молекулярным прогностическими маркером для прогнозирования неблагоприятного исхода РШМ является локальная пороговая величина B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,78; AUC = 0,77).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование посвящено изучению прогностического значения белков иммунного цикла у больных РШМ. Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных результатов исследования по изучению количественного содержания белков иммунного цикла. В исследуемой когорте у 17,8 % больных РШМ возник системный рецидив – главным образом, среди пациенток с IIIc и IV стадиями.

Предиктивным значением для прогнозирования возникновения рецидива РШМ обладают пороговые величины B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,73; Ac = 0,76; AUC = 0,78), PD-L1 ≤ 5,1 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,68; Ac = 0,71; AUC = 0,76), sCD27 ≥ 32,0 пг/мл (Se = 0,75; Sp = 0,78; Ac = 0,78; AUC = 0,75).

Полученные результаты согласуются с известными данными о патофизиологической роли указанных белков в регуляции иммунного цикла, направленного на уничтожение опухолевых клеток.

B7.2 является костимулирующей молекулой иммунного цикла, экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и активирует Т-лимфоциты путём взаимодействия с лигандом CD28. В литературе мы не нашли данных об изучении прогностического значения этого показателя у больных РШМ. Выявленная нами низкая величина B7.2 у больных РШМ с последующим прогрессированием заболевания подтверждает костимулирующую функцию этой молекулы [13].

PD-L1 является негативным иммунорегулятором Т-клеток. PD-L1 экспрессируется на разных типах клеток, в том числе опухолевых, АПК, Т-лимфоцитах, главным образом регулирует функцию Т-клеток в периферических тканях и микроокружении опухоли [8]. Данные о прогностическом значении PD-L1 у больных РШМ противоречивы. Полученные нами результаты по низкому содержанию PD-L1 на локальном уровне у больных РШМ с неблагоприятным прогнозом можно объяснить, во-первых, тем, что экспрессия PD-L1 происходит как на опухолевых клетках, так и на клетках иммунной системы. Известно, что лимфоциты, инфильтрирующие РШМ, экспрессируют PD-L1, демонстрируя M2-подобный фенотип, что связано с худшей выживаемостью [13]. Во-вторых, количественный уровень этого показателя варьирует и определяется методом исследования и набором реактивов (иммуногистохимия, FISH, проточная цитометрия, ПЦР) [14–17].

Роль CD27 в регуляции иммунного цикла не однозначна. Есть сведения об его костимулирующей функции [17]. За счёт взаимодействия с CD70-лигандом, расположенным на активированных АПК, Т-клетках, NK-клетках, CD27 регулирует их противоопухолевую активность. В условиях хронического воспаления CD27 выступает в роли ингибитора иммунного ответа, вызывая истощение Т-клеток, ингибирование апоптоза, усиление анаэробного гликолиза, способствуя выживанию опухолевых клеток. Таким образом, основываясь на ранее полученных нами результатах о высоком уровне sCD27 у больных РШМ по сравнению с группой пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени, на полученных ранее данных об увеличении этого показателя у больных РШМ с увеличением стадии опухолевого процесса и степени злокачественности [18], выявленном прогностическом значении для больных РШМ с неблагоприятном исходом, можно констатировать коканцерогенную роль sCD27 в цервикальном канцерогенезе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди белков иммунного цикла у больных РШМ для прогнозирования развития рецидива заболевания в первые 3 года после проведения специализированного лечения предиктивное значение имеют локальные инициальные величины B7.2, PD-L1, sCD27 в цервикальном эпителии.

Наилучшим прогностическим значением для прогнозирования развития рецидива РШМ обладает пороговая локальная величина B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,78; AUC = 0,77).

**Финансирование**

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных МК-6143.2018.7 (соглашение № 075-02-2018-547).

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 44 от 9.11.2012).

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие больной на участие в экспериментальной работе подписано всеми участниками (официальная форма утверждена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государствен-

ная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 44 от 9.11.2012)).

## ЛИТЕРАТУРА


1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.

2. Nie H, Bu F, Xu J, Li T, Huang J. 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2020; 10: 14152. doi: 10.1038/s41598-020-70500-5

3. Paik E, Lim MC, Kim MH, Kim YuH, Song ES, Seong JS, et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG 1028). *Cancer Res Treat.* 2020; 52(1): 320-333. doi: 10.4143/crt.2019.124

4. Максимов А.Ю., Тимошкова М.Ю., Вереникина Е.В., Лукбанова Е.А., Кечерюкова М.М. Оценка профиля микроРНК в цервикальном эпителии для прогнозирования развития рецидивов рака шейки матки. *Альманах клинической медицины.* 2020; 48(5): 333-340. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-054

5. Weng Sh, Wu W, Hsiao Y, Yang Sh, Hsu Ch, Wang P. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci*. 2018; 15(12): 1312-1319. doi: 10.7150/ijms.27505

6. Fu HC, Yang YC, Chen YJ, Lin H, Ou YC, Chien CC, et al. Increased expression of SKP2 is an independent predictor of locoregional recurrence in cervical cancer via promoting DNA-damage response after irradiation. *Oncotarget.* 2016; 7(28): 44047-44061. doi: 10.18632/oncotarget.10057

7. Нишанов Д.А., Мамадалиева Я.С., Захирова Н.Н., Каримова Н.С. Прогностическая роль экспрессии молекулярно-генетических маркеров в определении выживаемости больных местнораспространенным раком шейки матки. *Онкологический журнал.* 2020; 14(4): 79-85.

8. Hu YuX, Zheng MJ, Zhang WCh, Li X, Gou R, Nie X, et al. Systematic profiling of alternative splicing signature reveals prognostic predictor for cervical cancer. *J Transl Med*. 2019; 17: 379. doi: 10.1186/s12967-019-02140-x

9. Yang HJ, Xue JM, Li J, Wan LH, Zhu YuX. Identification of key genes and pathways of diagnosis and prognosis in cervical cancer by bioinformatics analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(6): e1200. doi: 10.1002/mgg3.1200

10. Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е. Каюкова Е.В., Шолохов Л.Ф., Мудров В.А., Терешков П.П. Локальный уровень белков контрольных точек иммунного цикла у больных раком шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник.* 2021; 4: 11-20. URL: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2021-god/lokalnyj-uroven-belkov-kontrolnyh-tochek-immunnogo-cikla-u-bolnyh-rakom-shejki-matki [дата доступа: 01.06.2021].

11. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004; 89(3): 264.

12. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2021; 1: 148-153. URL: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2021/algoritm-primenenija-roc-analiza-v-biomedicinskih-issledovanijah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss/975/18.pdf [дата доступа: 01.06.2021].

13. Nandi D, Pathak S, Verma T, Singh M, Chattopadhyay S, Thakur A, et al. T cell costimulation, checkpoint inhibitors and anti-tumor therapy. *J Biosci*. 2020; 45:50.

14. Heeren A, Punt S, Bleeker M, Gaarenstroom K, van der Velden J, Kenter G, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Modern Pathology*. 2016; 29: 753-763. doi: 10.1038/modpathol.2016.64

15. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 65. doi: 10.3389/fphar.2019.00065

16. Minion L, Tewari K. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol*. 2018: 148(3): 609-621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009

17. Rotman J, den Otter L, Bleeker M, Samuels S, Heeren A, Roemer M, et al. PD-L1 and PD-L2 expression in cervical cancer: Regulation and biomarker. *Front Immunol*. 2020; 11: 596825. doi: 10.3389/fimmu.2020.596825

18. O'Neill R, Cao X. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res*. 2019; 143: 145-194. doi: 10.1016/bs.acr.2019.03.003


## REFERENCES


1. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of oncological care for the population of Russia in 2020.* Moscow; 2021. (In Russ.).

2. Nie H, Bu F, Xu J, Li T, Huang J. 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2020; 10: 14152. doi: 10.1038/s41598-020-70500-5

3. Paik E, Lim MC, Kim MH, Kim YuH, Song ES, Seong JS, et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG 1028). *Cancer Res Treat*. 2020; 52(1): 320-333. doi: 10.4143/crt.2019.124

4. Maksimov AY, Timoshkova MY, Verenikina EV, Lukbanova EA, Kecheryukova MM. Evaluation of microRNA profile in cervical epithelium for predicting cervical cancer recurrence. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020; 48(5): 333-340. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-054

5. Weng Sh, Wu W, Hsiao Y, Yang Sh, Hsu Ch, Wang P. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci*. 2018; 15(12): 1312-1319. doi: 10.7150/ijms.27505

6. Fu HC, Yang YC, Chen YJ, Lin H, Ou YC, Chien CC, et al. Increased expression of SKP2 is an independent predictor of locoregional recurrence in cervical cancer via promoting DNA-damage response after irradiation. *Oncotarget.* 2016; 7(28): 44047-44061. doi: 10.18632/oncotarget.10057

7. Nishanov DA, Mamadaliyeva YS, Zakirova NN, Karimova NS. Prognostic role of expression of molecular genetic markers in determining survival in locally advanced cervical cancer. *Onkologicheskiy zhurnal*. 2020; 14(4): 79-85. (In Russ.).

8. Hu YuX, Zheng MJ, Zhang WCh, Li X, Gou R, Nie X, et al. Systematic profiling of alternative splicing signature reveals prognostic predictor for cervical cancer. *J Transl Med*. 2019; 17: 379. doi: 10.1186/s12967-019-02140-x

9. Yang HJ, Xue JM, Li J, Wan LH, Zhu YuX. Identification of key genes and pathways of diagnosis and prognosis in cervical cancer by bioinformatics analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(6): e1200. doi: 10.1002/mgg3.1200

10. Ashrafyan LA, Belokrinitskaya TE, Kayukova EV, Sholokhov LF, Mudrov VA, Tereshkov PP. The local level checkpoint proteins of immune cycle in patients with cervical cancer. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021; 4: 11-20. (In Russ.). URL: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2021-god/lokalnyj-uroven-belkov-kontrolnyh-tochek-immunnogo-cikla-u-bolnyh-rakom-shejki-matki [date of access: 01.06.2021].

11. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004; 89(3): 264.

12. Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021; 1: 148-153. (In Russ.). URL: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2021/algoritm-primenenija-roc-analiza-v-biomedicinskih-issledovanijah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss/975/18.pdf [date of access: 01.06.2021].

13. Nandi D, Pathak S, Verma T, Singh M, Chattopadhyay S, Thakur A, et al. T cell costimulation, checkpoint inhibitors and antitumor therapy. *J Biosci*. 2020; 45:50.

14. Heeren A, Punt S, Bleeker M, Gaarenstroom K, van der Velden J, Kenter G, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Modern Pathology*. 2016; 29: 753-763. doi: 10.1038/modpathol.2016.64

15. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 65. doi: 10.3389/fphar.2019.00065

16. Minion L, Tewari K. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol*. 2018: 148(3): 609-621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009

17. Rotman J, den Otter L, Bleeker M, Samuels S, Heeren A, Roemer M, et al. PD-L1 and PD-L2 expression in cervical cancer: Regulation and biomarker. *Front Immunol*. 2020; 11: 596825. doi: 10.3389/fimmu.2020.596825

18. O'Neill R, Cao X. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res*. 2019; 143: 145-194. doi: 10.1016/bs.acr.2019.03.003

**Сведения об авторах:**

***Ашрафян Лев Андреевич*** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: info@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6396-4948

***Белокриницкая Татьяна Евгеньевна*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223

***Шолохов Леонид Фёдорович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3588-6545

***Каюкова Елена Владимировна*** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3588-6545

***Мудров Виктор Андреевич*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400

**Information about the authors**

***Lev A. Ashrafyan*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: info@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6396-4948

***Tatyana E. Belokrinitskaya*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatrics Faculty, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Chita State Medical Academy, e-mail: tanbell24@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5447-4223

***Leonid F. Sholokhov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3588-6545

***Elena V. Kayukova*** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Oncology, Chita State Medical Academy, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3588-6545

***Viktor A. Mudrov*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400

**Вклад авторов**

Ашрафян Л.А. – анализ публикаций по теме исследования, консультативная помощь.

Белокриницкая Т.Е. – написание статьи.

Шолохов Л.Ф. – дизайн исследования, консультативная помощь.

Каюкова Е.В. – набор больных, выполнение экспериментальной работы.

Мудров В.А. – статистический анализ данных.

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
# INTERNAL DISEASES

## СРАВНЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ И С АУТОИММУННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

**Стяжкина С.Н.,**
**Чернядева Е.В.,**
**Чернышова Т.Е.,**
**Сурнина О.В.,**
**Колбина Т.В.,**
**Набиуллина З.Р.,**
**Варламова М.А.**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Набиуллина Зиля Раушановна,**
e-mail: zilya.nabiullina@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

***Актуальность.*** *Достижение высокого уровня качества жизни является одной из приоритетных задач лечения хронических заболеваний. Ориентируясь на качество жизни, возможно оптимально скорректировать план лечения пациентов, воздействуя на то звено, которое наиболее страдает при данной патологии. Гипотиреоз в основном формируется в результате перенесённых операций на щитовидной железе, либо аутоиммунного тиреоидита, и при этом является одним из наиболее распространённых эндокринных заболеваний, имеет важное социальное значение вследствие потенциально неблагоприятного влияния на большинство органов и систем, что вызывает снижение показателей качества жизни.*

***Цель исследования****: проанализировать влияние первичного гипотиреоза (послеоперационного гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита) на качество жизни пациентов.*

***Материалы и методы.*** *В ходе исследования проведено клинико-лабораторное и психологическое исследование 78 женщин с некомпенсированным первичным гипотиреозом: 40 женщин в возрасте 32–76 лет с послеоперационным гипотиреозом (основная группа) и 38 женщин в возрасте 36–60 лет с аутоиммунным тиреоидитом (группа сравнения). О качестве жизни судили по показателям опросника MOS SF-36.*

***Заключение.*** *У обследованных пациенток с первичным гипотиреозом выявлена взаимосвязь повышения уровня ТТГ со снижением всех показателей качества жизни. Прежде всего, ухудшались показатели физического функционирования, общего здоровья, ролевого и эмоционального функционирования. Выявлена зависимость показателей по шкалам MOS SF-36 с возрастом пациенток, давностью гипотиреоза, уровня ТТГ. Качество жизни у пациенток с послеоперационным гипотиреозом было в значительной степени снижено, по сравнению с пациентками, у которых выявлен гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита.*

***Ключевые слова:*** *качество жизни, декомпенсированный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, эутиреоз, послеоперационный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит*

**Для цитирования:** Стяжкина С.Н., Чернядева Е.В., Чернышова Т.Е., Сурнина О.В., Колбина Т.В., Набиуллина З.Р., Варламова М.А. Сравнение особенностей качества жизни у пациентов с первичным послеоперационным и с аутоиммунным гипотиреозом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 42-48. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.5

Статья получена: 26.11.2021
Статья принята: 22.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

# COMPARISON OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PRIMARY POSTOPERATIVE AND AUTOIMMUNE HYPOTHYREOSIS

**Styazhkina S.N.,**
**Chernyadeva E.V.,**
**Chernyshova T.E.,**
**Surnina O.V.,**
**Kolbina T.V.,**
**Nabiullina Z.R.,**
**Varlamova M.A.**

Izhevsk State Medical Academy
(Kommunarov str. 281, Izhevsk 426056,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Zilya R. Nabiullina,**
e-mail: zilya.nabiullina@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Achieving a high level of quality of life is one of the priorities in the treatment of chronic diseases. Focusing on the quality of life, it is possible to optimally adjust the treatment plan for patients, influencing the link that suffers most in this pathology. Hypothyroidism is mainly formed as a result of surgery on the thyroid gland, or autoimmune thyroiditis, and at the same time is one of the most common endocrine diseases, is of great social importance due to the potentially adverse effect on most organs and systems, resulting in a decrease in quality of life.*
***The aim.*** *To analyze the impact of primary hypothyroidism (postoperative hypothyroidism and autoimmune thyroiditis) on the quality of life of patients.*
***Materials and methods.*** *During the study, a clinical, laboratory and psychological study of 78 women with uncompensated primary hypothyroidism was carried out: 40 women aged 32–76 years with postoperative hypothyroidism (main group) and 38 women aged 36–60 years with autoimmune thyroiditis (comparison group). The quality of life was judged by the indicators of the MOS SF-36 questionnaire.*
***Conclusion.*** *In the examined patients with primary hypothyroidism, an association between an increase in TSH levels and a decrease in all indicators of the quality of life was revealed. First, indicators of physical functioning, general health, role and emotional functioning worsened. The dependence of indicators on the MOS SF-36 scales with the age of patients, the duration of hypothyroidism, and the level of TSH was revealed. The quality of life in patients with postoperative hypothyroidism was significantly reduced compared to patients who had hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis.*

***Key words:*** *quality of life, decompensated hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, euthyroidism, postoperative hypothyroidism, autoimmune thyroiditis*

Received: 26.11.2021
Accepted: 22.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Styazhkina S.N., Chernyadeva E.V., Chernyshova T.E., Surnina O.V., Kolbina T.V., Nabiullina Z.R., Varlamova M.A. Comparison of quality of life in patients with primary postoperative and autoimmune hypothyreosis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 42-48. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.5

*Я не удаляю щитовидную железу, я её краду*

***Джордж Крайль***

## ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – заболевание, характеризующееся функциональной недостаточностью щитовидной железы (ЩЖ). Особенностью является то, что поражаются все органы, системы и тканевые структуры. Больше всего страдают сердечно-сосудистая, пищеварительная, нервная, дыхательная и опорно-двигательная системы. В результате происходит ухудшение общего состояния организма, которое проявляется слабостью, сонливостью, увеличением веса, медлительностью мышления и речи, зябкостью, гипотонией, у женщин – нарушениями менструального цикла и бесплодием [1–3]. Одними из основных причин возникновения гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и послеоперационный гипотиреоз. В свою очередь АИТ страдают 2 % женщин планеты, а основой патогенеза служит формирование антител к антигенам ЩЖ и лимфоцитарная инфильтрация данного органа с цитотоксическим компонентом. АИТ в итоге приводит к тяжёлой функциональной недостаточности ЩЖ и необходимости пожизненного приёма L-тироксина [4]. Одновременно с этим выделяют и послеоперационный гипотиреоз, который формируется в результате оперативных вмешательств на ЩЖ по поводу рака щитовидной железы, узлов и кист органа. При этом отмечается, что чем выше объём операции (тиреоидэктомия, предельно-субтотальная резекция), тем с более высокой вероятностью произойдёт развитие послеоперационного гипотиреоза. Данная патология также требует пожизненной заместительной гормональной терапии [5]. Психические нарушения являются постоянным спутником сниженной функции щитовидной железы и занимают значительное место в клинической картине гипотиреоза [4, 6].

В настоящее время для оценки эффективности проводимой терапии при гипотиреозе, у пациентов исследуют уровень качества жизни, который отражает субъективное восприятие своего состояния больным. Качество жизни у данной группы пациентов часто бывает снижено в связи с частым развитием психических расстройств, астенизации и полиорганной дисфункции при гипотиреозе любой этиологии [7–10]. На важность исследования качества жизни также указывает его особая значимость для хирургической эндокринологии ЩЖ в анализе успешности проведённой операции [7–9].

Послеоперационный гипотиреоз развивается уже на 10-е сутки после вмешательства, что указывает на резкое снижение функции ЩЖ в сравнении с гипотиреозом при АИТ, формирующимся относительно продолжительный период. Исходя из этой особенности клинических проявлений, а также общего неблагоприятного психоэмоционального фона у пациентов, которым проведена операция по поводу новообразований, встаёт вопрос о разности показателей качества жизни при этих двух формах первичного гипотиреоза.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать влияние первичного гипотиреоза (послеоперационного гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита) на качество жизни пациентов.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки влияния гипотиреоза на показатели качества жизни пациентов методом случайной выборки обследовано 78 женщин с некомпенсированным первичным гипотиреозом: 40 женщин в возрасте 32–76 лет с послеоперационным гипотиреозом (основная группа) и 38 женщин в возрасте 36–60 лет с аутоиммунным тиреоидитом (группа сравнения). Радикальные операции были выполнены 29 пациенткам, в том числе тиреоидэктомия – 20 чел., субтотальная резекция – 9 чел. Органосохраняющие операции (гемитиреоидэктомия) выполнены 11 пациенткам. Обследование пациенток проводилось с их добровольного информированного согласия в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993), а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Для установки диагноза и дифференцирования АИТ и послеоперационного гипотиреоза всем пациенткам проведено комплексное клинико-функциональное исследование с проведением ультразвукового исследования щитовидной железы на аппарате «SIGMA iris 210» (Седекс, Франция) с датчиком 7,5 МГЦ с определением её структуры и объёма. Определено содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов: свободного тироксина (сТ4) и трийодтиронина (сТ3), наличия антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе иммуноферментным методом, используя реактивы «Hoffman la Rosh». Для оценки качества жизни использована русская версия опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36).

Критерии включения в исследование: наличие оперированного новообразования ЩЖ либо наличие антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе; лабораторно ранее подтверждённый гипотиреоз; наличие добровольного согласия на участие в эксперименте.

Критерии исключения: злокачественные новообразования в послеоперационный период либо их рецидив; отказ от участия в исследовании.

На этапе формирования групп наблюдения у всех пациенток диагностирован манифестный гипотиреоз с отсутствием целевых показателей тиреоидного профиля: уровень ТТГ колебался от 4,5 до 9,6 мкМЕ/мл, сТ4 – 2,5–13,8 пмоль/л. У 7 женщин с повышенными показателями ТТГ, уровень сТ4 зарегистрирован в пределах возрастной нормы (все женщины с аутоиммунным тиреоидитом), диагностирован субклинический гипотиреоз. Пациентки с послеоперационным гипотиреозом были в дальнейшем взяты для мониторинга и обследовались 2 раза в год на протяжении 3 лет.

Статистическую обработку информации производили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Статистическую значимость различий определяли по критериям Стьюдента, Вилкоксона, Манна – Уитни (*U*), Вальда – Вольфовица(*r*). Статистически значимыми считались различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы причины формирования послеоперационного гипотиреоза. Во всех случаях при выписке из стационара оперировавшим хирургом было указано на необходимость обращения к эндокринологу для диспансерного наблюдения и назначения заместительной терапии, что по разным причинам было пациентками проигнорировано. Аналогичная ситуация отмечена у женщин с АИТ, которые были включены в исследование. Основной причиной выявленных проблем явилось снижение на амбулаторно-поликлиническом уровне количества врачей-эндокринологов в Республике, для ряда пациенток регулярные платные консультации в частных клиниках были проблематичны.

Недостаточная компенсация гипотиреоза характеризовалась снижением всех показателей, влияющих на качество жизни. Наиболее значимыми были проблемы ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования (20,8 ± 5,1 и 26,6 ± 7,4 балла). Снижение ролевого физического функционирования отражалось в ограничении жизнедеятельности, прежде всего в выполнении повседневной работы, и это касалось не только уборки дома/квартиры, работы в саду и на огороде, но и ухода за собой [1]. Каждая вторая женщина отметила признаки депрессии, апатии [6]. Снижение ролевого эмоционального функционирования проявлялось на работе, когда женщины отмечали, что на её выполнение затрачивалось всё больше и больше времени, а результат становился всё менее удовлетворительным, что подтверждает данные Т.Б. Моргуновой и соавт. [1, 2].

Снижение жизнеспособности (29,3 ± 9,6 балла) у обследуемых женщин проявлялось бессилием, снижением жизненной активности и интереса посещать культурные и торжественные мероприятия, проводимые в коллективе и кругу семьи. Многие респондентки жаловались на упадок сил в конце рабочего дня. Женщины-педагоги общеобразовательных школ и ВУЗов в послеобеденное время приходили домой и отказывались от выполнения домашних работ, ложились отдыхать и только в вечернее время могли частично восстановиться (табл. 1).

Ухудшение качества жизни было более взаимосвязано со степенью снижения сТ4, чем с повышением ТТГ: депрессия ($r = 0,34$; $p < 0,05$), бессонница ($r = 0,29$; $p < 0,05$), снижение функциональной активности ($r = 0,45$; $p < 0,01$), неудовлетворённость состоянием своего здоровья ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Уровень ТТГ статистически значимо коррелировал с неудовлетворённостью состоянием своего здоровья ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

Возраст больных был связан со снижением физического функционирования ($r = -0,33$; $p < 0,03$), общим состоянием здоровья ($r = -0,31$; $p = 0,05$), жизненной активностью ($r = -0,37$; $p = 0,001$). По показателям физического и ролевого функционирования ведущая роль принадлежала качеству компенсации гипотиреоза ($r = -0,51$; $p < 0,0001$) и длительности поддержания эутиреоза ($r = -0,33$; $p = 0,003$). Социальное и ролевое функционирование были более связаны с эмоциональным состоянием пациенток ($r = -0,33$; $p = 0,004$), чем с давностью гипотиреоза ($r = -0,24$; $p = 0,04$). Представляет интерес зарегистрированная сильная отрицательная взаимосвязь между длительностью диагностированного гипотиреоза с отсутствием достижения целевых показателей ТТГ и сТ; и интенсивностью бо-

**ТАБЛИЦА 1**

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ**

**TABLE 1**

**CORRELATIONS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS**

| Показатели качества жизни | Корреляционные взаимосвязи | |
|---|---|---|
| | Возраст | Длительность гипотиреоза по показателям ТТГ |
| PF | $r = -0,033$; $p < 0,03$* | $r = -0,51$; $p < 0,0001$* |
| RP | $r = -0,20$; $p < 0,08$ | $r = -0,44$; $p < 0,0001$* |
| BR | $r = -0,15$; $p < 0,2$ | $r = -0,42$; $p < 0,0001$* |
| GH | $r = -0,31$; $p < 0,05$* | $r = -0,27$; $p < 0,05$* |
| VT | $r = -0,37$; $p < 0,001$* | $r = -0,37$; $p < 0,01$* |
| SF | $r = -0,15$; $p < 0,2$ | $r = -0,33$; $p < 0,01$* |
| RE | $r = -0,20$; $p < 0,06$ | $r = -0,20$; $p < 0,07$ |
| MH | $r = -0,15$; $p < 0,21$ | $r = -0,27$; $p < 0,05$* |

**Примечание.** * – $p < 0,05$; PF – физическое функционирование (physical functioning); RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role physical functioning); BP – интенсивность боли (bodily pain); GH – общее состояние здоровья (general health); VT – жизненная активность (vitality); SF – социальное функционирование (social functioning); RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role emotional); MH – психическое здоровье (mental health).

левого синдрома ($r = -0,42$; $p < 0,001$), что представлено в таблице 1. В эндокринологии повышение порога болевой чувствительности, как правило, соотносится с сахарным диабетом.

Проведена сравнительная оценка качества жизни пациентов с первичным гипотиреозом в зависимости от его генеза: послеоперационный гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит (табл. 2).

При соотнесении полученных данных, представленных в таблице 2, с многоцентровым исследованием качества жизни, проведённым В.Н. Амирджановой и соавт. [11] в основной группе наблюдаются существенные отклонения всех шкал качества жизни. Наибольшее снижение наблюдается по шкалам: PF (физическое функционирование), показывающее сильное снижение толерантности к повседневным физическим нагрузкам, RE (ролевое эмоциональное функционирование), что указывает на значительные препятствия со стороны эмоционального фона на выполнение повседневных задач, SF (социальное функционирование), которое выявляет ограниченность социальной активности. В свою очередь пациентки группы сравнения имели незначительное снижение по шкалам качества жизни, однако показатель MH (психологическое здоровье) был ниже, чем у основной группы и значительно отставал от усреднённых показателей вышеописанного многоцентрового исследования, что можно связать с отсутствием после операции угрозы рака щитовидной железы у пациенток основной группы и самим фактом наличия хронического аутоиммунного процесса у пациенток группы сравнения.

Приводим клинический пример пациентки с диагнозом «послеоперационный гипотиреоз».

**Клинический пример**

*Пациентка А.,* 65 лет, педагог, пенсионерка. Направлена на консультацию к эндокринологу в одну из клиник города Ижевска с диагнозом: послеоперационный гипотиреоз, после перенесённой операции тотальной тиреоидэктомии.

Из анамнеза заболевания: жалобы на общую слабость, постоянные головные боли, зябкость, быструю утомляемость, забывчивость, раздражительность, плаксивость, повышение массы тела. Беспокоит плохая память, постоянная слабость на работе, затруднения при ходьбе – передвигается с помощью вспомогательных средств, хотя до операции затруднения при ходьбе особенно не испытывала. Оперирована 18 месяцев назад в связи с многоузловым зобом. Операцию перенесла хорошо. Выписана из стационара через 10 дней. В последние месяцы появилась бессонница, нарушение ритма сердца, одышка и головокружение, при ходьбе с трудом поднималась по лестнице, беспокоили боли в области сердца и за грудиной. Периодически отмечала обморочные состояния.

Из анамнеза жизни: в течение года ушла с работы в связи с проблемами в коллективе, со школьниками и их родителями, трудностью выполнения профессиональных задач. В этот период времени её беспокоили депрессивные состояния, нагромождение постоянного эмоционального напряжения, обиды на окружающих, в том числе родственников.

При осмотре: рост 164 см, масса тела 70 кг, температура тела 35,0–35,8 °С. Бледность кожных покровов, выраженная отёчность лица, верхних и нижних конечностей, потливость. На шее послеоперационный рубец.

Тиреоидный профиль: ТТГ – 8,6 мкМЕ/мл; Т3 – 0,6 нмоль/л; Т4 – 34 нмоль/л. На УЗИ брюшной полости в печени выявлены признаки жирового гепатоза и хронического панкреатита. При обследовании матки и молочных желёз на УЗИ были обнаружены 2 миоматозных узла 4 × 5 см, в молочных железах обнаружены очаговые образования размерами от 2 до 4 см доброкачественного генеза, подтверждённые методом пульсомоторографии по З.М. Сигал. На ЭКГ выявлены колебания частоты сердечных сокращений от 80 до 100 ударов в минуту, изменения артериального давления, колеблющиеся от 160/90 до 180/100 мм рт. ст., также при ЭКГ выявлена

**ТАБЛИЦА 2**

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И АИТ**

**TABLE 2**

**ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM: POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM AND AIT**

| Показатели качества жизни | Группы пациентов | |
|---|---|---|
| | Послеоперационных гипотиреоз ($n = 40$) | АИТ ($n = 35$) |
| PF | 33,4 ± 5,6 | 64,6 ± 7,6** |
| RP | 20,9 ± 6,6 | 41,2 ± 8,5** |
| GH | 28,9 ± 3,7 | 38,9 ± 4,2* |
| VT | 31,8 ± 7,9 | 38,9 ± 3,7 |
| SF | 22,6 ± 5,3 | 28,9 ± 10,8 |
| RE | 21,4 ± 5,0 | 49,8 ± 6,8** |
| MH | 42,5 ± 5,7 | 28,9 ± 4,7 |

**Примечание.** * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

признаки аритмии, желудочковые единичные экстрасистолы, признаки ишемической болезни сердца. Сатурация кислорода при проведении пульсоксиметрии составила от 95 до 97 %. Пациентке рекомендована консультация кардиолога, онколога и терапевта для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Лечение: L-тироксин 900 мкг утром натощак постоянно. Расчёт дозы препарата: 70 × 1,6 = 112 мкг. Однако в связи с синдромом тахикардии, наличием ишемических изменений на ЭКГ, экстрасистол, повышенным диастолическим давлением рекомендован контроль дозы препарата в зависимости об общего состояния, показателей АД и ЧСС. Назначен бисопролол 5–10 мг постоянно. мексидол 125 мг № 30, феназепам 0,5 мг 10 дней на ночь.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе изучения качества жизни пациентов со сниженной функцией щитовидной железы различной стадии компенсации было зарегистрировано, что качество жизни пациентов зависит от длительности заболевания, возраста пациента, а также от тиреоидного статуса. Наиболее тяжёлое ухудшение состояния наблюдалось у пациентов старшей возрастной группы с большой длительностью заболевания, не получавших заместительную терапию. Качество жизни пациентов с гипотиреозом снижено независимо от этиологии, однако при послеоперационном гипотиреозе ухудшение качества жизни происходит значительно сильнее. Таким образом, заместительная гормональная терапия является неотъемлемой частью терапии пациентов с гипотиреозом, особенно в послеоперационном периоде при тотальных операциях на ЩЖ.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью компенсации гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010. 6(1): 54-62. doi: 10.14341/ket20106154-62

2. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш., Лиходей Н.В., Фадеев В.В. Качество жизни пациентов с гипотиреозом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010; 6(2): 62-67. doi: 10.14341/ket20106262-67

3. Стяжкина С.Н., Порываева Е.Л., Гребнева М.А., Крылова Л.Р., Панкратова И.А. Психоэмоциональное состояние пациентов с заболеваниями щитовидной железы в ближайшем и отдалённом периодах. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2(1): 128-130.

4. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(10): 102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649

5. Олифирова О.С., Трынов Н.Н. Послеоперационный гипотиреоз. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2015; 174(1): 20-22. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-20-22

6. Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Ковалев Ю.В., Мартихина Н.А, Сафиуллина А.И. Психоэмоциональное состояние пациентов с гипотиреозом. *Медицинская психология в России*. 2019; 6(59). URL: http://mprj.ru/archiv_global/2019_6_59/nomer10.php [дата доступа: 02.11.2021].

7. Заривчацкий М.Ф., Волков Ю.В., Денисов С.А., Теплых Н.С., Блинов С.А., Амарантов Д.Г. и др. Изучение качества жизни у пациентов с узловыми и многоузловыми формами эутиреоидного зоба. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37(2): 101-108. doi: 10.17816/pmj372101-108

8. Чернядева Е.В., Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Иванова М.К., Жуйкова А.А. Возможности коррекции качества жизни у больных с хроническим панкреатитом при послеоперационном гипотиреозе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 11: 21-27. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-21-27

9. Масадыков А.С. Особенности качества жизни у больных с послеоперационным гипотиреозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 4: 51-54.

10. Шаповалова А.Б., Бабушкина И.В. Особенности психических нарушений у больных аутоиммунным тиреоидитом. *Медицина: теория и практика*. 2020; 5(2): 10-15.

11. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ». *Научно-практическая ревматология*. 2008; 46(1): 36-48.

## REFERENCES

1. Morgunova TB, Manuilova YuA, Fadeev VV. Clinical and laboratory parameters and quality of life in patients with hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2010; 6(1): 54-62. (In Russ.). doi: 10.14341/ket20106154-62

2. Morgunova TB, Manuilova YuA, Madyarova MSh, Lichodei NV, Fadeyev VV. Quality of life in patients with hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2010; 6(2): 62-67. (In Russ.). doi: 10.14341/ket20106262-67

3. Styazhkina SN, Poryvaeva EL, Grebneva MA, Krylova LR, Pankratova IA. Psychoemotional state of patients with thyroid diseases in the near and long term. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 2(1): 128-130. (In Russ.).

4. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(10): 102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649

5. Olifirova OS, Trynov NN. Postoperative hypothyroidism. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015; 174(1): 20-22. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-20-22

6. Styazhkina SN, Chernyshova TE, Kovalev YuV, Martikhina NA, Safiullina AI. Psychoemotional state of patients with hypothyroidism. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2019; 6(59).

URL: http://mprj.ru/archiv_global/2019_6_59/nomer10.php [date of access: 02.11.2021]. (In Russ.).

7. Zarivchatsky MF, Volkov YV, Denisov SA, Teplykh NS, Blinov SA, Amarantov DG, et al. Quality of life study in patients with nodular and multinodular forms of euthyroid goiter. *Perm Medical Journal.* 2020; 37(2): 101-108. (In Russ.). doi: 10.17816/pmj372101-108

8. Chernyadeva EV, Styazhkina SN, Chernyshova TE, Ivanova MK, Zhuikova AA. Possibilities of life quality correction of patients with chronic pancreatitis in postoperative hypothyroidis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 11: 21-27. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-21-27

9. Masadykov AS. Life quality in patients with postoperative hypothyreosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2010. 4: 51-54. (In Russ.).

10. Shapovalova AB, Babushkina IV. Peculiarities of mental disorders in patients with autoimmune thyroiditis. *Medicine: theory and practice.* 2020; 5(2): 10-15. (In Russ.).

11. Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. Population indicators of the quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of the multicenter study of the quality of life "MIRAGE". *Rheumatology Science and Practice*. 2008. 46(1): 36-48. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Стяжкина Светлана Николаевна*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sstazkina064@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0556-0539

***Чернядева Елена Вадимовна*** – врач-эндокринолог, аспирант, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: dr.cora@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4269-7304

***Чернышова Татьяна Евгеньевна*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней факультета последипломной подготовки, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: tatyanachernyshova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6273-9439

***Сурнина Ольга Владимировна*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: uzd-ur@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9538-1808

***Колбина Татьяна Владимировна*** – студентка, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: tkolbina.2000@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4289-161X

***Набиуллина Зиля Раушановна*** – студентка, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: zilya.nabiullina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4704-7573

***Варламова Мария Алексеевна*** – студентка, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: varlamova.masha75@mail.ru https://orcid.org/0000-0003-4870-3904

**Information about the authors**

***Svetlana N. Styazhkina*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: sstazkina064@gmail.com, https://orcid.org/0000–0002–0556–0539

***Elena V. Chernyaeva*** – Endocrinologist, Postgraduate, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: dr.cora@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4269-7304

***Tatyana E. Chernyshova*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General Practice and Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Training, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: tatyanachernyshova@mail.ru, https://orcid.org/0000–0002–6273–9439

***Olga V. Surnina*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: uzd-ur@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9538-1808

***Tatyana V. Kolbina*** – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: tkolbina.2000@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4289-161X

***Zilya R. Nabiullina*** – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: zilya.nabiullina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4704-7573

***Maria A. Varlamova*** – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: varlamova.masha75@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4870-3904

# ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА
# GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

## СОВРЕМЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЯ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Мироманов А.М.,**
**Гусев К.А.,**
**Старосельников А.Н.,**
**Миронова О.Б.,**
**Мироманова Н.А.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Мироманов Александр Михайлович,**
e-mail: miromanov_a@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

***Цель данной статьи*** *– провести анализ генетических и иммунологических механизмов развития нарушений консолидации переломов на современном научном этапе.*

***Материалы и методы.*** *Поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах данных научной литературы PubMed и eLIBRARY. Глубина поиска – 10 лет.*

***Результаты.*** *В обзоре проведён анализ данных литературы о современном состоянии вопросов изучения молекулярно-генетических механизмов репаративной регенерации костной ткани, в том числе и в развитии нарушений консолидации переломов. Рассмотрены механизмы наиболее важных звеньев патогенеза, которые чаще всего приводят к различным нарушениям процессов репарации костной ткани на сегодняшний день.*

***Заключение.*** *Процесс репарации костной ткани многогранен, и в его осуществлении принимает участие множество факторов, однако хотелось бы отметить, что ведущую роль в течении репаративной регенерации играет персонифицированный генетически запрограммированный ответ на данное патологическое состояние. Тем не менее, несмотря на неоспоримый прогресс современной медицины в изучении процессов восстановления кости после перелома, до настоящего момента остаётся множество «белых» пятен в данном вопросе, что диктует необходимость его дальнейшего всестороннего изучения с целью эффективного лечения пациентов с нарушением консолидации.*

***Ключевые слова:*** *костная ткань, перелом, репаративная регенерация, генетика, иммунитет, ремоделирование, остеогенез*

Статья поступила: 06.12.2021
Статья принята: 28.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Мироманов А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н., Миронова О.Б., Мироманова Н.А. Современные генетические и иммунологические аспекты патогенеза нарушения консолидации переломов (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 49-64. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.6

# MODERN GENETIC AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF IMPAIRED CONSOLIDATION OF FRACTURES (LITERATURE REVIEW)

**Miromanov A.M.,**
**Gusev K.A.,**
**Staroselnikov A.N.,**
**Mironova O.B.,**
**Miromanova N.A.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Alexander M. Miromanov,**
e-mail: miromanov_a@mail.ru

## ABSTRACT

***The aim*** *of this article is to analyze the genetic and immunological mechanisms of the development of fracture consolidation disorders at the present scientific stage.*
***Materials and methods.*** *The search for literary sources was carried out in the open electronic databases of scientific literature PubMed and eLIBRARY. Search depth – 10 years.*
***Results.*** *The review analyzes the literature data on the current state of the study of the molecular genetic mechanisms of reparative regeneration including the development of fracture consolidation disorders. The mechanisms of the most important links of pathogenesis which most often lead to various violations of the processes of bone tissue repair are considered.*
***Conclusion.*** *The process of bone tissue repair is multifaceted, and many factors are involved in its implementation, however, we would like to note that the leading role in the course of reparative regeneration is played by a personalized genetically programmed response to this pathological condition. Nevertheless, despite the undeniable progress of modern medicine in studying the processes of bone recovery after a fracture, there are still many "white" spots in this issue, which dictates the need for further comprehensive study in order to effectively treat patients with impaired consolidation.*

***Key words:*** *bone tissue, fracture, reparative regeneration, genetics, immunity, remodeling, osteogenesis*

Received: 06.12.2021
Accepted: 28.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Miromanov A.M., Gusev K.A., Staroselnikov A.N., Mironova O.B., Miromanova N.A. Modern genetic and immunological aspects of the pathogenesis of impaired consolidation of fractures (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 49-64. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.6

Нарушение процессов регенерации костной ткани при переломах остаётся одной из актуальных проблем современной травматологии и ортопедии [1].

Пусковым механизмом для процесса репаративной регенерации является нарушение целостности костной ткани, а её продолжительность определяется множеством условий, в том числе особенностями кровоснабжения, иннервации, состоянием клеточного дифферона и др. [2].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ КОНСОЛИДАЦИИ

С клинической точки зрения остаётся непонятным, почему некоторые пациенты без системных или местных факторов риска имеют предрасположенность к развитию нарушения консолидации, однако на сегодняшний день есть множество доказательств того, что определённые генетические варианты и аномальная экспрессия генов являются неотъемлемыми причинами многих заболеваний, в том числе и нарушения консолидации переломов. Так, к настоящему времени установлены некоторые патогенетические механизмы развития нарушений консолидации, которые всецело зависят от иммуногенетики человека (рис. 1) [3, 4].

Показано, что носительство того или иного генотипа влияет на синтез кодируемого белка, который в свою очередь регулирует репаративные процессы тканей. Так, показано, что носительство мутантной гомозиготы SNP гена $TGF\beta_1$ (Arg25Pro) и/или мутантной гомозиготы SNP гена *EGFR* (A2073T) способствует более низкой экспрессии синтезируемых факторов роста и приводит к замедленной консолидации переломов [5, 6]. Группа генов «Нох-гены» регулирует мезенхимные стволовые клетки костного мозга (МСККС) [7]. Выявленными факторами риска нарушения процессов консолидации на сегодняшний день являются: носительство мутантной гомозиготы SNP гена *NOGGIN* (G/G rs1372857), гена *SMAD6* (T/T rs2053423) – ассоциировано с развитием атрофического ложного сустава; гаплотип А тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (rs1800814, rs62433334, rs13309625; CCG) – ассоциирован с несращением диафиза бедренной и большеберцовой костей; аллели Т и С/Т кодона 10 гена трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и мутантного гена *TLR4 W/1* – идентифицированы как возможные факторы риска нарушения распознавания и уничтожения бактерий, что повышало предрасположенность пациента с переломом кости к развитию септического варианта нарушения консолидации; генотип С/Т или Т/Т гена *IL1*β (rs2853550); генотип Т/G гена *CYR61* (rs3753793), играющего роль в качестве сигнальной молекулы во многих путях, – может способствовать развитию несращения; генотип С/Т или Т/Т гена *NOS2* (rs2297514) и генотип А/G или G/G гена *NOS2* (rs2248814); генотип Т/G гена *CYR61* (rs3753793); гаплотип А гена *BMP4* (rs2761884, rs17563, rs2071047, rs762642; GTAA); С-аллель гена *FGFR1* (rs13317) [3].

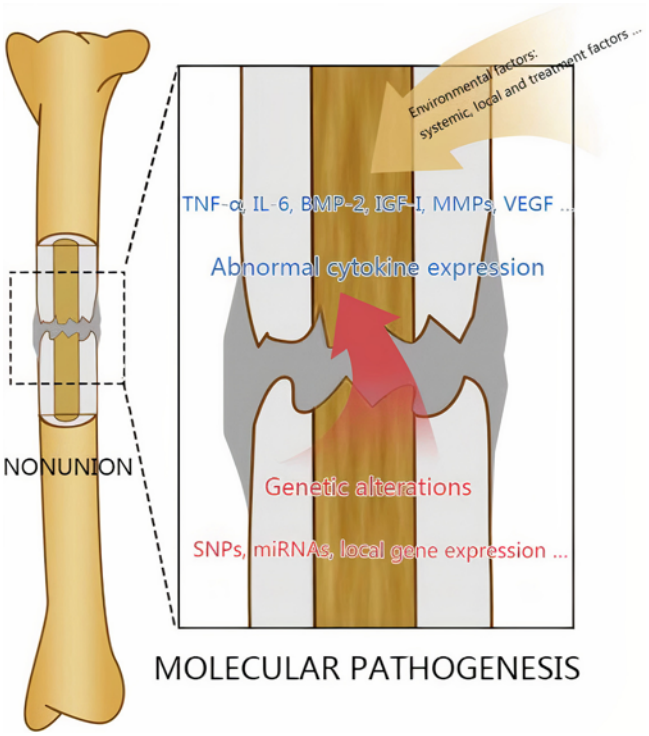



***РИС. 1.***

*Патогенез нарушения консолидации на молекулярном уровне. Факторы риска окружающей среды и генетические факторы приводят к аномальной экспрессии цитокинов, что является ключевым моментом для развития нарушения консолидации: TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL-6 – интерлейкин-6; BMP-2 – костный морфогенетический белок 2; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; MMPs – матриксная металлопротеиназа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; SNPs – однонуклеотидный полиморфизм; miRNAs – микроРНК [3]*

***FIG. 1.***

*Pathogenesis of impaired consolidation at the molecular level. Environmental risk factors and genetic factors lead to abnormal expression of cytokines, which is a key moment for the development of consolidation disorder: TNF-α – tumor necrosis factor α; IL-6 – interleukin 6; BMP-2 – bone morphogenetic protein 2; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; MMPs – matrix metalloproteinase; VEGF – vascular endothelial growth factor; SNPs – single nucleotide polymorphism; miRNAs – microRNA [3]*

Есть данные анализа локальной экспрессии генов в месте перелома и исследования различных паттернов экспрессии генов у пациентов с нормальной консолидацией перелома и её нарушением. Экспрессия восьми генов из области нарушения консолидации была значительно увеличена по сравнению с образцом из молодой костной мозоли. Среди этих генов – *CDO1*, *COMP*, *FMOD* и *FN1* необходимы для формирования и стабилизации внеклеточного матрикса, *CLU* и *TCS22* индуцируют дифференцировку и пролиферацию клеток, а продукты генов *ACTA2* и *PDE4DIP*, такие как актин, участвуют в организации и поддержании цитоскелета. Избыточная экспрессия этих генов в ткани перелома может нарушать структуру и функцию клеток, связанных с заживлением костей, что в конечном итоге приводит к несращению [8].

МикроРНК (miRNA) регулируют экспрессию генов, связанную со многими биологическими процессами, такими как пролиферация, дифференцировка и развитие органов. Показано, что miRNAs играют ключевую роль и в заживлении переломов и развитии несращения, регулируя формирование, резорбцию и ремоделирование костей. В эксперименте на мышах отмечено, что пять различных miRNA (miR-31a-3p, miR-31a-5p, miR-146a-5p, miR-146b-5p и miR-223-3p) высоко экспрессируются в тканях с нарушением репарации [9].

Другими авторами установлено, что miR-125b экспрессируется на низком уровне во время остеогенной дифференцировки hBMSCs. Биоинформатические подходы с использованием алгоритмов прогнозирования мишеней miRNA показали, что рецептор костного морфогенетического белка типа Ib (BMPR1b) является потенциальной мишенью miR-125b. Ингибируя экспрессию miR-125b, hBMSCs показали лучшую способность к восстановлению костных дефектов [10]. Предполагается, что miRNAs могут вносить вклад в развитие нарушения консолидации на молекулярном уровне – идентифицировано 11 miRNAs, нарушающих заживление переломов в эксперименте на животных (мыши) [11].

Наряду с этим выделены и так называемые защитные (протективные) факторы: генотип G/G гена *MMP13* (rs3819089); генотип G/G гена *BMP6* (rs270393); генотипы G/T и G/G гена *FAM5C* (rs1342913) ассоциированы с нормальным заживлением перелома кости [12].

Однако следует отметить, что вышеперечисленные данные требуют не только дополнительных исследований с гораздо большим количеством пациентов, но и более строгие критерии исключения в отношении сопутствующей патологии.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ КОНСОЛИДАЦИИ

Гемопоэтические клетки возникают из мезодермы во время эмбрионального развития и располагаются во многих местах в организме человека. Наряду с селезёнкой костный мозг также служит главным источником кроветворных клеток в зрелом возрасте: именно из него дифференцируются все клетки кроветворной линии. Большинство этих клеток остаются в спокойном мультипотентном состоянии и активируются при стимулировании. Повреждение кости приводит к повреждению местной сосудистой сети и служит пусковым механизмом для привлечения и активации этих клеток. Состояние красного костного мозга в целом и недостаточное количество полипотентных клеток-предшественников остеогенеза определяют уровень репаративной потенции кости [13].

В последних научных работах прослеживается ряд подтверждений тому, что между гемопоэтическими и остеогенными клетками нет гистогенетической связи. Однако, по мнению И.А. Скрипниковой и соавт. (2019), триггером для образования кроветворных клеток является единая стволовая клетка (гемопоэтическая, стромальная). Первоначально происходит формирование стромальной фракции, а в последующем – гемопоэтической [14]. Напротив, другие исследователи говорят о многокомпонентных регуляторных взаимосвязях между данными фракциями [15].

Так, макрофаги играют незаменимую роль в процессах регенерации организма человека, координируют все процессы посттканевой репарации, способствуют регенерации повреждённого участка путём переключения фенотипов на секретирование факторов роста и регулирования сигнальных путей. Они имеют скользящую шкалу функциональных признаков, зависящих от их «поляризации», которая индуцируется внеклеточными сигналами и считается обратимой *in vivo*. Подвергаясь программированию при воздействии воспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α), одни становятся так называемыми «классически» активированными M1-макрофагами. Они дополнительно секретируют IL-1, IL-6, TNF-α, MCP-1 и MIP-1 для поддержания процесса привлечения моноцитов; выполняют фагоцитоз для удаления некротических клеток, а также фибринового тромба [16]. Другие становятся функциональными после воздействия IL-4 – это «альтернативно» активированные M2-макрофаги. Они инициируют противовоспалительный ответ на более поздних стадиях фазы воспаления, поскольку секретируют цитокины и факторы роста для восстановления тканей (IL-10, TGF-β, BMP-2 и VEGF), привлекают мезенхимальные прогениторные клетки, индуцируют остеохондральную дифференцировку и ускоряют ангиогенез [17]. Популяция M2 достаточно большая и имеет подклассы: M2a (противовоспалительное действие), M2b (иммунорегулирующее действие) и M2c (ремоделирование). В ранние фазы заживления, в фазу воспаления заметно преобладание фенотипа M1, а при ослаблении воспалительной фазы фенотип макрофагов изменяется в сторону M2-фенотипа, обуславливая переход во вторую стадию репаративной регенерации [18]. Таким образом, баланс макрофагов и правильная поляризация, создающая переход от острого воспаления в запуск репарации, крайне важна, однако, находясь в неблагоприятных условиях чрезмерного воспалительного ответа или в условиях выраженной гипоксии, макрофаги оказывают отрицательный эффект на регенерацию тканей [4].

Ключевым атрибутом макрофагов является их способность поляризоваться в соответствии с различными фенотипами, которые выражают уникальные биомаркеры и отдельные молекулы (рис. 2) [19].

В физиологических условиях (рис. 2, левая панель) резидентные тканевые макрофаги происходят из циркулирующих моноцитов Ly6Clow/-, которые однажды подвергаются специфической адаптации в своей резидентной ткани (пан-макрофагальный маркер F4/80). В ответ на воспаление эти резидентные тканевые макрофаги могут активироваться. В условиях перелома кости можно идентифицировать популяцию клеток F4/80+Mac-2dim, которые отличаются от их воспалительных родственников F4/80+Mac-2+. В условиях воспаления, вызванного травмой (рис. 2, правая панель), воспалительные макрофаги рекрутируются из циркулирующих моноцитов Ly6Chi. Эти воспалительные мо-

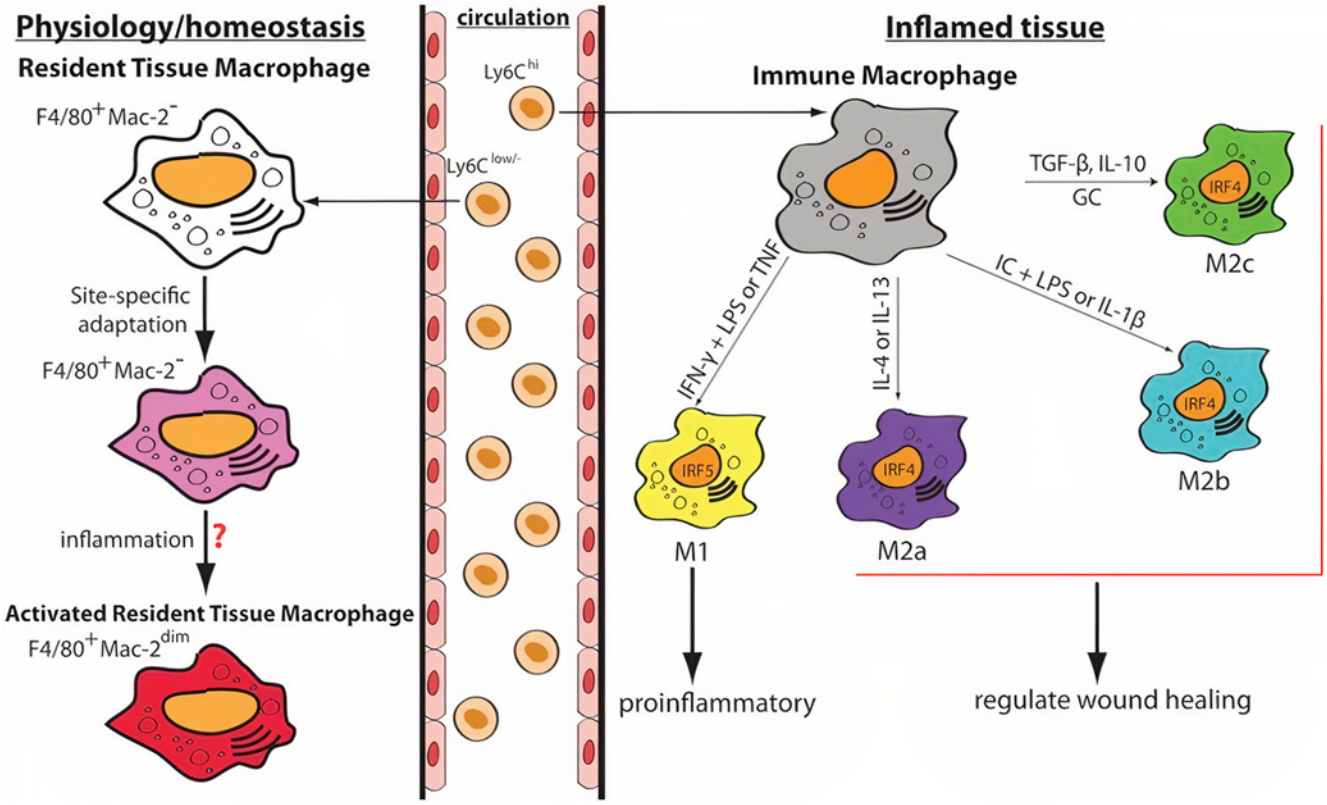



***РИС. 2.***
*Схема поляризации макрофагов (пояснения в тексте) [19]*

***FIG. 2.***
*Scheme of the polarization of macrophages [19]*

ноциты приобретают либо классически (M1), либо альтернативно (M2) активированный фенотип в зависимости от встречающихся стимулов. Фенотип M1 обычно индуцируется интерфероном-γ (IFN-γ), микробными стимулами, такими как липополисахариды (LPS), и/или цитокинами, включая TNF. Фенотип M2 подразделяется на M2a, M2b и M2c – подмножества со свойственными им функциями и характеристиками. Так, экспрессирующим фактором для M2a-макрофага являются IL-4 и IL-13. Стимул M2b – иммунные комплексы с IL-1β или LPS, а для M2c – TGF-β, IL-10 или глюкокортикоиды. Макрофаги M1 экспрессируют фактор IRF-5 (фактор регуляции интерферона ядерного фактора транскрипции), а клетки M2 экспрессируют IRF-4. Клетки M1 вызывают цитотоксические, провоспалительные реакции стимуляции иммунного ответа Th1. Напротив, клетки M2 связаны с противовоспалительными процессами, иммунными ответами Th2-типа и/или способствуют регенерации ран и ангиогенезу [19].

Поляризация макрофагов может осуществляется и на более раннем этапе регулирования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) (рис. 3) [20].

Добавление различных комбинаций воспалительных цитокинов к культуре клеток (прекондиционирование) резко влияет на секреторный профиль и остеогенную способность МСК. Предкондиционированные IL-17A МСК увеличивают выработку IL-6 и регуляторных Т-клеток и ингибируют секрецию цитокинов Th1 (TNF-α, IFN-γ, IL-2 и IL-10) [20, 21]. Показано, что при формировании модели дефекта свода черепа на мышах, прямое применение IL-17A ингибирует клетки-предшественники остеобластов и регенерацию кости [22]. Прекондиционированные IFN-γ МСК активируют индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) и секрецию иммуномодулирующих молекул, таких как PGE2, фактор роста гепатоцитов (HGF), TGFβ и CCL2 [23]. Прекондиционированные IFN-γ МСК также подавляют пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-клеток и NK-клеток и поляризуют макрофаги до фенотипа M2 [20, 24, 25].

МСК, прекондиционированные TNF-α, способствуют секреции иммунорегуляторных медиаторов (PGE2, IDO и HGF), подавляют пролиферацию Т-клеток. Прекондиционированные TNFα МСК из жировой ткани человека (AT-MSC) и их экзосомы способствуют пролиферации и остеогенной дифференцировке первичных остеобластических клеток человека [20, 26].

Прекондиционированные гипоксией МСК способствуют секреции PGE2, IDO, VEGF и bFGF, подавляют пролиферацию Т-клеток и поляризуют макрофаги до фенотипа M2 [20]. Степень гипоксии, в которой так или иначе находятся МСК в стадии воспаления, играет большую роль в нарушении регенерации и напрямую может влиять на процесс дальнейшей дифференцировки. Описано, что МСК, культивируемые в условиях тяжёлой гипоксии (< 2 % $O_2$) при длительном воздействии, увеличивают скорость их пролиферации и ингибируют остеогенную дифференцировку, тогда как МСК, культивируемые в условиях умеренной гипоксии (2–5 % $O_2$) при кратковременном или циклическом воздействии, ускоряли остеогенную дифференцировку и подавляли функцию остеокластов *in vitro* [27].

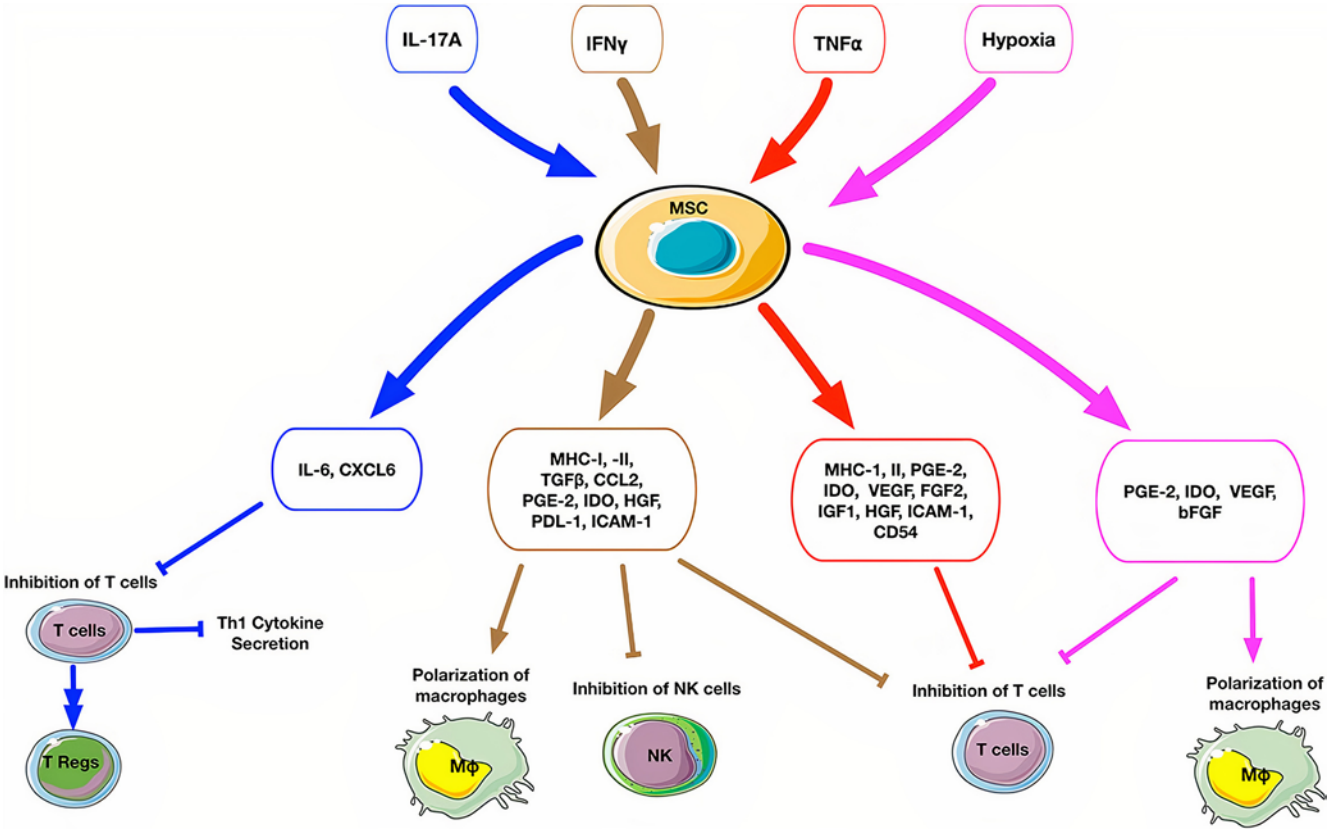



***РИС. 3.***

*Схематичное изображение клеточных и молекулярных эффектов после прекондиционирования МСК (пояснения в тексте). Стимулирующие факторы и их соответственно запускаемые выходы связаны соответствующими цветными стрелками и прямоугольниками [20]*

***FIG. 3.***

*Schematic representation of cellular and molecular effects after MSC preconditioning (see text for explanations). Incentives and their respectively triggered outputs are linked by their respective colored arrows and boxes [20]*

Недавние исследования выяснили пути передачи сигналов иммунных клеток, которые регулируют активацию остеокластов. T. Ono и соавт. (2020) показали, что лиганд-рецепторная система (RANK/RANKL/OPG) – важнейшее звено, регулирующее костный метаболизм [28].

Одним из основных составляющих этого звена является RANKL и его антагонист – остеопротегерин (OPG) [28, 29]. Путь перекрёстной регуляции между клетками костной и иммунной систем в некоторых случаях является источником патогенных состояний, связанных с потерей костной ткани. Объединяющей характеристикой многих клеточных взаимодействий является взаимодействие между источниками RANKL- и RANK-экспрессирующими клетками (рис. 4) [30]. Также существуют факторы, секретируемые или обеспечиваемые посредством клеточного контакта, которые способствуют экспрессии RANKL и/или RANK. «Чистый» эффект остеоиммунных взаимодействий в значительной степени определяется увеличением (или регулированием) потери костной массы из-за усиленной дифференцировки RANKL-опосредованных остеокластов (OC) от преостеокластов (pre-OC). В дополнение к обычным источникам RANKL, доступным для pre-OC из костно-ассоциированных клеток, включая костные стромальные клетки, остеобласты (OB) и остеоциты, воспаление обеспечивает дополнительные источники. B-клетки, активируемые лигандами TLR, такими как LPS, помогают индуцировать экспрессию RANKL. T-клетки, которые активируются дендритными клетками (DC) посредством взаимодействий MHC/Antigen (Ag) – TCR, также могут экспрессировать RANKL, который может действовать как на pre-OC, так и на DC, чтобы способствовать их выживанию и продлению T – DC взаимодействия. Взаимодействия DC с хелперными T-клетками влияют на их дифференцировку на подклассы, такие как Th1, Th2 и Th17. Выработка IFN-γ и IL-4 клетками Th1 и Th2 соответственно оказывает модулирующее действие на RANK-опосредованный остеокластогенез. Однако IL-17, продуцируемый клетками Th17, может индуцировать RANKL, особенно фибробластами при условии воспаления. Макрофаги могут также усиливать экспрессию RANKL фибробластами за счёт секреции воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF-α. В то же время смягчение потенциально отрицательных эффектов остеоиммунных взаимодействий может быть обеспечено секрецией OPG, который ослабляет эффективность RANKL (рис. 4) [28, 30].

Во время заживления переломов моноциты подходят к месту повреждения и дифференцируются в остеокласты. Остеокласты, которые находятся на минерализованных костных поверхностях, в основном активиру-

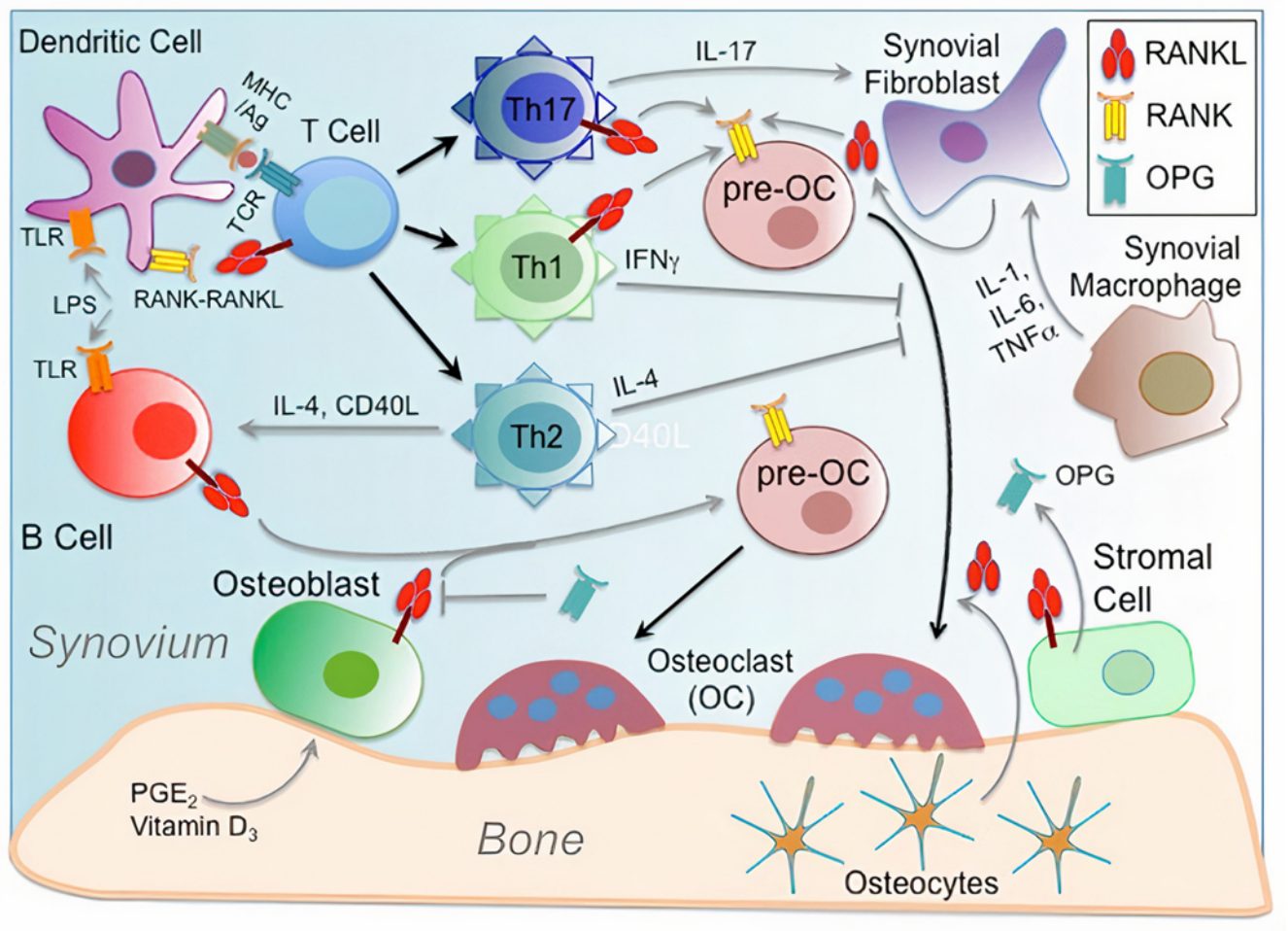



***РИС. 4.***
*Схема сигнального пути RANKL – RANK – OPG (пояснения в тексте) [31]*

***FIG. 4.***
*Scheme of the signaling pathway RANKL – RANK – OPG [31]*

ются лигандом рецептора-активатора ядерного фактора kappa-B (RANKL) с рецептором RANK на поверхности клеток остеокласта. Остеобласты, по-видимому, являются источником RANKL как при физиологической регенерации, так и при заживлении переломов; однако NK-клетки и активированные Т-клетки также способны продуцировать RANKL во время заживления переломов. И наоборот, OPG является рецептором приманки, который связывается с RANK и ингибирует связывание RANKL, тем самым предотвращая активацию остеокласта. OPG секретируется остеобластами как при физиологической регенерации, так и при заживлении переломов, и В-клетками во время репаративной регенерации. Такая передача сигналов, связанная с воспалением, аналогична с передачей сигналов на основе резорбции, которая регулирует ремоделирование кости. Когда остеокласты рассасывают костный матрикс, белки, такие как костный сиалопротеин и остеопонтин, которые интеркалируются в минерализованном матриксе и связываются с коллагеном и гидроксиапатитом, освобождаются и способны давать сигнал местным остеобластам (рис. 4) [28, 31].

Доказано что у пациентов с переломами костей и нормальной консолидацией уровни OPG значительно повышались как в гематоме, так и в плазме крови сразу после травмы, достигая пика через 24 часа и 7 суток, и сохранялись повышенными в течение всего срока консолидации. Уровни sRANKL в плазме также демонстрировали повышение, однако очень незначительное, что, вероятно, связано с процессом резорбции на раннем этапе, и достигали пика к 12-й неделе, что также может говорить о дальнейшем этапе резорбции костной мозоли. При нарушении консолидации уровни и OPG, и sRANKL находились на одном низком уровне, как у контрольной группы без переломов костей, или демонстрировали значительную вариабельность, в отличие от группы с нормальной консолидацией. Хотя последнее утверждение в силу низкого числа возникших осложнений в исследуемых группах требует дополнительного подтверждения [32]. Также существуют данные о снижении мРНК OPG в исследовании женщин с посменопаузальным остеопорозом и переломом шейки бедра, в котором отмечается снижение мРНК OPG при биопсии как области перелома, так и материала, забранного из гребня подвздошной кости [33]. Тем самым OPG может быть важным паракринным медиатором метаболизма кости во время консолидации переломов.

Вторым основным путём регуляции остеогенеза как в условиях эмбриогенеза, так и при физиологической и репаративной регенерации костной ткани являет-

ся путь Wnt. Поскольку путь передачи сигналов Wnt является фундаментальным во время эмбриологического развития, экспрессия белков и антагонистов Wnt происходит при строгой временной и пространственной регуляции [34] и имеет три основных пути – β-катенин-зависимый путь (также называемый «каноническим путём Wnt»), путь планарной полярности клеток (PCP) и путь Wnt/Ca2+ [35].

Канонический путь передачи сигналов Wnt лучше всего описан и наиболее сильно задействован в регенерации и репарации скелетных тканей и считается ключевым регулятором остеобластогенеза [36].

Канонический каскад передачи сигналов Wnt зависит от β-катенина, который служит внутриклеточной сигнальной молекулой (рис. 5) [37]. В случае, если Wnt не связывается с рецепторами Fz, β-катенин изолируется в комплекс разрушения, состоящий из Axin, CK1α, APC и GSK3β, фосфорилированный, убиквитинилированный и впоследствии разрушаемый протеасомой. После связывания Wnt с рецепторами Fz и корецепторами LRP5/6, DSH рекрутирует комплекс разрушения на клеточную мембрану, взаимодействуя с рецепторным комплексом. Это позволяет вновь синтезированному β-катенину накапливаться в цитоплазме и перемещаться в ядро. Заменяя корепрессор транскрипции Groucho из факторов транскрипции TCF, ядерный β-катенин может активировать программу транскрипции гена, тогда как антагонисты связывания Wnt (sFRPs/WIF) и антагонисты рецептора Wnt (Dkk/SOST) ингибируют канонический каскад (рис. 5а) [37]. Таким образом, Wnt реализует свой потенциал с помощью рецепторов Fz и корецепторов LRP-5 и его гомолога LRP-6 [38].

Ведущая задача Wnt – это накопление и транслокация β-катенина в ядро [39]. Внутриядерное накопление β-катенина активирует факторы транскрипции, которые нацелены на специфические гены, которые и опосредуют клеточное развитие [40]. β-катенин играет разные роли на разных стадиях восстановления кости. На ранних этапах после травмы β-катенин регулирует соотношение остеобластов и хондроцитов, присутствующих в каллусе, который возникает из плюрипотентных МСК [41]. Позже в процессе заживления костей β-катенин вызывает дифференцировку остеобластов и образование остеобластического матрикса [42]. Экспрессия генов LRP5 и β-катенина повышается в клетках, присутствующих в каллусе перелома. β-катенин также экспрессируется в пролиферирующих периостальных остеопрогениторных клетках, хондроцитах, а также в остеобластах, что позволяет предположить, что канонический путь передачи сигналов Wnt активен как в эндохондральной, так и во внутримембранозной оссификации [43].

Нарушение регуляции передачи сигналов β-катенина вовлечено в ряд злокачественных новообразований, подтверждая его важную роль в контроле клеточной пролиферации и/или гибели клеток [44]. Ингибитором канонического пути может выступать семейство Dickkopf (Dkk) – белки, которые связывают LRP-5 или LRP-6 с высокой аффинностью, поэтому могут напрямую противодействовать связыванию Wnt [38]. Введение Dkk1 мышам с переломом кости в эксперименте увеличивало размер резорбции кости, а также изменения BMD и биомеханических свойств. Это доказывает, что нарушение взаимодействия Wnt – LRP5 задерживает восстановление биоме-

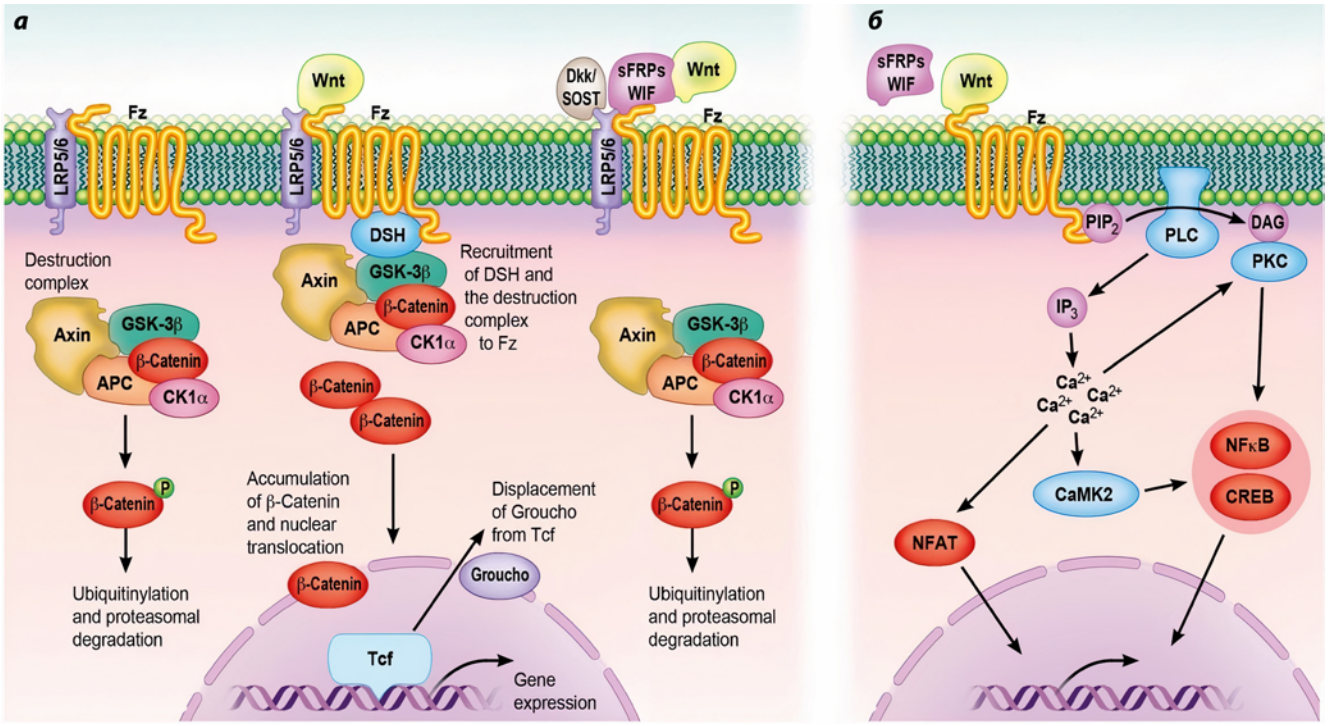



***РИС. 5.***
*Схема канонического каскада передачи сигналов Wnt (пояснения в тексте) [38]*

***FIG. 5.***
*Schematic diagram of the canonical Wnt signaling cascade [38]*

ханической целостности во время репарации кости и что канонический путь Wnt, и особенно корецептор LRP5, являются ключевыми компонентами восстановления перелома [37]. Также было обнаружено, что мутации в сигнальном каскаде Wnt приводят к чрезмерному росту костей или чрезмерной резорбции [45]: мутации, ведущие к потере функции корецептора LRP5, вызывают синдромы, характеризующиеся низкой костной массой и, как следствие, частыми переломами костей [46]; альтернативное усиление функциональных мутаций рецептора LRP5 приводит к повышению костной массы [47]. Эти данные дополнительно подтверждаются ассоциацией SNP гена LRP5 со снижением минеральной плотности кости (BMD) и повышением риска остеопоротических переломов [48].

Активация пути Notch ингибирует индуцированную Wnt/β-катенином остеогенную дифференцировку [49]. Сверхэкспрессия внутриклеточного домена Notch как *in vivo*, так и *in vitro* связана со снижением передачи сигналов Wnt и нарушением остеобластогенеза [50].

Передача сигналов Wnt также участвует в остеоиммуномодуляторных путях. Следует отметить, что TNF-α способствует активности Dkk-1 и таким образом блокирует дифференцировку остеобластов. В эксперименте доказано что у мышей со сверхэкспрессией TNF-α наблюдается разрушение суставов, подобное ревматоидному артриту [51].

Доказано, что передача сигналов Wnt индуцирует остеогенную дифференцировку посредством изменения MicroRNA (miRNA) [52]. Ряд различных молекул miRNA могут способствовать или ингибировать опосредованную МСК остеогенную дифференцировку [53].

MiRNA взаимодействуют с несколькими факторами роста и факторами транскрипции, такими как Runx2 и Osterix, на различных стадиях остеогенной дифференцировки [54]. Некоторые miRNAs специфически взаимодействуют с лигандами Wnt с последующим эффектом на остеогенез [55]; miR-27 ингибирует каноническую передачу сигналов Wnt и способствует образованию кости, а miR-335-5p подавляет Dkk-1 и таким образом способствует остеогенной дифференцировке [56].

Wnt/$Ca^{2+}$-зависимый сигнальный путь (рис. 5б), активируемый белками Wnt, включает цепочку взаимодействий, связанных с освобождением внукриклеточного $Ca^{2+}$. Распознавание лигандом Wnt рецептора (Fz) приводит к диссоциации гетеротримерного G-белка на две субъединицы. Комплекс Gβ/γ (первая субъединица) активирует PLC (фосфолипаза C), которая транслоцируется на мембрану и гидролизует PIP2 (фосфотидилинозитол-бифосфат) до DAG (диацилглицерол). В дальнейшем DAG активирует PKC (протеинкиназа C), в то время как IP3 (инозитолтрифосфат) индуцирует освобождение ионов $Ca^{2+}$ из внутриклеточных депо, что в свою очередь стимулирует $Ca^{2+}$-зависимые эффекторные молекулы ($Ca^{2+}$/модулин-зависимая киназа II (CaMK2), ядерный фактор NFAT и кальцинейрин. Основная функция Wnt/$Ca^{2+}$-зависимого пути заключается в регуляции клеточной подвижности и организации цитоскелета [37].

В основе функционирования различных систем клетки лежат асимметричная организация её компонентов и полярность. Поляризация клеток может протекать в разных направлениях, например, в апикально-базо-

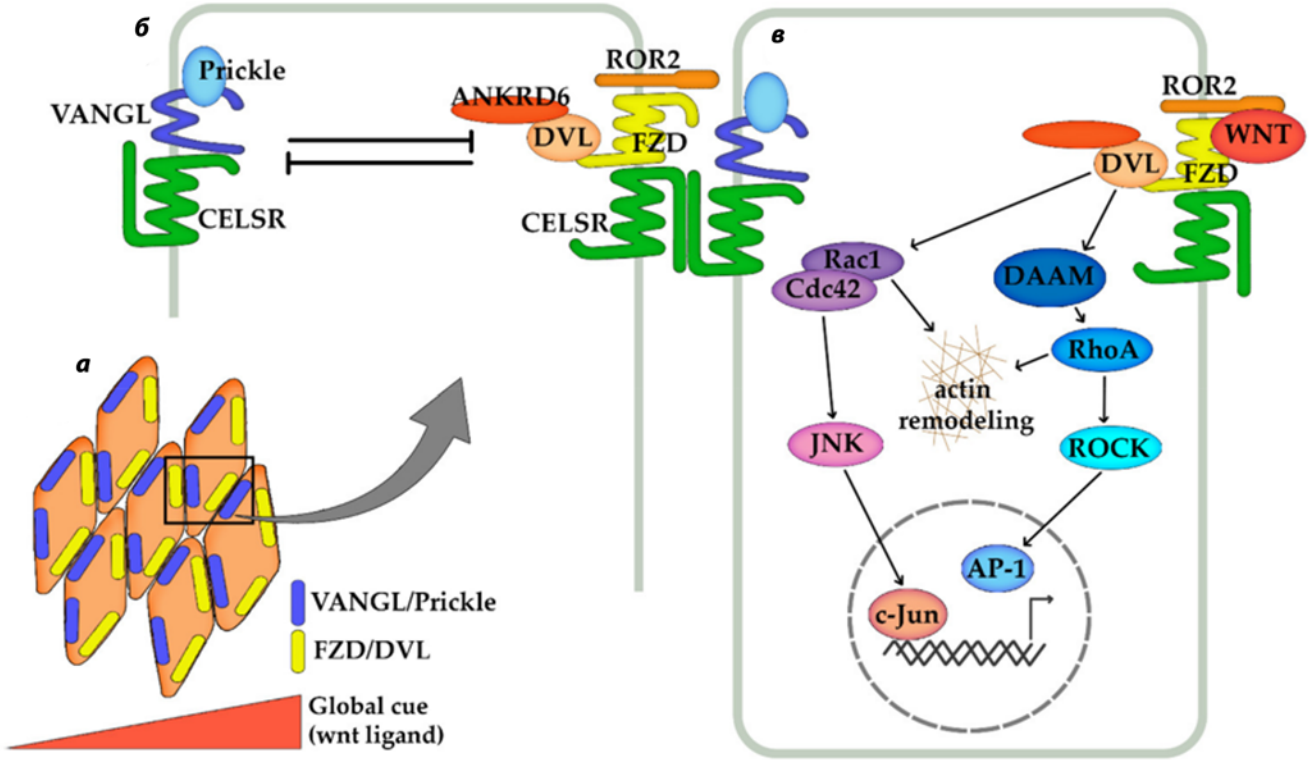



***РИС. 6.***
*Путь клеточной поляризации PCP (пояснения в тексте) [57]*

***FIG. 6.***
*PCP cell polarization pathway [57]*

латеральном, или в плоскости однослойного эпителия – PCP (планарная клеточная полярность). У позвоночных ассоциированный с мембраной основной комплекс PCP состоит из шести белков, которые взаимодействуют друг с другом меж- и внутриклеточно с противоположных сторон клетки (рис. 6) [57].

Межклеточная коммуникация и связь контролируются тремя трансмембранными компонентами комплекса: рецептор Fzd (особенно Fzd3 и Fzd6), белок плоской клеточной полярности Вангла (VANGL2) и рецептор G-типа кадгерина EGF LAG (CELSR), – в то время как внутриклеточные сигналы передаются через цитоплазматические компоненты Disheveled (DVL), Prickle (PRICKLE) и анкириновый домен 6 (ANKRD6) или Invesrin (INVS). Посредством взаимного ингибирования два комплекса – Celsr-Vangl2-Prickle и Fzd-Celsr-DVL-Ankrd6 – устанавливаются на противоположных участках клетки [58]. Комплекс может также включать дополнительные компоненты, такие как корецепторы Ryk и ROR2, которые помогают передавать сигнал Wnt5a на Vangl2 [59]. Внутриклеточно эти два комплекса стабилизируют друг друга и обеспечивают межклеточные коммуникации, необходимые для установления однородного PCP в ткани [60]. В костной ткани путь передачи сигналов PCP и поляризация ткани связаны с эмбриональным образованием костей и суставов, которое включает миграцию клеток, удлинение и дифференцировку [61]. Путь PCP также активен постнатально, где он опосредует ориентацию клеточного деления при пролиферации остеобластов, хотя сама пролиферация опосредуется канонической передачей сигналов Wnt. В эксперименте на мышах показано, что мыши с мутацией Vangl2 демонстрируют изменённую архитектуру кости и дезорганизацию поверхностного слоя кости. Также установлено, что сигнальный путь PCP участвует в миграции и дифференцировке предшественников остеобластов [62].

Таким образом, установление полярности клеток и тканей в основном участвует в организации, росте и удлинении тканей. Однако установлено, что организация цитоскелета и последующая активность RhoA и ROCK, как и передача JNK, также являются определяющим фактором дифференцировки MSC по пути остео- или адипогенеза [63]. Сходным образом каноническая и неканоническая передача сигналов Wnt3a ингибирует дифференцировку хондроцитов и созревание хондрального матрикса посредством активации пути передачи сигналов JNK и факторов транскрипции c-Jun и AP-1 [64]. Wnt5a, секретируемый остеобластами, также может усиливать остеокластогенез за счёт передачи сигналов Wnt5a/ROR2, что увеличивает экспрессию RANK в клетках-предшественниках остеокластов за счёт активации JNK/c-Jun/Sp1 [19] и способствует резорбции костной активности остеокластов посредством DAAM2/Rho-протеинкиназы N3 (PKN3)/c-Src пути [65].

Таким образом, две наиболее важные сигнальные системы – OPG – RANKL – RANK и Wnt – взаимодействуют в регуляции баланса резорбции и ремоделирования кости. RunX2 – фактор дифференцировки, являющийся обязательным для образования кости, – связывает эти две сигнальные системы. Так, в эксперименте доказано, что сверхэкспрессия RunX2 стимулирует RANKL, ведёт к снижению OPG и β-катенина вместе с уменьшением костной массы и объёма кости [66].

Т-лимфоциты и В-лимфоциты (также известные как Т-клетки и В-клетки) являются кроветворными клетками лимфоидной линии. Они составляют два типа клеток адаптивного иммунитета. Популяция Т-клеток достаточно разнородна, вероятно, плейотропна и взаимозаменяема. В исследованиях на животных установлено, что Т- и В-лимфоциты накапливаются в месте перелома в первые три дня после травмы, а затем их количество постепенно уменьшается, когда начинается образование хряща [67]. Т-лимфоциты характеризуются наличием Т-клеточного рецептора (TCRs), в данном контексте разделяясь на αβ Т-клетки и γδ Т-клетки. αβ Т-клетки проходят селекцию в тимусе, созревая и приобретая TCRs, превращаясь в CD4+ Т-хелперы (Th), CD8+ Т-цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs), CD4+ регуляторные Т-клетки (Tregs) [66]. В отношении заживления кости нужно отметить, что часть Т-клеток поддерживают процесс регенерации, а часть оказывают отрицательный эффект. Так, в эксперименте доказано что, CD4+ Т-клетки усиливают дифференцировку мезенхимальных клеток предшественников, в то время как у CD8+ Т-клеток такой эффект отсутствует [68]. В экспериментах на мышах показано что регуляторные Т-клетки поддерживают дифференцировку остеобластов и оказывают негативное влияние на дифференцировку и функцию остеокластов. Мыши с более высоким процентом регуляторных Т-клеток демонстрировали более высокую костную массу и снижение резорбции кости [69]. γδ Т-клетки происходят из того же предшественника, что и αβ Т-клетки, но за счёт видоизменённого рецептора не распознают антиген-специфические молекулы. Они распознают как микробные, так и собственные компоненты тканевого стресса, способствуя выработке цитокинов и/или цитотоксичности. Кроме того, γδ Т-клетки классифицируются на подклассы в соответствии с экспрессией TCR-Vγ, отличаясь характерным собственным распределением в тканях и паттерном продукции цитокинов. В то время как αβ Т-клетки реализуют про- и противовоспалительные функции, которые имеют решающее значение для антиген-специфических иммунных реакций, γδ Т-клетки в основном распределяются по эпителиальным тканям, играя роль в защите и восстановлении тканей на периферии [70]. Установлено что γδ Т-клетки участвуют в процессе формирования сращения кости за счёт увеличения числа после перелома и продукции IL-17A который усиливает образование кости [71].

Активно изучается процесс прямого воздействия Т-клеток и клеток, формирующих кость и клетки-предшественники, на мезенхимальные стромальные стволовые клетки [72, 73]. Отрицательное действие на регенерацию кости оказывает подсемейство Т-клеток CD8+ TEMRA за счёт высокой секреции ими TNF-α и IFN-γ. Отмечено повышение этих клеток в гематоме у пациентов с замедленным сращением переломов [66]. Истощение Т-клеток и/или В-клеток приводит к ухудшению качества кости и замедлению заживления переломов [67, 74]. В-лимфоциты являются гемопоэтическими клетками лим-

фоидной линии и, как и Т-клетки, играют центральную роль в гуморальном иммунитете [75]. Снижение числа В-клеток приводит к ухудшению качества кости и заживления переломов, как и при дефиците Т-клеток [19, 76].

В-лимфоциты и Т-лимфоциты играют клеточно-сигнальную роль в конце фазы воспаления и во время фазы минерализации. На более поздних стадиях воспалительной фазы, в то время как Т-клетки продуцируют рецепторный активатор ядерного фактора kappa-B лиганд (RANKL) для рекрутирования, дифференцировки и активации остеокластов, вероятно, в попытке удалить фибриновый тромб при приготовлении хрящевого каллюса, В-клетки участвуют в подавлении провоспалительных сигналов IFN-γ, TNF-α и IL-2 [76]. В то же время В-клетки также продуцирует остеопротегерин (OPG), регулируя в этом пути остеокластическую дифференцировку и активность [77]. Ранее считалось, что В-лимфоциты не играют значительной роли в заживлении переломов костей. Однако известно, что во время заживления перелома количество В-лимфоцитов увеличивается в месте повреждения и в периферической крови, а также – что низкая выработка IL-10 В-клетками коррелирует с замедленным сращением перелома [75, 78, 79, 80].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс репарации костной ткани многогранен, и в его осуществлении принимает участие множество факторов, однако хотелось бы отметить, что ведущую роль в течении репаративной регенерации играет персонифицированный генетически запрограммированный ответ на данное патологическое состояние. Тем не менее, несмотря на неоспоримый прогресс современной медицины в изучении процессов восстановления кости после перелома, до настоящего момента остаётся множество «белых» пятен в данном вопросе, что диктует необходимость его дальнейшего всестороннего изучения с целью эффективного лечения пациентов с нарушением консолидации.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Емельянов В.Ю., Преображенская Е.В., Николаев Н.С. Сравнительная оценка эффективности биофизических методов стимуляции остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2021; 27(1): 86-96. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-86-96

2. Zaiss MM, Frey B, Hess A, Zwerina J, Luther J, Nimmerjahn F, et al. Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis. *J Immunol*. 2010; 184(12): 7238-7246. doi: 10.4049/jimmunol.0903841

3. Ding Z-C, Lin Y-K, Gan Y-K, Tang T-T. Molecular pathogenesis of fracture nonunion. *J Orthop Translat.* 2018; 14: 45-56. doi: 10.1016/j.jot.2018.05.002

4. Zhang J, Yang Y, Yang Z, Li T, Chen F. Snapshot: Targeting macrophages as a candidate for tissue regeneration. *Curr Issues Mol Biol.* 2018; 29: 37-48. doi: 10.21775/cimb.029.037

5. Мироманов А.М., Гусев К.А., Мироманова Н.А. Влияние полиморфизма гена *TGFβ1-25Arg>Pro* на экспрессию ростового фактора TGFβ1 у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1(5): 1008-1012.

6. Гусев К.А., Мироманов А.М., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена *EGFR-2073A>T* и экспрессия ростового фактора EGF у больных с нарушением консолидации переломов длинных костей конечностей. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016; 3: 25-29. URL: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2016-god/polimorfizm-gena-egfr-2073a-t-i-jekspressija-rostovogo-faktora-egf-u-bolnyh-s-narusheniem-konsolidacii-perelomov-dlinnyh-kostej-konechnostej/588/5.pdf [дата доступа: 01.12.2021].

7. Новикова Е.Л., Бакаленко Н.И., Нестеренко А.Ю., Кулакова М.А. HOX-гены и регенерация у животных. *Онтогенез.* 2016; 47(4): 209-218. doi: 10.7868/S0475145016040078

8. Zimmermann G, Schmeckenbecher KHK, Boeuf S, Weiss S, Bock R, Moghaddam A, et al. Differential gene expression analysis in fracture callus of patients with regular and failed bone healing. *Injury*. 2012; 43(3): 347-356. doi: 10.1016/j.injury.2011.10.031

9. Waki T, Lee SY, Niikura T, Iwakura T, Dogaki Y, Okumachi E, et al. Profiling microRNA expression in fracture nonunions: Potential role of microRNAs in nonunion formation studied in a rat model. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(8): 1144-1151. doi: 10.1302/0301-620X.97B8.34966

10. Wang H, Xie Z, Hou T, Li Z, Huang K, Gong J, et al. MiR-125b regulates the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by targeting BMPR1b. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 41(2): 530-542. doi: 10.1159/000457013

11. He B, Zhang ZK, Liu J, He YX, Tang T, Li J, et al. Bioinformatics and microarray analysis of miRNAs in aged female mice model implied new molecular mechanisms for impaired fracture healing. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8): 1260. doi: 10.3390/ijms17081260

12. Guimarães JM, Guimarães IC do V, Duarte MEL, Vieira T, Vianna VF, Fernandes MBC, et al. Polymorphisms in *BMP4* and *FGFR1* genes are associated with fracture non-union. *J Orthop Res.* 2013; 31(12): 1971-1979. doi: 10.1002/jor.22455

13. Movchan OS, Olifirenko OI. Autotransplantation native marrow at defective fracture consolidation. *Trauma.* 2016; 17(2): 69-72. doi: 10.22141/1608-1706.2.17.2016.74658

14. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Мягкова М.А., Косматова О.В. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15(1): 69-76. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76

15. Парахонский А.П. Механизмы регенерации тканей. *Заметки ученого*. 2018; 6(31): 10-18.

16. Матчин А.А., Стадников А.А., Носов Е.В., Кириакиди С.Х. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика процессов заживления экспериментальных переломов нижней челюсти. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019; 8(1): 44-48. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-44-48

17. Juban G, Chazaud B. Metabolic regulation of macrophages during tissue repair: Insights from skeletal muscle regen-

eration. *FEBS Lett*. 2017; 591(19): 3007-3021. doi: 10.1002/1873-3468.12703

18. Schlundt C, Khassawna TEl, Serra A, Dienelt A, Wendler S, Schell H, et al. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification. *Bone*. 2018; 106: 78-89. doi: 10.1016/j.bone.2015.10.019

19. Wu AC, Raggatt LJ, Alexander KA, Pettit AR. Unraveling macrophage contributions to bone repair. *Bonekey Rep*. 2013; 2: 373. doi: 10.1038/bonekey.2013.107

20. Maruyama M, Rhee C, Utsunomiya T, Zhang N, Ueno M, Yao Z, et al. Modulation of the inflammatory response and bone healing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 386. doi: 10.3389/fendo.2020.00386

21. Sivanathan KN, Rojas-Canales DM, Hope CM, Krishnan R, Carroll RP, Gronthos S, et al. Interleukin-17A-induced human mesenchymal stem cells are superior modulators of immunological function. *Stem Cells*. 2015; 33(9): 2850-2863. doi: 10.1002/stem.2075

22. Kim Y-G, Park J-W, Lee J-M, Suh J-Y, Lee J-K, Chang B-S, et al. IL-17 inhibits osteoblast differentiation and bone regeneration in rat. *Arch Oral Biol.* 2014; 59(9): 897-905. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.009

23. Noronha N de C, Mizukami A, Caliari-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10(1): 131. doi: 10.1186/s13287-019-1224-y

24. Lin T, Pajarinen J, Nabeshima A, Lu L, Nathan K, Jamsen E, et al. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8(1): 277. doi: 10.1186/s13287-017-0730-z

25. Philipp D, Suhr L, Wahlers T, Choi YH, Paunel-Gorgulu A. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells highly strengthens their potential to promote IL-6-dependent M2b polarization. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1): 286. doi: 10.1186/s13287-018-1039-2

26. Lu Z, Chen Y, Dunstan C, Roohani-Esfahani S, Zreiqat H. Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor-alpha preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration. *Tissue Eng A*. 2017; 23(21-22): 1212-1220. doi: 10.1089/ten.tea.2016.0548

27. Camacho-Cardenosa M, Camacho-Cardenosa A, Timon R, Olcina G, Tomas-Carus P, Brazo-Sayavera J. Can hypoxic conditioning improve bone metabolism? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(10): 1799. doi: 10.3390/ijerph16101799

28. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 2. doi: 10.1186/s41232-019-0111-3

29. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2(3): 51-59. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59

30. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front. Immunol*. 2014; 5: 511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511

31. Baht GS, O'Young J, Borovina A, Chen H, Tye CE, Karttunen M, et al. Phosphorylation of Ser136 is critical for potent bone sialoprotein-mediated nucleation of hydroxyapatite crystals. *Biochem J*. 2010; 428(3): 385-395. doi: 10.1042/BJ20091864

32. Köttstorfer J, Thomas A, Gregori M, Kecht M, Kaiser G, Eipeldauer S, et al. Are OPG and RANKL involved in human fracture healing? *J Orthop Res*. 2014; 32(12): 1557-1561. doi: 10.1002/jor.22723

33. Abdallah BM, Stilgren LS, Nissen N, Kassem M, Jorgensen HRI, Abrahamsen B. Increased RANKL/OPG mRNA ratio in iliac bone biopsies from women with hip fractures. *Calcif Tissue Int*. 2015; 76(2): 90-97. doi: 10.1007/s00223-004-0074-4

34. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008; 4(2): 68-75. doi: 10.4161/org.4.2.5851

35. Houschyar KS, Momeni A, Pyles MN, Maan ZN, Whittam AJ, Siemers F. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing. *Organogenesis*. 2015; 11(3): 95-104. doi: 10.1080/15476278.2015.1086052

36. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*. 2006; 127(3): 469-480. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.018

37. Houschyar KS, Tapking C, Borrelli MR, Popp D, Duscher D, Maan ZN, et al. Wnt pathway in bone repair and regeneration – What do we know so far. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 6: 170. doi: 10.3389/fcell.2018.00170

38. MacDonald BT, He X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/beta-catenin signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(12): a007880. doi: 10.1101/cshperspect.a007880

39. Enzo MV, Rastrelli M, Rossi CR, Hladnik U, Segat D. The Wnt/beta-catenin pathway in human fibrotic-like diseases and its eligibility as a therapeutic target. *Mol Cell Ther.* 2015; 3: 1. doi: 10.1186/s40591-015-0038-2

40. Cadigan KM, Waterman ML. TCF/LEFs and Wnt signaling in the nucleus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(11): a007906. doi: 10.1101/cshperspect.a007906

41. Bao Q, Chen S, Qin H, Feng J, Liu H, Liu D et al. An appropriate Wnt/beta-catenin expression level during the remodeling phase is required for improved bone fracture healing in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 2695. doi: 10.1038/s41598-017-02705-0

42. Wang T, Zhang X, Bikle DD. Osteogenic differentiation of periosteal cells during fracture healing. *J Cell Physiol.* 2017; 232(5): 913-921. doi: 10.1002/jcp.25641

43. Regard JB, Zhong Z, Williams BO, Yang Y. Wnt signaling in bone development and disease: Making stronger bone with Wnts. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(12): a007997. doi: 10.1101/cshperspect.a007997

44. Tarapore RS, Siddiqui IA, Mukhtar H. Modulation of Wnt/beta-catenin signaling pathway by bioactive food components. *Carcinogenesis.* 2012; 33(3): 483-491. doi: 10.1093/carcin/bgr305

45. Yavropoulou MP, Yovos JG. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones*. 2007; 6(4): 279-294. doi: 10.14310/horm.2002.1111024

46. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009; 113(3): 517-525. doi: 10.1182/blood-2008-03-145169

47. Balemans W, Hul WV. The genetics of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: A story of extremes. *Endocrinology*. 2007; 148(6): 2622-2629. doi: 10.1210/en.2006-1352

48. Schulze J, Seitz S, Saito H, Schneebauer M, Marshall RP, Baranowsky A, et al. Negative regulation of bone formation by the transmembrane Wnt antagonist Kremen-2. *PLoS One*. 2010; 5(4): e10309. doi: 10.1371/journal.pone.0010309

49. Cao J, Wei Y, Lian J, Yang L, Zhang X, Xie J, et al. Notch signaling pathway promotes osteogenic differentiation of mesen-

chymal stem cells by enhancing BMP9/Smad signaling. *Int J Mol Med.* 2017; 40(2): 378-388. doi: 10.3892/ijmm.2017.3037

50. Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem.* 2011; 112(12): 3491-3501. doi: 10.1002/jcb.23287

51. Baum R, Gravallese EM. Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; 12(1): 9-16. doi: 10.1007/s11914-013-0183-y

52. Kureel J, John AA, Prakash R, Singh D. MiR 376c inhibits osteoblastogenesis by targeting Wnt3 and ARF-GEF-1-facilitated augmentation of beta-catenin transactivation. *J Cell Biochem.* 2018; 119(4): 3293-3303. doi: 10.1002/jcb.26490

53. Kang H, Hata A. The role of microRNAs in cell fate determination of mesenchymal stem cells: Balancing adipogenesis and osteogenesis. *BMB Rep.* 2015; 48(6): 319-323. doi: 10.5483/BMBRep.2015.48.6.206

54. Vimalraj S, Selvamurugan N. MicroRNAs: Synthesis, gene regulation and osteoblast differentiation. *Curr Issues Mol Biol.* 2013; 15: 7-18.

55. Peng S, Gao D, Gao C, Wei P, Niu M, Shuai C. MicroRNAs regulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (Review). *Mol Med Rep.* 2016; 14(1): 623-629. doi: 10.3892/mmr.2016.5335

56. Zhang L, Tang Y, Zhu X, Tu T, Sui L, Han Q, et al. Overexpression of MiR-335-5p promotes bone formation and regeneration in mice. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(12): 2466-2475. doi: 10.1002/jbmr.3230

57. Lojk J, Marc J. Roles of non-canonical Wnt signalling pathways in bone biology. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19): 10840. doi: 10.3390/ijms221910840

58. Butler MT, Wallingford JB. Planar cell polarity in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(6): 375-388. doi: 10.1038/nrm.2017.11

59. Gao B, Song H, Bishop K, Elliot G, Garrett L, English M, et al. Wnt signaling gradients establish planar cell polarity by inducing Vangl2 phosphorylation through Ror2. *Dev Cell.* 2011; 20(2): 163-176. doi: 10.1016/j.devcel.2011.01.001

60. Struhl G, Casal J, Lawrence PA. Dissecting the molecular bridges that mediate the function of Frizzled in planar cell polarity. *Development.* 2012; 139(19): 3665-3674. doi: 10.1242/dev.083550

61. Gao B. Wnt regulation of planar cell polarity (PCP). *Curr Top Dev Biol*. 2012; 101: 263-295. doi: 10.1016/B978-0-12-394592-1.00008-9

62. Wan Y, Lantz B, Cusack BJ, Szabo-Rogers HL. Prickle1 regulates differentiation of frontal bone osteoblasts. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 18021. doi: 10.1038/s41598-018-36742-0

63. Qiu W, Chen L, Kassem M. Activation of non-canonical Wnt/JNK pathway by Wnt3a is associated with differentiation fate determination of human bone marrow stromal (mesenchymal). stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 413(1): 98-104. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.08.061

64. Hwang S-G, Yu S-S, Lee S-W, Chun J-S. Wnt-3a regulates chondrocyte differentiation via c-Jun/AP-1 pathway. *FEBS Lett.* 2005; 579(21): 4837-4842. doi: 10.1016/j.febslet.2005.07.067

65. Uehara S, Udagawa N, Mukai H, Ishihara A, Maeda K, Yamashita T, et al. Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling. *Sci Signal.* 2017; 10(494): eaan0023. doi: 10.1126/scisignal.aan0023

66. Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4653. doi: 10.3390/ijms20184653

67. Nam D, Mau E, Wang Y, Wright D, Silkstone D, Whetstone H, et al. T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during the early phase of fracture repair. *PLoS One*. 2012; 7(6): e40044. doi: 10.1371/journal.pone.0040044

68. Grassi F, Cattini L, Gambari L, Manferdini C, Piacentini A, Gabusi E, et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016; 10(4): 305-314. doi: 10.1002/term.1727

69. Pacifici R. Osteoimmunology and its implications for transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(9): 2245-2254. doi: 10.1111/ajt.12380

70. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15(4): 367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0

71. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, et al. IL-17-producing γδ T cells enhance bone regeneration. *Nat Commun*. 2016; 7: 10928. doi: 10.1038/ncomms10928

72. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells*. 2014; 6(5): 526-539. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526

73. Lei H, Schmidt-Bleek K, Dienelt A, Reinke P, Volk H-D. Regulatory T cell-mediated anti-inflammatory effects promote successful tissue repair in both indirect and direct manners. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 184. doi: 10.3389/fphar.2015.00184

74. Reinke S, Geissler S, Taylor WR, Schmidt-Bleek K, Juelke K, Schwachmeyer V, et al. Terminally differentiated CD8+ T cells negatively affect bone regeneration in humans. *Sci Transl Med.* 2013; 5(177): 177ra36. doi: 10.1126/scitranslmed.3004754

75. Toben D, Schroeder I, El Khassawna T, Mehta M, Hoffmann J-E, Frisch J-T, et al. Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(1): 113-124. doi: 10.1002/jbmr.185

76. Baht GS, Silkstone D, Vi L, Nadesan P, Amani Y, Whetstone H, et al. Erratum: Exposure to a youthful circulation rejuvenates bone repair through modulation of b-catenin. *Nat Commun*. 2015; 6: 7761. doi: 10.1038/ncomms8761

77. Sun G, Wang Y, Ti Y, Wang J, Zhao J, Qian H. Regulatory B cell is critical in bone union process through suppressing proinflammatory cytokines and stimulating Foxp3 in Treg cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(4): 455-462. doi: 10.1111/1440-1681.12719

78. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(12): 667-676. doi: 10.1038/nrrheum.2009.217

79. Könnecke I, Serra A, El Khassawna T, Schlundt C, Schell H, Hauser A, et al. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone*. 2014; 64: 155-165. doi: 10.1016/j.bone.2014.03.052

80. Yang S, Ding W, Feng D, Gong H, Zhu D, Chen B, et al. Loss of B cell regulatory function is associated with delayed healing in patients with tibia fracture. *APMIS*. 2015; 123(11): 975-985. doi: 10.1111/apm.12439

## REFERENCES

1. Emelianov VY, Preobrazhenskaia EV, Nikolaev NS. Evaluating the effectiveness of biophysical methods of osteogenesis

stimulation: review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 27(1): 86-96. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-86-96

2. Zaiss MM, Frey B, Hess A, Zwerina J, Luther J, Nimmerjahn F, et al. Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis. *J Immunol*. 2010; 184(12): 7238-7246. doi: 10.4049/jimmunol.0903841

3. Ding Z-C, Lin Y-K, Gan Y-K, Tang T-T. Molecular pathogenesis of fracture nonunion. *J Orthop Translat*. 2018; 14: 45-56. doi: 10.1016/j.jot.2018.05.002

4. Zhang J, Yang Y, Yang Z, Li T, Chen F. Snapshot: Targeting macrophages as a candidate for tissue regeneration. *Curr Issues Mol Biol*. 2018; 29: 37-48. doi: 10.21775/cimb.029.037

5. Miromanov AM, Gusev KA, Miromanova NA. Influence of polymorphism of gene *TGFβ1-25Arg>Pro* on expression trans forming growth factor TGFβ1 at patients with disturbance of consolidation of fractures in Zabaykalsky Krai. *Fundamental Research*. 2015; 1(5): 1008-1012. (In Russ.).

6. Gusev KA, Miromanov AM, Miromanova NA, Vitkovsky YuA. Influence of polymorphism of gene EGFR-2073A>T on expression transforming growth factor EGF at patients with disturbance of consolidation of fractures of long bones of extremities. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; 3: 25-29. (In Russ.). URL: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2016-god/polimorfizm-gena-egfr-2073a-t-i-jekspressija-rostovogo-faktora-egf-u-bolnyh-s-narusheniem-konsolidacii-perelomov-dlinnyh-kostej-konechnostej/588/5.pdf [date of access: 01.12.2021].

7. Novikova EL, Bakalenko NI, Nesterenko AY, Kulakova MA. Hox genes and animal regeneration. Онтогенез. 2016; 47(4): 209-218. (In Russ.). doi: 10.7868/S0475145016040078

8. Zimmermann G, Schmeckenbecher KHK, Boeuf S, Weiss S, Bock R, Moghaddam A, et al. Differential gene expression analysis in fracture callus of patients with regular and failed bone healing. *Injury*. 2012; 43(3): 347-356. doi: 10.1016/j.injury.2011.10.031

9. Waki T, Lee SY, Niikura T, Iwakura T, Dogaki Y, Okumachi E, et al. Profiling microRNA expression in fracture nonunions: Potential role of microRNAs in nonunion formation studied in a rat model. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(8): 1144-1151. doi: 10.1302/0301-620X.97B8.34966

10. Wang H, Xie Z, Hou T, Li Z, Huang K, Gong J, et al. MiR-125b regulates the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by targeting BMPR1b. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 41(2): 530-542. doi: 10.1159/000457013

11. He B, Zhang ZK, Liu J, He YX, Tang T, Li J, et al. Bioinformatics and microarray analysis of miRNAs in aged female mice model implied new molecular mechanisms for impaired fracture healing. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8): 1260. doi: 10.3390/ijms17081260

12. Guimarães JM, Guimarães IC do V, Duarte MEL, Vieira T, Vianna VF, Fernandes MBC, et al. Polymorphisms in *BMP4* and *FGFR1* genes are associated with fracture non-union. *J Orthop Res*. 2013; 31(12): 1971-1979. doi: 10.1002/jor.22455

13. Movchan OS, Olifirenko OI. Autotransplantation native marrow at defective fracture consolidation. *Trauma*. 2016; 17(2): 69-72. doi: 10.22141/1608-1706.2.17.2016.74658

14. Skripnikova IA, Alikhanova NA, Kolchina MA, Myagkova MA, Kosmatova OV. Atherosclerosis and osteoporosis. Common targets for the effects of cardiovascular and anti-osteoporotic drugs (Part I). The effect of cardiovascular drugs on bone strength. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(1): 69-76. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76

15. Parakhonskiy AP. The mechanisms of tissue regeneration. *Zametki uchenogo*. 2018; 6(31): 10-18.

16. Matchin AA, Stadnikov AA, Nosov EV, Kiriakidi SK. Morphological and immunohistochemical characteristics of experimental mandibular fractures healing process. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019; 8(1): 44-48. (In Russ.). doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-44-48

17. Juban G, Chazaud B. Metabolic regulation of macrophages during tissue repair: Insights from skeletal muscle regeneration. *FEBS Lett*. 2017; 591(19): 3007-3021. doi: 10.1002/1873-3468.12703

18. Schlundt C, Khassawna TEl, Serra A, Dienelt A, Wendler S, Schell H, et al. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification. *Bone*. 2018; 106: 78-89. doi: 10.1016/j.bone.2015.10.019

19. Wu AC, Raggatt LJ, Alexander KA, Pettit AR. Unraveling macrophage contributions to bone repair. *Bonekey Rep*. 2013; 2: 373. doi: 10.1038/bonekey.2013.107

20. Maruyama M, Rhee C, Utsunomiya T, Zhang N, Ueno M, Yao Z, et al. Modulation of the inflammatory response and bone healing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 386. doi: 10.3389/fendo.2020.00386

21. Sivanathan KN, Rojas-Canales DM, Hope CM, Krishnan R, Carroll RP, Gronthos S, et al. Interleukin-17A-induced human mesenchymal stem cells are superior modulators of immunological function. *Stem Cells*. 2015; 33(9): 2850-2863. doi: 10.1002/stem.2075

22. Kim Y-G, Park J-W, Lee J-M, Suh J-Y, Lee J-K, Chang B-S, et al. IL-17 inhibits osteoblast differentiation and bone regeneration in rat. *Arch Oral Biol*. 2014; 59(9): 897-905. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.009

23. Noronha N de C, Mizukami A, Caliari-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1): 131. doi: 10.1186/s13287-019-1224-y

24. Lin T, Pajarinen J, Nabeshima A, Lu L, Nathan K, Jamsen E, et al. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8(1): 277. doi: 10.1186/s13287-017-0730-z

25. Philipp D, Suhr L, Wahlers T, Choi YH, Paunel-Gorgulu A. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells highly strengthens their potential to promote IL-6-dependent M2b polarization. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1): 286. doi: 10.1186/s13287-018-1039-2

26. Lu Z, Chen Y, Dunstan C, Roohani-Esfahani S, Zreiqat H. Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor-alpha preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration. *Tissue Eng A*. 2017; 23(21-22): 1212-1220. doi: 10.1089/ten.tea.2016.0548

27. Camacho-Cardenosa M, Camacho-Cardenosa A, Timon R, Olcina G, Tomas-Carus P, Brazo-Sayavera J. Can hypoxic conditioning improve bone metabolism? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(10): 1799. doi: 10.3390/ijerph16101799

28. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 2. doi: 10.1186/s41232-019-0111-3

29. Gershtein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinskii NE. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology*. 2015; 2(3): 51-59. (In Russ.). doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59

30. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front. Immunol*. 2014; 5: 511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511

31. Baht GS, O'Young J, Borovina A, Chen H, Tye CE, Karttunen M, et al. Phosphorylation of Ser136 is critical for potent bone sialoprotein-mediated nucleation of hydroxyapatite crystals. *Biochem J*. 2010; 428(3): 385-395. doi: 10.1042/BJ20091864

32. Köttstorfer J, Thomas A, Gregori M, Kecht M, Kaiser G, Eipeldauer S, et al. Are OPG and RANKL involved in human fracture healing? *J Orthop Res*. 2014; 32(12): 1557-1561. doi: 10.1002/jor.22723

33. Abdallah BM, Stilgren LS, Nissen N, Kassem M, Jorgensen HRI, Abrahamsen B. Increased RANKL/OPG mRNA ratio in iliac bone biopsies from women with hip fractures. *Calcif Tissue Int*. 2015; 76(2): 90-97. doi: 10.1007/s00223-004-0074-4

34. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008; 4(2): 68-75. doi: 10.4161/org.4.2.5851

35. Houschyar KS, Momeni A, Pyles MN, Maan ZN, Whittam AJ, Siemers F. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing. *Organogenesis*. 2015; 11(3): 95-104. doi: 10.1080/15476278.2015.1086052

36. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*. 2006; 127(3): 469-480. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.018

37. Houschyar KS, Tapking C, Borrelli MR, Popp D, Duscher D, Maan ZN, et al. Wnt pathway in bone repair and regeneration – What do we know so far. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 6: 170. doi: 10.3389/fcell.2018.00170

38. MacDonald BT, He X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/beta-catenin signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(12): a007880. doi: 10.1101/cshperspect.a007880

39. Enzo MV, Rastrelli M, Rossi CR, Hladnik U, Segat D. The Wnt/beta-catenin pathway in human fibrotic-like diseases and its eligibility as a therapeutic target. *Mol Cell Ther.* 2015; 3: 1. doi: 10.1186/s40591-015-0038-2

40. Cadigan KM, Waterman ML. TCF/LEFs and Wnt signaling in the nucleus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(11): a007906. doi: 10.1101/cshperspect.a007906

41. Bao Q, Chen S, Qin H, Feng J, Liu H, Liu D et al. An appropriate Wnt/beta-catenin expression level during the remodeling phase is required for improved bone fracture healing in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 2695. doi: 10.1038/s41598-017-02705-0

42. Wang T, Zhang X, Bikle DD. Osteogenic differentiation of periosteal cells during fracture healing. *J Cell Physiol.* 2017; 232(5): 913-921. doi: 10.1002/jcp.25641

43. Regard JB, Zhong Z, Williams BO, Yang Y. Wnt signaling in bone development and disease: Making stronger bone with Wnts. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(12): a007997. doi: 10.1101/cshperspect.a007997

44. Tarapore RS, Siddiqui IA, Mukhtar H. Modulation of Wnt/beta-catenin signaling pathway by bioactive food components. *Carcinogenesis.* 2012; 33(3): 483-491. doi: 10.1093/carcin/bgr305

45. Yavropoulou MP, Yovos JG. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones*. 2007; 6(4): 279-294. doi: 10.14310/horm.2002.1111024

46. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009; 113(3): 517-525. doi: 10.1182/blood-2008-03-145169

47. Balemans W, Hul WV. The genetics of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: A story of extremes. *Endocrinology*. 2007; 148(6): 2622-2629. doi: 10.1210/en.2006-1352

48. Schulze J, Seitz S, Saito H, Schneebauer M, Marshall RP, Baranowsky A, et al. Negative regulation of bone formation by the transmembrane Wnt antagonist Kremen-2. *PLoS One*. 2010; 5(4): e10309. doi: 10.1371/journal.pone.0010309

49. Cao J, Wei Y, Lian J, Yang L, Zhang X, Xie J, et al. Notch signaling pathway promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by enhancing BMP9/Smad signaling. *Int J Mol Med.* 2017; 40(2): 378-388. doi: 10.3892/ijmm.2017.3037

50. Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem.* 2011; 112(12): 3491-3501. doi: 10.1002/jcb.23287

51. Baum R, Gravallese EM. Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; 12(1): 9-16. doi: 10.1007/s11914-013-0183-y

52. Kureel J, John AA, Prakash R, Singh D. MiR 376c inhibits osteoblastogenesis by targeting Wnt3 and ARF-GEF-1-facilitated augmentation of beta-catenin transactivation. *J Cell Biochem.* 2018; 119(4): 3293-3303. doi: 10.1002/jcb.26490

53. Kang H, Hata A. The role of microRNAs in cell fate determination of mesenchymal stem cells: Balancing adipogenesis and osteogenesis. *BMB Rep.* 2015; 48(6): 319-323. doi: 10.5483/BMBRep.2015.48.6.206

54. Vimalraj S, Selvamurugan N. MicroRNAs: Synthesis, gene regulation and osteoblast differentiation. *Curr Issues Mol Biol.* 2013; 15: 7-18.

55. Peng S, Gao D, Gao C, Wei P, Niu M, Shuai C. MicroRNAs regulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (Review). *Mol Med Rep.* 2016; 14(1): 623-629. doi: 10.3892/mmr.2016.5335

56. Zhang L, Tang Y, Zhu X, Tu T, Sui L, Han Q, et al. Overexpression of MiR-335-5p promotes bone formation and regeneration in mice. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(12): 2466-2475. doi: 10.1002/jbmr.3230

57. Lojk J, Marc J. Roles of non-canonical Wnt signalling pathways in bone biology. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19): 10840. doi: 10.3390/ijms221910840

58. Butler MT, Wallingford JB. Planar cell polarity in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(6): 375-388. doi: 10.1038/nrm.2017.11

59. Gao B, Song H, Bishop K, Elliot G, Garrett L, English M, et al. Wnt signaling gradients establish planar cell polarity by inducing Vangl2 phosphorylation through Ror2. *Dev Cell.* 2011; 20(2): 163-176. doi: 10.1016/j.devcel.2011.01.001

60. Struhl G, Casal J, Lawrence PA. Dissecting the molecular bridges that mediate the function of Frizzled in planar cell polarity. *Development.* 2012; 139(19): 3665-3674. doi: 10.1242/dev.083550

61. Gao B. Wnt regulation of planar cell polarity (PCP). *Curr Top Dev Biol*. 2012; 101: 263-295. doi: 10.1016/B978-0-12-394592-1.00008-9

62. Wan Y, Lantz B, Cusack BJ, Szabo-Rogers HL. Prickle1 regulates differentiation of frontal bone osteoblasts. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 18021. doi: 10.1038/s41598-018-36742-0

63. Qiu W, Chen L, Kassem M. Activation of non-canonical Wnt/JNK pathway by Wnt3a is associated with differentiation fate determination of human bone marrow stromal (mesenchymal). stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 413(1): 98-104. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.08.061

64. Hwang S-G, Yu S-S, Lee S-W, Chun J-S. Wnt-3a regulates chondrocyte differentiation via c-Jun/AP-1 pathway. *FEBS Lett*. 2005; 579(21): 4837-4842. doi: 10.1016/j.febslet.2005.07.067

65. Uehara S, Udagawa N, Mukai H, Ishihara A, Maeda K, Yamashita T, et al. Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling. *Sci Signal.* 2017; 10(494): eaan0023. doi: 10.1126/scisignal.aan0023

66. Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4653. doi: 10.3390/ijms20184653

67. Nam D, Mau E, Wang Y, Wright D, Silkstone D, Whetstone H, et al. T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during the early phase of fracture repair. *PLoS One*. 2012; 7(6): e40044. doi: 10.1371/journal.pone.0040044

68. Grassi F, Cattini L, Gambari L, Manferdini C, Piacentini A, Gabusi E, et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016; 10(4): 305-314. doi: 10.1002/term.1727

69. Pacifici R. Osteoimmunology and its implications for transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(9): 2245-2254. doi: 10.1111/ajt.12380

70. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15(4): 367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0

71. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, et al. IL-17-producing γδ T cells enhance bone regeneration. *Nat Commun*. 2016; 7: 10928. doi: 10.1038/ncomms10928

72. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells.* 2014; 6(5): 526-539. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526

73. Lei H, Schmidt-Bleek K, Dienelt A, Reinke P, Volk H-D. Regulatory T cell-mediated anti-inflammatory effects promote successful tissue repair in both indirect and direct manners. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 184. doi: 10.3389/fphar.2015.00184

74. Reinke S, Geissler S, Taylor WR, Schmidt-Bleek K, Juelke K, Schwachmeyer V, et al. Terminally differentiated CD8+ T cells negatively affect bone regeneration in humans. *Sci Transl Med.* 2013; 5(177): 177ra36. doi: 10.1126/scitranslmed.3004754

75. Toben D, Schroeder I, El Khassawna T, Mehta M, Hoffmann J-E, Frisch J-T, et al. Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(1): 113-124. doi: 10.1002/jbmr.185

76. Baht GS, Silkstone D, Vi L, Nadesan P, Amani Y, Whetstone H, et al. Erratum: Exposure to a youthful circulation rejuvenates bone repair through modulation of b-catenin. *Nat Commun*. 2015; 6: 7761. doi: 10.1038/ncomms8761

77. Sun G, Wang Y, Ti Y, Wang J, Zhao J, Qian H. Regulatory B cell is critical in bone union process through suppressing proinflammatory cytokines and stimulating Foxp3 in Treg cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(4): 455-462. doi: 10.1111/1440-1681.12719

78. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(12): 667-676. doi: 10.1038/nrrheum.2009.217

79. Könnecke I, Serra A, El Khassawna T, Schlundt C, Schell H, Hauser A, et al. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone*. 2014; 64: 155-165. doi: 10.1016/j.bone.2014.03.052

80. Yang S, Ding W, Feng D, Gong H, Zhu D, Chen B, et al. Loss of B cell regulatory function is associated with delayed healing in patients with tibia fracture. *APMIS*. 2015; 123(11): 975-985. doi: 10.1111/apm.12439

**Сведения об авторах**

***Мироманов Александр Михайлович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: miromanov_a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1432-1844

***Гусев Кирилл Аркадьевич*** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3375-9956

***Старосельников Артём Николаевич*** – ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: dagger795@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4400-0750

***Миронова Ольга Борисовна*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: omironova4@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1684-6249

***Мироманова Наталья Анатольевна*** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: detinf-chita@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2109-4643

**Information about the authors**

***Alexander M. Miromanov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: miromanov_a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1432-1844

***Kirill A. Gusev*** – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3375-9956

***Artem N. Staroselnikov*** – Teaching Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: dagger795@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4400-0750

***Olga B. Mironova*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: omironova4@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1684-6249

***Natalya A. Miromanova*** – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Children's Infections, Chita State Medical Academy, e-mail: detinf-chita@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2109-4643

# ДЕМОГРАФИЯ
# DEMOGRAPHY

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ СРЕДЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИЗМЕРЕНИЯ

**Гольцова Е.В.**

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Евгения Викторовна Гольцова,** e-mail: jeny1963@bk.ru

**РЕЗЮМЕ**

*Статья посвящена одной из актуальных проблем современной науки – проблеме соотнесения человека с окружающей его средой. Эта проблема рассматривается научным сообществом с разных сторон, в зависимости от составляющих среды. Принято считать, что экологические аспекты исследования этого взаимодействия лежат в области биологии, химии и физиологии, а социальные науки остаются вне предмета. Человек как существо биопсихосоциальное не может не взаимодействовать с компонентами социальной среды. В статье обосновывается методика исследования состояния социальной среды, направленная на оптимизацию социально-экологического взаимодействия в системе «человек – социальная среда». Этот подход позволяет оценить факторы социальной среды в аспекте человеческого измерения. Изучение влияния факторов социальной среды на демографическое поведение человека важно для оптимизации социально-экологического взаимодействия в системе «человек – социальная среда». В статье рассматриваются условия действия организованной личности в благоприятной и неблагоприятной социальной среде, прямое и косвенное влияние факторов среды на демографические установки человека. Социальное и внутриличностное взаимодействие в человекоразмерной и нечеловекоразмерной социальной среде принимает различные формы и способы, поскольку зависит от условий действия личности, включая нормы и ценности в ближайшем окружении и обществе в целом. Факторы социальной среды, оказывающие как прямое, так и косвенное воздействие на демографическое поведение человека, могут использоваться в качестве критериев оценки человекоразмерности социальной среды. В заключении говорится о значении полученных результатов для разработки способов экологизации социальной среды и её гармонизации по отношению к человеку.*

***Ключевые слова:*** *человек, социальная среда, человекоразмерность, экологизация, демографическое развитие*

Статья получена: 14.03.2022
Статья принята: 11.04.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Гольцова Е.В. Исследование социальной среды с точки зрения человеческого измерения. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 65-71. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.7

# RESEARCH OF THE SOCIAL ENVIRONMENT IN TERMS OF HUMAN DIMENSIONS

**Goltsova E.V.**

Irkutsk State University (Karla Marksa str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
**Evgeniia V. Goltsova,**
e-mail: jeny1963@bk.ru

## ABSTRACT

*The article is devoted to one of the topical problems of modern science – the problem of correlating a person with his environment. This problem is considered by the scientific community from different angles, depending on the components of the environment. It is generally accepted that the ecological aspects of the study of this interaction lie in the field of biology, chemistry and physiology, and the social sciences remain outside the subject. Man, as a bio-psycho-social being, cannot but interact with the components of the social environment. The article substantiates the methodology for studying the state of the social environment, aimed at optimizing the socio-ecological interaction in the system "man – social environment". This approach makes it possible to assess the factors of the social environment in terms of the human dimension. The study of the influence of factors of the social environment on the demographic behavior of a person is important for optimizing the socio-ecological interaction in the "man – social environment" system. The article discusses the conditions for the action of an organized personality in a favorable and unfavorable social environment, the direct and indirect influence of environmental factors on a person's demographic attitudes. Social and intrapersonal interaction in a human-sized and non-human-sized social environment takes various forms and methods, since it depends on the conditions of the individual's action, including norms and values in the immediate environment of society as a whole. Factors of the social environment that have both direct and indirect effects on the demographic behavior of a person can be used as criteria for assessing the human dimension of the social environment. In conclusion, it is said about the significance of the results obtained for the development of ways of greening the social environment and its harmonization in relation to a person.*

***Key words:*** *human, social environment, human dimension, ecologization, demographic development*

Received: 14.03.2022
Accepted: 11.04.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Goltsova E.V. Research of the social environment in terms of human dimensions. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 65-71. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.7

Проблема соотнесения человека с окружающей его средой в современном, быстро меняющемся мире является чрезвычайно актуальной. Если исходить из того, что человек по сути является эндемиком Земли, то возникает вопрос: почему проблема его выживания и развития принимает всё большую остроту? Поиск ответа на этот вопрос приводит к рассуждениям о проблеме человекоразмерности, которая связана с наличием в окружающем мире двух относительно независимых источников определённости. Один из этих источников находится вне человека и объективен – это собственно окружающая среда. Другой источник находится в самом человеке и включает его ментальные и физические возможности. Смирнов С.А. считает эту проблему актуальной и важной для многих дисциплин, изучающих «не только природу – отношения вещей по поводу вещей, но и человека в его отношениях к вещам и к другим людям» [1], то есть, к окружающей его социальной среде, являющейся объектом исследования социальных наук. В качестве предмета выступают отдельные её факторы и условия, в той или иной степени значимые для демографического развития.

Говоря об оценке состояния социальной среды, следует отметить, что в отечественной науке она традиционно является предметом исследования в области социальной работы, в рамках которой оценивается в основном социальная микросреда и выявляются её проблемные стороны, оказывающие негативное влияние на клиента, снижающие его адаптивность и субъектность.

В социологии социальная среда обычно рассматривается либо в аспекте отдельных её факторов, либо в контексте социального пространства, включающего социальные институты и процессы. В то же время, в качестве объекта социологического исследования социальная среда в целом предстаёт довольно редко. При этом она оказывает постоянное воздействие на современного человека на трёх уровнях: на макроуровне – через политику государства и государственные институты, на мезоуровне – через политику региональных властей и региональные институты, на микроуровне – через инфраструктуру поселения и ближайшее окружение (семья, трудовой и учебный коллектив) [2]. Находясь в «эпицентре» такого сложного воздействия, человек испытывает колоссальные психофизиологические нагрузки и проявляет различные адаптационные реакции, отражающиеся на модели его демографического поведения. Демографическое поведение человека включает его действия, связанные непосредственно с рождаемостью и смертностью, брачностью и разводимостью, а также действия по отношению к своему здоровью и перемене места жительства. Поскольку демографическое поведение детерминируется факторами социальной среды, целью исследования становится разработка методики оценки состояния социальной среды в контексте оптимизации социально-экологического взаимодействия в системе «человек – социальная среда». Такая оценка поможет выяснить, каким должно быть это взаимодействие, чтобы его результатом были условия, необходимые для демографического развития территории. Эти условия могут быть реализованы в конкретных, измеримых параметрах среды, соразмерных человеку и его насущным потребностям.

Реализация поставленной цели исследования предполагает решение ряда приоритетных задач:

- на первом этапе необходимо выделить в структуре социальной среды ведущие факторы воздействия на демографическое поведение;
- на втором этапе предстоит оценить человекоразмерность этих факторов;
- на третьем этапе планируется разработка методов экологизации социальной среды, направленных на достижение демографического благополучия региона.

Первый этап был реализован в 2015–2017 гг. в рамках исследования демографического поведения молодёжи при поддержке гранта РФФИ № 15-06-08543. По результатам исследования была опубликована статья [3], в которой представлена структура социальной среды, объединяющая группы факторов, влияющих на формирование демографических установок человека. Структура основана на концепции социальной среды Н.Ф. Реймерса [4] и включает десять групп факторов. Первая группа включает жилищные условия, охватывающие не только жилую площадь, но также качество жилья и комфорт домашнего пространства. Вторая группа – экономические факторы, обеспечивающие уровень и стабильность дохода. Третья группа факторов включает возможность трудоустройства, наличие вакансий, производственный режим и условия труда, а также межличностные отношения в трудовом коллективе. Четвёртая группа связана с качеством, доступностью и возможностью продолжения образования. Большое значение имеет пятая группа, обеспечивающая соблюдение и защищённость прав человека. Шестая группа факторов обеспечивает массовые коммуникации, содержание и плотность информационного потока. Седьмая группа факторов связана с пространственной организацией поселений и транспортной доступностью. Восьмая группа отражает культурное многообразие и возможность посещения мероприятий и объектов культуры. К девятой группе относятся политические элиты, органы власти, их доступность и эффективность. Десятая группа включает инфраструктуру и качество медицинских, медико-оздоровительных, туристических и досуговых услуг [3].

Демографическое благополучие общества базируется на процессах взаимодействия человека с социальной средой. Согласно типологии С.И. Петровой, они могут носить энтропийный (отрицательный) и негэнтропийный (положительный) характер [5]. Как в социальной среде, так и внутри личности одновременно могут присутствовать энтропийные, либо негэнтропийные тенденции, а также те и другие одновременно.

Наилучшим вариантом социально-экологического взаимодействия является тот, при котором в системе «личность – социальная среда» полностью отсутствуют энтропийные тенденции, и социальная среда не ограничивает развитие личности, либо отсутствует противоборство энтропийных тенденций с негэнтропийными, благодаря чему личность не дезорганизует среду. Всё это возможно при условии человекоразмерности социальной

среды. Ранее термин «человекоразмерность» рассматривался применительно к человеку и его качествам и возможностям с точки зрения философии [6, 7]. Л.А. Степашко говорила о критерии человекоразмерности применительно к дополнительному образованию и индивидуализации обучения [8]. И.Н. Бережная рассматривала «человекоразмерность» как принцип и предлагала учитывать его при осмыслении техносферы, рассматривая её в единстве с человеком [9]. С.С. Игнатьевой было отмечено, что и социальным наукам, вслед за естественнонаучными дисциплинами, приходится опредмечивать и анализировать человекоразмерность как самостоятельную проблему и цель такого общественного развития, при котором вложения в человека и в создание человеческого капитала становятся самыми эффективными с точки зрения перспектив общественного развития [10].

Социология позволяет рассматривать человекоразмерность применительно к условиям социальной среды. Учитывая, что социальная среда имеет объективное значение по отношению к человеку, который постоянно вынужден адаптироваться к её условиям, в нашем исследовании установлен приоритет человека в системе «человек – социальная среда». В процессе адаптации человек действует как социально организованная личность, имеющая свои установки и потребности, соблюдающая общественные нормы и правила. При этом он по-разному адаптируется в социально организованной и структурированной среде с негэнтропийными тенденциями и в дезорганизованной среде с энтропийными тенденциями. Чем сильнее дезорганизована среда и ярче энтропийные тенденции в ней, тем больше подвергается стрессу человек, живущий в такой среде. В связи с этим одновременно с качественной оценкой человекоразмерности окружающей среды необходимо измерение социального самочувствия граждан. Эти задачи могут быть реализованы на втором этапе с помощью опросных методов. В таблице 1 приведены критерии оценки составляющих социальной среды в аспекте условий действия личности. По каждой составляющей дана краткая характеристика условий среды с негэнтропийными и энтропийными тенденциями.

**ТАБЛИЦА 1**

**СОЦИАЛЬНОЕ И ВНУТРИЛИЧНОСТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В ЧЕЛОВЕКОРАЗМЕРНОЙ И НЕЧЕЛОВЕКОРАЗМЕРНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ СРЕДЕ**

**TABLE 1**

**SOCIAL AND INTRAPERSONAL INTERACTION IN A HUMAN-SIZED AND NON-HUMAN-SIZED SOCIAL ENVIRONMENT**

| Составляющие социальной среды | Условия действия организованной личности | |
|---|---|---|
| | Социальная среда с негэнтропийными тенденциями | Социальная среда с энтропийными тенденциями |
| 1. Жилищные условия: размер жилой площади, качество жилья и комфорт домашнего пространства | На рынке достаточно качественного и недорогого жилья, есть возможность выбора по качеству и цене. Низкий процент ипотеки.<br>Человек приобретает квартиру любым удобным способом, либо строит дом, не уезжает из региона, имеет возможности для сезонной смены жилья. Потребности человека в жилье полностью удовлетворены. | На рынке недостаточно качественного и недорогого жилья, ограничен выбор по качеству и цене.<br>Высокий процент ипотеки.<br>Человек проживает в общежитии, у родственников или на съёмной квартире, Не может приобрести собственное жильё, откладывает расширение семьи, думает об отъезде, при возможности покидает регион. |
| 2. Экономические условия: уровень экономической обеспеченности, стабильность дохода | Экономические условия среды достаточны для осуществления насущных потребностей отдельной личности и формирования среднего класса как основной страты общества.<br>Человек удовлетворяет потребности в сохранении здоровья, образовании, а также культурные потребности и потребности самореализации, может делать накопления и путешествовать. | Экономические условия ограничены, низкие среднедушевые доходы препятствуют формированию среднего класса. Высокий уровень бедности.<br>Человек экономит на питании, образовании и лечении, откладывает демографические планы, при возможности стремится уехать «на заработки», либо мигрирует в другой регион в поисках лучших условий жизни. |
| 3. Наличие вакансий, производственный режим, условия труда и межличностные отношения, наличие вакансий на рынке труда и возможности трудоустройства | Развитый рынок труда, отсутствие или низкий уровень безработицы, высокий уровень заработной платы, есть перспектива карьерного роста.<br>Человек имеет постоянную работу, хороший и стабильный заработок. | Депрессивный рынок труда, высокий уровень безработицы, низкий уровень заработной платы.<br>Человек не может найти постоянную работу с достойным уровнем оплаты. В поисках работы может уехать из региона. Демографические планы отодвигаются на более старший возраст, либо отменяются. |

**ТАБЛИЦА 1** *(продолжение)* **TABLE 1** *(continued)*

| Составляющие социальной среды | Условия действия организованной личности | |
|---|---|---|
| | Социальная среда с негэнтропийными тенденциями | Социальная среда с энтропийными тенденциями |
| 4. Возможность получения и продолжения образования, его качество и доступность | Наличие образовательных учреждений всех форм и уровней с доступной оплатой. Наличие бюджетных мест. Человек может получить желаемое образование, не выезжая за пределы региона, обучать детей в своём регионе, не отправляя в другие регионы. | Недостаток или отсутствие образовательных учреждений с доступной оплатой. Нехватка или отсутствие мест в детских садах, бюджетных мест в учреждениях среднего и высшего образования. Человек не может получить желаемое образование, либо обучать детей и уезжает за пределы региона. |
| 5. Соблюдение правовых норм, защищённость прав человека | Законы, направленные на защиту прав и свобод человека, выполняются, а правовая защищённость создаёт основу для формирования у человека уверенности в завтрашнем дне. | Отсутствуют либо не выполняются законы, направленные на защиту прав и свобод человека. Отсутствие уверенности человека в завтрашнем дне детерминирует его миграционные намерения. |
| 6. Доступность и своевременность информации, содержание информационного потока | Развитая информационная среда, свободные СМИ. Человек имеет доступ к объективной и информация, в том числе доступ в Интернет в любом населённом пункте. | Ограниченная информационная среда, отсутствие свободных СМИ, Интернет-сетей. Человек не получает необходимой информации, не имеет коммуникации с внешним миром, что способствует миграции. |
| 7. Организация пространства поселений, транспортная доступность | Развитая сеть транспортных коммуникаций, обеспеченность видами транспорта, невысокие расходы на проезд. Человек может быстро перемещаться между населёнными пунктами и районами, добираясь на работу и учёбу независимо от сезонности. | Сеть транспортных коммуникаций не развита, отсутствует возможность посещения отдалённых районов и населённых пунктов. Плохая обеспеченность видами транспорта, высокие цены на проезд. Человек не может перемещаться между населёнными пунктами и районами, из-за чего бросает работу или учёбу и при возможности мигрирует за пределы региона. |
| 8. Культурное многообразие, возможность посещения театров, музеев, выставок и т.п. | Развитая сеть культурных учреждений (театров, музеев, библиотек). Человек удовлетворяет свои культурные потребности, гармонично развивается личность. | Отсутствие либо недостаток культурных учреждений не позволяет человеку удовлетворять культурные потребности, не развивается и не самоактуализируется его личность. |
| 9. Политические элиты, органы власти, взаимодействие с ними | Политические элиты открыты гражданам, представляют и отстаивают их интересы. Активное и пассивное избирательное право не нарушается. Человек доверяет властям, активно участвует в политической деятельности. | Политические элиты не представляют интересы граждан. Избирательные права нарушены, человек не может участвовать в политической деятельности, не доверяет властям, политически пассивен, игнорирует выборы, не видит перспективы развития. |
| 10. Возможность отдыха и оздоровления, качество туристических и досуговых услуг | Хорошо развита сеть санаториев и лечебно-оздоровительная инфраструктура в целом. Имеется развитая индустрия отдыха и досуга, есть возможность для занятий физкультурой и спортом, вести здоровый образ жизни. Человеку доступны качественные медицинские услуги и отдых. | Лечебно-оздоровительная инфраструктура, индустрия отдыха и досуга не развиты. Человек не может получить качественные медицинские услуги и отдых, в результате чего страдает его здоровье, в том числе репродуктивное. Для ведения здорового образа жизни и приобщения к нему детей не хватает средств или времени. |

Из таблицы 1 видно, что все факторы социальной среды, имеющие энтропийные тенденции, способствуют изменению демографического поведения и стимулируют человека к изменению репродуктивных планов (отказу от рождения детей), а также к миграции из региона. Первые два фактора, а именно жилищный и экономический, непосредственно и в наибольшей степени влияют на репродуктивные планы человека,

отдельные факторы сильнее стимулируют миграционные намерения.

Следует отметить, что примеры, приведённые в таблице 1, не исчерпывают всего многообразия взаимного воздействия человека с окружающей среды. Например, в политической составляющей социальной среды воздействие может проявляться не только в аспекте участия человека в выборах или взаимодействии с властями. С точки зрения соразмерности человека и политической среды можно рассмотреть различные факторы, имеющие отношение как к личности, так и к среде. Это могут быть требования, предъявляемые к физиологическому (биологическому) состоянию чиновника, его моральным качествам, системе ценностей и т. д. Требования к среде должны обеспечить индивиду стабильное существование и развитие без использования таких негативных явлений коррупционные «откаты» и запрет на получение дополнительных доходов. Непрекращающийся процесс удорожания жизни при фиксированной заработной плате и установленных запретах на получение дополнительных доходов подталкивает чиновников к поиску путей пополнения личного бюджета [11].

Ряд факторов, не представленных в таблице 1, имеют косвенное влияние на демографическое поведение человека и могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки человекоразмерности социальной среды как места обитания. Это такие критерии, как безопасность, эстетика, комфорт, возможность самореализации, а также сакральность и память места. На наш взгляд, наиболее значимыми для развития являются критерии безопасности и возможности самореализации. Их высокая значимость связана, во-первых, с комплексностью, обусловленной одновременно несколькими факторами, указанными в таблице. Например, правовая составляющая играет исключительную роль в обеспечении безопасности человека, который может получить со стороны структур безопасности защиту от социальных поллютантов. В современном мире безопасность является для человека базовой потребностью. Критерий возможности самореализации также является комплексным, поскольку для самореализации необходимы не только развитая инфраструктура рынка труда, но и доступность способов реализации, которая, в свою очередь, связана с уровнем дохода, уровнем образования и даже состоянием здоровья человека. Если уровень дохода и образования обеспечивают человеку гарантии получения нужной специальности, то состояние здоровья гарантирует возможность применить полученные компетенции и самореализоваться в полной мере.

Для наиболее полной и объективной оценки человекоразмерности социальной среды, кроме основных критериев, апробированных в предыдущих исследованиях, необходимо включать в опросные методики дополнительные критерии, такие как безопасность, эстетика, комфорт, возможность самореализации, а также сакральность и память места. В качестве инструментария для исследований данной проблемы предлагаются ранее успешно апробированные методики массового опроса населения и экспертного опроса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование человекоразмерности социальной среды позволит получить и оценить совокупность факторов, детерминирующих демографическое поведение населения в аспекте его воспроизводства и использовать полученные результаты для разработки способов экологизации социальной среды, направленных на её гармонизацию по отношению к человеку и достижение их максимальной соразмерности.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов С.А. Человекоразмерность города. *ΠΡΑΞΗΜΑ. Проблемы визуальной семиотики*. 2019; 2(20): 13-32. doi: 10.23951/2312-7899-2019-2-13-32

2. Гольцова Е.В. *Демографическое поведение населения в условиях современной социальной среды*. Иркутск: Оттиск; 2013.

3. Гольцова Е.В. Миграционное поведение молодёжи Иркутской области. *Социологические исследования*. 2017; 5: 103-109.

4. Реймерс Н.Ф. *Экология. Теории, законы, правила, принципы, гипотезы*. М.: Россия Молодая; 1994.

5. Петрова С.И. Социальная среда: проблемы интерпретации. *Бюллетень науки и практики*. 2016; 4(5): 247-251. doi: 10.5281/zenodo.54601

6. Петров М.К. Человеческая размерность и мир предметной деятельности. *Высшее образование в России*. 2010; 4: 108-118.

7. Абушенко В.Л. Понятие человеко(раз)мерности в культурсоциологии М.К. Петрова. *Социологический альманах*. 2015; 6: 283-295.

8. Степашко Л.А. Образование как общественный институт; аспект «человекоразмерности». *Философия образования*. 2007; 2(19): 4-11.

9. Бережная И.Н. Принцип человекоразмерности в философском осмыслении техногенных реалий. *Экономика, общество, человек: межвузовский сборник научных трудов*. 2017: 90-96.

10. Игнатьева С.С. Проблема человекоразмерности модернизационных процессов. *Культура и цивилизация*. 2017; 7(5A): 415-434.

11. Старостин А.М., Тованчова Е.А. Человекоразмерность современного государственного управления: проблемы и риски. *Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. Серия: Исторические науки. Культурология. Политические науки*. 2019; 2: 93-99.

## REFERENCES

1. Smirnov SA. Human dimension of the city. *ΠΡΑΞΗΜΑ. Journal of Visual Semiotics*. 2019; 2(20): 13-32. (In Russ.). doi: 10.23951/2312-7899-2019-2-13-32

2. Goltsova EV. *Demographic behavior of the population in the conditions of the modern social environment*. Irkutsk: Ottisk; 2013. (In Russ).

3. Goltsova EV. Migration behavior of the youth of the Irkutsk region. *Sociological Studies*. 2017; 5: 103-109. (In Russ).

4. Reimers NF. *Ecology. Theories, laws, rules, principles, hypotheses*. Moscow: Rossiya Molodaya; 1994. (In Russ).

5. Petrova SI. Social environment: problems of interpretation. *Bulletin of Science and Practice*. 2016; 4(5): 247-251. (In Russ). doi: 10.5281/zenodo.54601

6. Petrov MK. Human dimension and the world of objective activity. *Higher Education in Russia*. 2010; 4: 108-118. (In Russ).

7. Abushenko VL. The concept of human dimension in cultural sociology M.K. Petrov. *Sotsiologicheskiy al'manakh*. 2015; 6: 283-295. (In Russ).

8. Stepashko LA. Education as a public institution; aspect of "human dimension". *Philosophy of Education*. 2007; 2(19): 4-11. (In Russ).

9. Berezhnaya IN. The principle of human dimension in the philosophical understanding of technogenic realities. *Ekonomika, obshchestvo, chelovek: mezhvuzovskiy sbornik nauchnykh trudov*. 2017: 90-96. (In Russ).

10. Ignatieva SS. The problem of human dimensions of modernization processes. *Culture and Civilization*. 2017; 7(5A): 415-434. (In Russ).

11. Human dimensions of modern public administration: problems and risks. *Humanities, Socio-economic and Social Sciences. Series: Historical Sciences. Culturology. Political science*. 2019; 2: 93-99. (In Russ).

**Сведения об авторе**

***Гольцова Евгения Викторовна*** – кандидат философских наук, доцент кафедры социальной философии и социологии Института социальных наук, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: jeny1963@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-5994-7766

**Information about the author**

***Evgeniia V. Goltsova*** – Cand. Sc. (Philos.), Associate Professor at the Department of Social Philosophy and Sociology, Institute of Social Sciences, Irkutsk State University, e-mail: jeny1963@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-5994-7766

Статья опубликована в рамках Международной научно-практическойы конференции «Взаимосвязь глобальных и региональных воздействий в системе современных обществ: трансформации социальных пространств, социально-демографические изменения и пандемические процессы»

# СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОБЩЕСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ В УСЛОВИЯХ ПОСТГЛОБАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

**Грабельных Т.И.,**
**Саблина Н.А.,**
**Лесниковская Е.В.**

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Грабельных Татьяна Ивановна,**
e-mail: sociolab@bk.ru

## РЕЗЮМЕ

*В статье рассматривается общесистемное воздействие социально-демографических факторов в общественном развитии стран и регионов в условиях постглобальной реальности. Акцентировано внимание, что современные демографические изменения выступают следствием глобальных трансформационных процессов. Показана перманентная взаимосвязь демографических процессов с изменениями климата на планете, появлением и распространением новых инфекционных заболеваний, развитием цифровых технологий и др. Уточнено значение понятия «постглобальная реальность» в аспекте уникальности современных условий общественного развития, при которых прослеживается стремление человека и общества к «открытости» в условиях нарастания «социальной закрытости» и «социальной напряжённости», что свидетельствует об ограниченности возможностей социума в регулировании социально-демографических процессов. Сделан вывод, что распространение новых инфекционных заболеваний в XXI в., в особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19, способствовало появлению новых групп проблем, связанных с ухудшением состояния здоровья, повышением уровня смертности, снижением репродуктивного и трудового потенциала населения. Авторами обосновано становление концепции «глобального детерминизма» в аспекте роли социально-демографических факторов в общественном развитии стран и регионов в условиях постглобальной реальности. В числе наиболее влиятельных концепций, способствующих её развитию, выделены «географический детерминизм», «экономический детерминизм» и собственно «демографический детерминизм». По материалам социологического исследования показано, что новые внешние и внутренние вызовы и новые кризисы системного порядка в XXI в. способствуют социальным потрясениям и глубоким трансформациям. Выявлено, что устойчивость общественного развития в фокусе общественного мнения напрямую связана с эффективным государственным управлением и регулированием, эффективностью стратегий национальной безопасности и стратегий социально-экономического и социально-демографического развития стран и регионов.*

***Ключевые слова:*** *общественное развитие, социально-демографические процессы, глобализация, постглобальная реальность, демографический детерминизм, глобальный детерминизм, пандемия*

Статья получена: 02.03.2022
Статья принята: 24.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Грабельных Т.И., Саблина Н.А., Лесниковская Е.В. Социально-демографические факторы общественного развития в условиях постглобальной реальности. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 72-82. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.8

# SOCIO-DEMOGRAPHIC FACTORS OF SOCIAL DEVELOPMENT IN THE CONDITIONS OF POST-GLOBAL REALITY

**Grabelnykh T.I.,**
**Sablina N.A.,**
**Lesnikovskaya E.V.**

Irkutsk State University
(Karla Marksa str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Tatyana I. Grabelnykh,**
e-mail: sociolab@bk.ru

## ABSTRACT

*The article considers the system-wide impact of socio-demographic factors in the social development of countries and regions in the context of post-global reality. It is emphasized that modern demographic changes are the result of global transformation processes. The permanent relationship of demographic processes with climate change on the planet, the emergence and spread of new infectious diseases, the development of digital technologies, etc. is shown. The meaning of the concept of "post-global reality" is clarified in terms of the uniqueness of modern conditions of social development, in which the desire of a person and society for "openness" is traced in the conditions of growing "social closeness" and "social tension", which indicates the limited possibilities of society in regulating socio-demographic processes. It is concluded that the spread of new infectious diseases in the 21st century, especially the new coronavirus infection COVID-19, has contributed to the emergence of new groups of problems associated with a deterioration in health status, an increase in mortality, a decrease in the reproductive and labor potential of the population. The authors substantiate the formation of the concept of "global determinism" in terms of the role of socio-demographic factors in the social development of countries and regions in the context of post-global reality. Among the most influential concepts that contribute to its development are "geographical determinism", "economic determinism" and actually "demographic determinism". Based on the materials of a sociological study, it is shown that new external and internal challenges and new crises of a systemic order in the 21st century contribute to social upheaval and profound transformations. It was revealed that the sustainability of social development in the focus of public opinion is directly related to effective public administration and regulation, the effectiveness of national security strategies and strategies for the socio-economic and socio-demographic development of countries and regions.*

***Key words:*** *social development, socio-demographic processes, globalization, post-global reality, demographic determinism, global determinism, pandemic*

Received: 02.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Grabelnykh T.I., Sablina N.A., Lesnikovskaya E.V. Socio-demographic factors of social development in the conditions of post-global reality. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 72-82. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.8

## РАЗДЕЛ 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ ГЛОБАЛЬНЫХ ТРАНСФОРМАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

В последнее десятилетие приобрело особую актуальность изучение социальных процессов постглобальной реальности, когда на смену выделения одного из доминирующих факторов общественного развития пришло понимание комплексного воздействия большой группы факторов (экономических, политических, демографических, географических и др.) в их взаимосвязи. В XXI в. в новых условиях глобализации, охватившей страны, регионы и мир в целом, особое внимание стало уделяться этике биотехнологий и этике окружающей среды, одним из направлений которых выступили этика климатических изменений и этика поколений. Реализация обозначенного подхода высветила перманентную взаимосвязь с проблемами народонаселения. Так, в феврале 2015 г. Иркутский государственный университет принимал профессора Сорбонны Жана-Касьена Билье с публичной лекцией по этике климатических изменений под названием «Ответственны ли мы за изменения климата планеты перед будущими поколениями?». В тот период нам казалось, что вопросы климата относятся к разряду глобальных проблем с возможностями решения, доступными по сложности для человечества с учётом существующего миропорядка. Сегодня для нас однозначно, что климатические изменения на планете, как и новые демографические процессы, – это постглобальная реальность в классическом для своей эпохи её понимании. В эпоху стремительного роста цифровизации и технологических изменений в значительной мере усилилось воздействие технологических факторов на природу и общество, в ответ на которые сформировалась целая система обратного влияния природных факторов [1]. Последние оказали значительное влияние на социально-демографические процессы (динамику численности населения, темпы рождаемости и смертности, среднюю ожидаемую продолжительность жизни и др.). Мы констатируем таким образом, что в XXI в. изменения климата на планете, отражающиеся на качественных характеристиках народонаселения, относятся к числу «более глобальных изменений» (иными словами, «постглобальных»), чем те, которые прослеживались до сих пор. Уже не вызывает сомнений, что цифровая цивилизация, ставя своими приоритетами прорывные направления в сфере науки и технологий, должна отдавать преимущество тем цифровым технологиям и цифровым индустриям, которые с необходимостью учитывают демографические изменения. Между тем, приходится признать, что баланс между природой и постиндустриальным (информационным, техноцентристским) обществом сегодня склоняется в сторону последнего. В прогнозах на последующие среднесрочные и долгосрочные периоды, полагаем, что население разных стран мира столкнётся с неизбежными последствиями глубинных трансформационных процессов, в том числе и процессов углубления глобальной нестабильности.

Выступление российского Президента В.В. Путина на Саммите по вопросам климата 22 апреля 2021 г. подтверждает, что нужно совместными усилиями восстанавливать «всеобщий природный баланс» [2]. Это видится возможным только в случае объединения усилий всего мирового сообщества. По мнению Президента РФ, борьба за сохранение климата может осуществляться посредством комплексного решения проблем, связанных с глобальным потеплением: «вопросами поглощения углекислого газа, накопленного в атмосфере» посредством развития экосистем; «по расчётам и мониторингу объёмов эмиссии всех видов вредных выбросов в атмосферу» на основе широкого эффективного международного сотрудничества и совместных научных исследований, реализации «практически значимых климатических проектов»; «объединения усилий всего мирового сообщества» и активизации международного сотрудничества [2]. Высоко актуален в настоящее время тезис докладчика о том, что «…глобальное развитие должно быть не просто “зелёным”, но и устойчивым во всей полноте этого понятия. Причём для всех стран без исключения. А, соответственно, тесно увязываться с продвижением вперёд по таким актуальным направлениям, как борьба с бедностью и сокращение разрывов в развитии между странами» [2]. Видится прямая зависимость между обозначенными процессами и социально-демографическими изменениями в современном мире.

Поэтому представляется логичным для сохранения планеты Земля сохранение человека как вида. В свете появления и распространения по всей планете новой коронавирусной инфекции COVID-19 оправдана тревога учёных относительно увеличения количества инфекционных заболеваний из-за глобального потепления. На повестке дня – сохранение биоразнообразия на планете, передача базовых ценностей будущим поколениям. Появление и распространение новых инфекционных заболеваний наряду с информационно-технологическими факторами способствовали появлению новых групп проблем, связанных с ухудшением состояния здоровья, повышением уровня смертности, снижением репродуктивного и трудового потенциала населения.

Учитывая скорость развития глобальных процессов, не следует забывать их общесистемное влияние на взаимосвязь природы и общества, векторы и содержание общественного развития. В анализе современного этапа глобализации в аспекте общественного развития важно понимание всей совокупности проблем – её природы, направленности, скорости развёртывания процессов, структурных преобразований, системы и логики трансформационных изменений, последствий масштабных потрясений. С одной стороны, среди доминирующих природных факторов – климатические изменения, динамика экосистем, изменения почвы, флоры и фауны на планете, всего биологического разнообразия; с другой стороны, в качестве главных факторов воздействия на общественное развитие выступают технологические факторы, общемировые экономические, политические, социально-демографические и социокультурные изменения. При этом социально-демографический фактор по многим показателям общественного развития на сегодняшний день выступает определяющим в системе факторов взаимовлияния.

## РАЗДЕЛ 2. ФАКТОРЫ И СПЕЦИФИКА СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАЗВИТИИ СОВРЕМЕННЫХ ОБЩЕСТВ: УНИКАЛЬНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

В фокусе современных междисциплинарных исследований – сохранение и расширение границ территориальных идентичностей, укрепление региональных и межрегиональных связей, реализация геополитических стратегий, создание внешних и внутренних институционально оформленных межгосударственных «блоков», регулирование социально-демографических процессов и многое другое. В рамках социологических отраслей научного знания требуют обновления такие её отрасли, как демография, социология глобальных процессов, социология регионального развития, социология здравоохранения, биосоциология и социология безопасности.

Этика глобальных и региональных воздействий в развитии современных обществ сегодня отражает и основную идею «природоцентризма», прослеживаемую ещё с античной философии, когда во взаимодействиях природы, общества и человека природа занимала главенствующее место. Полагаем, что данный тезис развивал и В.И. Вернадский в своих учениях о биосфере и ноосфере, заслугу которого мы отмечали ранее в своей работе «К изучению системы взаимосвязей общества и природы в пространстве Байкала» [3]. Усиление обозначенных воздействий на этапе становления новой цифровой цивилизации приводит к переосмыслению места человека как функции биосферы. В процессе внешних и внутренних воздействий и изменения природы социальных взаимодействий человек может утратить определённость своего существования в социальном мире, в результате чего происходит его большая зависимость от природного мира. «Убегая от природы», человек вследствие глобальных и региональных воздействий, несмотря на достижения технологизации и цифровизации, снова «возвращается к природе». Это происходит в том случае, когда социум становится недостаточно комфортным пространством («закрытым», «изолированным», «колючим», «напряженным») для проживания и коммуникаций человека.

Современные условия, при которых прослеживается стремление человека и общества к «открытости» в условиях нарастания «социальной закрытости» и «социальной напряжённости», мы характеризуем и как условия постглобальной реальности. Специфика социально-демографических процессов в этой связи отчётливо проявляется в динамике рождаемости, смертности, средней ожидаемой продолжительности жизни, брачности и разводимости. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 позволила увидеть такую глубинную взаимосвязь, а также ограниченность возможностей современного социума в регулировании социально-демографических процессов.

Проведённый анализ данных Росстата показал, что в пандемический период наблюдается значительное увеличение убыли населения по сравнению с допандемическим. Так, в сравнении данных 2019 и 2020 гг. показатели рождаемости на 1000 человек населения РФ составили 10,1 и 9,8 соответственно, смертности – 12,3 и 14,6; резкой негативной динамикой характеризуется естественная убыль населения – от –2,2 до –4,8 (показатель естественного прироста снизился за год до уровня 2006 г.; с 2006 г. до 2016 г. прослеживалась положительная динамика изменения показателя естественного прироста населения) [4]. На протяжении последних

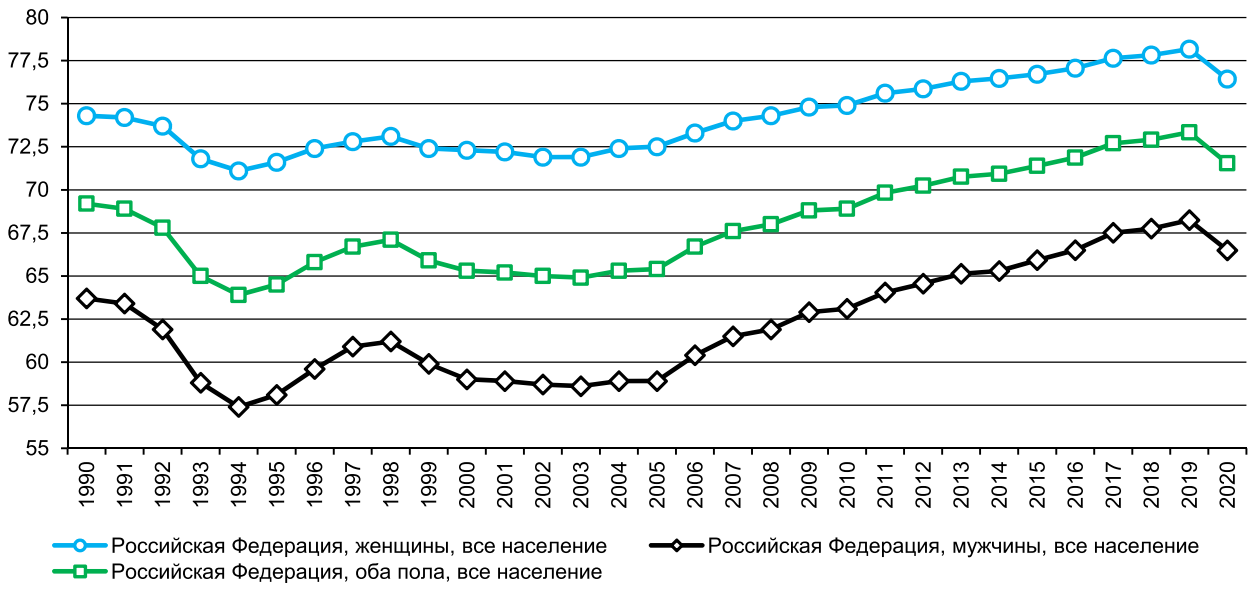



***РИС. 1.***
*Динамика ожидаемой продолжительности жизни при рождении в РФ за период с 1990 по 2020 г. (год, значение показателя за год) [5]*

***FIG. 1.***
*Dynamics of life expectancy at birth in the Russian Federation for the period from 1990 to 2020 (year, indicator value for the year) [5]*

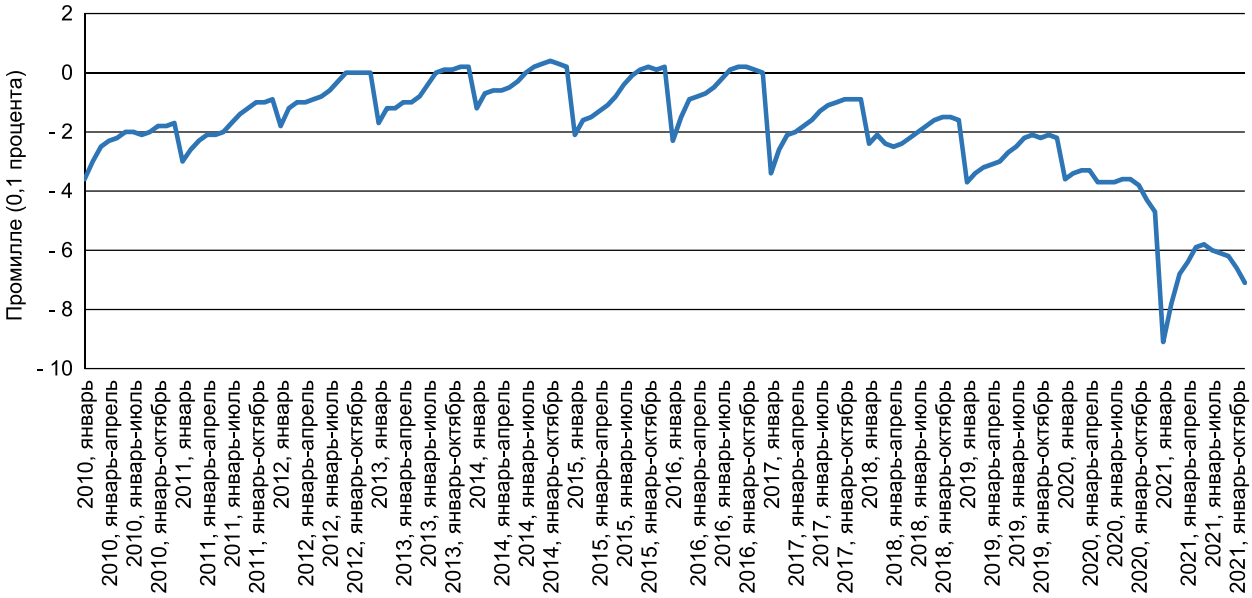



***РИС. 2.***
*Общий коэффициент естественного прироста (оперативные данные) (промилле (0,1 процента)) в РФ за период с января 2010 г. по январь-сентябрь 2021 г. [8]*

***FIG. 2.***
*Total rate of natural increase (live data) (ppm (0.1 percent)) in the Russian Federation for the period from January 2010 to January-September 2021 [8]*

10 лет в допандемический период в показателях ожидаемой продолжительности жизни при рождении прослеживается последовательная тенденция роста с 68,9 года в 2010 г. до 73,34 года в 2019 г. Пандемия способствовала резкому снижению ожидаемой продолжительности жизни при рождении практически до уровня пятилетней давности до 71,54 года в 2020 г. (рис. 1) [5]. Также наблюдается значительное снижение числа заключённых браков в расчёте на 1000 человек населения с 6,5 в допандемический период в 2019 г. до 5,3 в пандемический период в 2020 г. [6]. При этом прослеживается незначительное снижение числа разводов в расчёте на 1000 человек населения с 4,2 в 2019 г. до 3,9 в 2020 г. [7].

Также обнаружилось, что для каждой новой волны пандемии характерна своя динамика социально-демографических процессов (рис. 2) [8], подтверждающая возрастание значения социально-демографических факторов в системе «глобальной» детерминации.

## РАЗДЕЛ 3. СТАНОВЛЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ «ГЛОБАЛЬНОГО ДЕТЕРМИНИЗМА» В АСПЕКТЕ РОЛИ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОБЩЕСТВЕННОМ РАЗВИТИИ СТРАН И РЕГИОНОВ В УСЛОВИЯХ ПОСТГЛОБАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

В рассматриваемый период пришло понимание, что современные мировые катастрофы и кризисы – это не только и не просто проблема сложного в XXI в., по сути, это постсовременная характеристика сложного, проявляемого во взаимодействиях человека, общества и природы. В свете развития социальной мысли в XXI в. представляется важным отметить, что одной из научных гипотез становления новой концепции «глобального детерминизма» выступила её опора на концептуальные основания «географического детерминизма», «экономического детерминизма» и «демографического детерминизма», отражающие накопленный теоретический опыт.

Как известно, концепция «географического детерминизма» получила развитие в работе Шарля Луи Монтескье «О духе законов» (Женева, 1748 г.), в которой обосновывается соответствие законов со «свойствами народа, для которого они установлены» [9]. По мнению учёного, «…необходимо, чтобы законы соответствовали природе и принципам установленного или устанавливаемого правительства, имеют ли они целью устройство его, – что составляет задачу политических законов, – или только поддержание его существования, – что составляет задачу гражданских законов» [9]. Совокупность отношений, с этим связанных, в труде было охарактеризовано как «дух законов», при этом политические законы не отделялись от гражданских законов. Взяв за основу данный тезис, Шарль Луи Монтескье утверждал, что законы «…должны соответствовать физическим свойствам страны, её климату – холодному, жаркому или умеренному, – качествам почвы, её положению, размерам, образу жизни её народов – земледельцев, охотников или пастухов, – степени свободы, допускаемой устройством государства, религии населения, его склонностям, богатству, численности, торговле, нравам и обычаям; наконец, они связаны между собой и обусловлены обстоятельствами своего возникновения, целями законодателя, порядком вещей, на котором они утверждаются» [9]. Труд, опубликованный в 1748 г., отражал влияние климата на динамику и состояние народонаселения стран (Ев-

ропы, Китая, Индии и др.). Именно в зависимости от такого соответствия рассматривалась им и природа человека (характер ума, душевная бодрость, выносливость, мужество, любовь, развитие чувствительности и др.). Климат в концепции «географического детерминизма» является определяющим фактором, влияющим на законы, государственное устройство и общественное развитие. Анализ был проведён на примере стран Европы, Азии, Африки и Америки [9]. Уже в тот период климатические и демографические изменения рассматривались с глобальных общесистемных позиций как доминантные факторы общественного развития.

В России теория «географического детерминизма» получила своё развитие в научных трудах Л.И. Мечникова [10]. Отличием его подхода явилось рассмотрение влияния географической среды (великих исторических рек) на общественное развитие в контексте зарождения и развития цивилизации. «Географический детерминизм», отражающий совокупность разных идей и теорий в общецивилизационном аспекте, сегодня продолжает привлекать внимание учёных именно благодаря глобальному аспекту. Л.И. Мечников сыграл значительную роль в понимании проблем социальной солидарности в условиях глобализации, влияния географической среды на социальный прогресс и общественное развитие. В последующие исторические периоды идеи, отражённые в концепциях «географического детерминизма», получали разное звучание и развитие. Климатические изменения на планете способствовали своего рода ренессансу идей «географического детерминизма» в аспекте взаимосвязей глобальных и региональных воздействий в развитии современных обществ.

Что касается концепции «экономического детерминизма», то её значение напрямую связано с материалистическим пониманием истории, теорией классов и классовой борьбы К. Маркса [11]. Определяющим фактором в общественном развитии выступил экономический фактор (соответствие производительных сил производственным отношениям, место субъекта в системе общественного производства, его отношение к орудиям и средствам производства, роль субъекта в общественной организации труда и др.). Системный анализ особенностей развития общественно-экономических формаций позволил представителям марксизма обосновать переходы от одного типа обществ к другим (от рабовладельческого к феодальному обществу, от феодального к капиталистическому обществу, от капиталистического к коммунистическому обществу). Данный подход характеризуется в развитии социальной и экономической мысли как формационный социально-экономический подход. В концепции «экономического детерминизма» мы находим обоснование принципов капитализации общества и перехода экономики на новую индустриальную ступень развития. При этом особое внимание отводилось демографическим факторам (динамике населения, соотношению рождаемости и смертности, миграционным процессам, урбанизации, трудовому потенциалу населения и др.). Важно отметить, что концепция «экономического капитала» К. Маркса («экономического детерминизма») сыграла огромную историческую роль в общественном развитии разных стран последующих столетий. Концепция «экономического детерминизма» сегодня представляет некий обобщённый образ концепций, отражающих уровень экономического развития стран, определяющих их лидерство на мировой арене.

В свете становления концепции глобального детерминизма ярко прослеживается развитие идей представителей «демографического детерминизма» (Т.Р. Мальтус, Э. Дюркгейм, И.И. Мечников, Д.И. Валентей и др.). Начиная с античности, учёные видели органичной взаимосвязь социально-экономических процессов и общественного развития в целом с численностью и половозрастной структурой населения, уровнем рождаемости и смертности, старением населения, динамикой брачности и разводимости, характеристиками состава домохозяйств (семей), детностью семьи и др. В разные исторические периоды акцентировалось внимание на темпах роста населения или его неравномерности, высокой смертности (в том числе, «мужской сверхсмертности»), перенаселении, продолжительности жизни и проч. Позже среди основных характеристик населения стали преобладать: «демографические взрывы», «демографические переходы», «эмансипация женщин», регулирование рождаемости, репродуктивное поведение, демографическая политика, миграционные процессы. Как зарубежными, так и отечественными исследователями во все времена виделось значительное влияние демографического фактора на переход обществ на новую цивилизационную ступень развития. В свете борьбы за ресурсы в современном мире, решения проблем социального неравенства и социальной несправедливости актуализируются некоторые из идей Т.Р. Мальтуса. Согласно его известному закону о народонаселении, существует перманентная взаимосвязь между воспроизводством населения и имеющимися ресурсами: «Закон этот состоит в проявляющемся во всех живых существах постоянном стремлении размножаться быстрее, чем это допускается находящимся в их распоряжении количеством пищи… Количество народонаселения неизбежно ограничивается средствами существования» [12]. С момента написания книги «Опыт закона о народонаселении» в 1803 г. (второе издание) произошла не одна экономическая, социальная и научная «революции» в понимании социально-демографических проблем. На сегодняшний день действуют современные механизмы регулирования социально-демографических процессов на основе государственной демографической политики.

Мы полагаем, что в современный период совокупность социально-демографических факторов по силе своего влияния на общественное развитие по-прежнему играет огромную роль и детерминирует направленность социально-экономического развития стран и регионов.

Таким образом, среди различных научных школ и традиций мы по праву значительного исторического вклада выделяем как основополагающие в понимании проблем «глобального детерминизма» научные концепции «географического детерминизма», «экономического детерминизма» и «демографического детерминиз-

ма». Несмотря на последующие модификации, указанные концепции являются одними из основных по своему значению в становлении современной концепции «глобального детерминизма».

## РАЗДЕЛ 4. НОВЫЕ ВЫЗОВЫ И НОВЫЕ КРИЗИСЫ XXI В. И МЕХАНИЗМЫ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОБЩЕСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ В ФОКУСЕ ОБЩЕСТВЕННОГО МНЕНИЯ: РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ

В июле 2020 г. Социологической лабораторией региональных проблем и инноваций ИСН и НИЧ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» был проведён социологический опрос на тему «Новые кризисы и социально-турбулентные процессы» (научный руководитель проекта – доктор социологических наук, профессор Т.И. Грабельных). Цель исследования состояла в выявлении мнений населения региона по вопросам социальной устойчивости и социальной турбулентности при нарастании кризисных явлений в обществе в условиях новых вызовов. Опрос населения Иркутской области был проведён на онлайн-платформе iAnketa.ru. Всего было опрошено 1319 чел., ошибка выборки составила 2,7 %. Социальный портрет респондента отличается следующими характеристиками: участники опроса – это мужчины (43,3 %) и женщины (56,7 %) различных возрастных групп, большая часть из которых проживает в городской местности (78,4 %), в сельской местности – 21,6 %; по уровню образования, как правило, это высокообразованные люди, почти половина из которых состоит в браке и имеет детей; почти половина опрошенных работают, причём в самых разных сферах – торговля и сфера обслуживания (13,6 %); наука и образование (13,0 %); производство, промышленность (9,1 %); государственное и муниципальное управление (7,1 %); социальная сфера (6,4 %) и др. Распределение респондентов по жилищным условиям показало, что почти треть опрошенных проживают в собственной квартире без обременения прав (28,4 %); часть респондентов проживает в собственном доме (24,9 %); другие проживают с родителями или другими родственниками (16,7 %); кто-то проживает в съёмной квартире/доме (14,1 %); есть те, кто проживает в собственной квартире с обременением прав в силу ипотеки (10,7 %); также некоторые до сих пор проживают в общежитии (4,2 %). На «другое» указали лишь 0,9 %. Мы видим, что в социологическом опросе, а он проводился в летний период, приняла участие преимущественно активная, образованная часть общества, с развитой трудовой и профессиональной мотивацией, отличающаяся сформированным социальным статусом. Если вопросы о семье, детях и месте проживания послужили для нас индикатором в определении состояния и зон комфортности жизнеустройства, то вопросы об образовании, социальном статусе и профессиональной сфере деятельности дают возможность измерить место и роль субъекта в социальном пространстве – своего города, села, региона, страны. Взаимосвязь глобальных и региональных воздействий в развитии современных обществ в условиях «старых» и «новых» кризисов отчётливо проявляется на всех уровнях. Поэтому для нас было важно выявление общественного мнения по вопросам видения специфики влияния на общество «новых кризисов» и «социально-турбулентных процессов».

В процессе исследования респондентам был задан вопрос: «Современный мир и общество начала XXI в. испытывают новые серьёзные потрясения и трансформации. Согласны ли Вы с утверждением о том, что этому способствуют новые внешние и внутренние вызовы и новые кризисы системного порядка?». Полученные данные по отдельному российскому региону – Иркутской области – подтверждают влияние/воздействие «новых внешних и внутренних вызовов и новых кризисов системного порядка» (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТОВ РЕСПОНДЕНТОВ НА ВОПРОС: «СОВРЕМЕННЫЙ МИР И ОБЩЕСТВО НАЧАЛА XXI ВЕКА ИСПЫТЫВАЮТ НОВЫЕ СЕРЬЁЗНЫЕ ПОТРЯСЕНИЯ И ТРАНСФОРМАЦИИ. СОГЛАСНЫ ЛИ ВЫ С УТВЕРЖДЕНИЕМ О ТОМ, ЧТО ЭТОМУ СПОСОБСТВУЮТ НОВЫЕ ВНЕШНИЕ И ВНУТРЕННИЕ ВЫЗОВЫ И НОВЫЕ КРИЗИСЫ СИСТЕМНОГО ПОРЯДКА?»**

**TABLE 1**

**DISTRIBUTION OF RESPONDENTS' ANSWERS TO THE QUESTION: "THE MODERN WORLD AND SOCIETY AT THE BEGINNING OF THE 21st CENTURY ARE EXPERIENCING NEW SERIOUS UPHEAVALS AND TRANSFORMATIONS. DO YOU AGREE WITH THE STATEMENT THAT NEW EXTERNAL AND INTERNAL CHALLENGES AND NEW SYSTEMIC CRISES CONTRIBUTE TO THIS?"**

| Варианты ответов | Количество ответов | Доля, % |
|---|---|---|
| Полностью согласен | 461 | 35,0 |
| Скорее согласен, чем не согласен | 547 | 41,5 |
| Скорее не согласен, чем согласен | 157 | 11,9 |
| Полностью не согласен | 69 | 5,2 |
| Затрудняюсь ответить | 85 | 6,4 |
| **Всего** | **1319** | **100,0** |

Из таблицы 1 отчётливо виден достаточно высокий уровень сформированности общественного мнения по переживаемым населением новым серьёзным потрясениям и трансформациям.

В контексте проблем общественного развития также был задан вопрос: «На Ваш взгляд, ослабление и/или потеря социальной устойчивости (статусов, ролей, сфер деятельности, технологий, индустрий и др.) и одновременно нарастание социальной турбулентности (непрерывных потрясений в обществе) – это закономерное следствие общественного развития?». Распределение

ответов проявилось следующим образом: 60,0 % опрошенных ответили «да», что это закономерное следствие общественного развития; 22,7 % отметили «нет» и 17,2 % затруднились ответить. Интерпретируя полученные результаты, можно увидеть как сформированную готовность людей к восприятию потрясений в обществе, так и сделать вывод об определённом уровне адаптивности населения к нарастанию социальной турбулентности. Примечательно, что одним из новых кризисных явлений в обществе, вызывающих «социальные потрясения», была названа пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В задачи исследования также входило выявление доминантных факторов воздействия. С этой целью был задан вопрос: «Какие внешние и внутренние вызовы способствуют усилению «социальных потрясений»?». Как мы видим из данных, представленных в таблице 2, среди главных вывозов – казалось бы «традиционные» социально-политические (21,1 %) и социально-экономические (20,7 %) вызовы. «Пандемические» вызовы заняли третью позицию в системе сильных воздействий (18,5 %). Обращают на себя также внимание по силе воздействия «экологические», «социально-демографические» и «ноосферные» (прорывного характера, связанные с формированием нового поколения людей с другим мышлением и интеллектом) вызовы. Между тем, на сегодняшний день на примере одного российского – Иркутского – региона не прослеживается прямой взаимосвязи между «технологическими» и «биосферными» вызовами и усилением «социальных потрясений», в то время как между первыми тремя группами вызовов и «социальными потрясениями» прослеживается. Проведённый социологический опрос подтвердил сильное влияние пандемического фактора на социальное самочувствие населения.

Вопрос о восприятии «старых» и «новых» кризисов на уровне общественного мнения заметно проявился при обозначении причин «социальных потрясений» (табл. 3). Как обнаружилось, основными причинами «социальных потрясений» во многом выступают именно «новые» кризисы и конфликты. Примечательно, что на третью позицию выдвинулась глубинная взаимосвязь с «Человеком, его сущностными силами, соразмерностью и интеллектом», в то время как, по данным исследования, «практики общественного (гражданского) участия» и реализация общественных проектов не воспринимаются населением как сильные факторы воздействия. Опрос показал, что следует обратить внимание и на эффективность управленческих технологий.

В свете рассматриваемой тематики обратим внимание на выделяемые в ходе опроса населения Иркутской области факторы, которые способны в значительной мере повысить социальную устойчивость общества (табл. 4).

Как мы видим из таблицы 4, устойчивость общественного развития напрямую связывается с «эффективным государственным управлением и регулированием» (22,1 %), на второй позиции – «эффективность стратегий национальной безопасности, социально-экономического развития, инновационного развития» (16,9 %), на третьей позиции – «развитие гражданского общества» (13,9 %) и на четвертой по приоритетности – «эффективность механизмов борьбы с социальными болезнями, эпидемиями и пандемиями» (12,8 %).

**ТАБЛИЦА 2**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТОВ РЕСПОНДЕНТОВ НА ВОПРОС: «КАКИЕ ВНЕШНИЕ И ВНУТРЕННИЕ ВЫЗОВЫ СПОСОБСТВУЮТ УСИЛЕНИЮ “СОЦИАЛЬНЫХ ПОТРЯСЕНИЙ”?»**

**TABLE 2**

**DISTRIBUTION OF RESPONDENTS’ ANSWERS TO THE QUESTION: “WHAT EXTERNAL AND INTERNAL CHALLENGES CONTRIBUTE TO THE INTENSIFICATION OF “SOCIAL UPHEAVALS”?”**

| Внешние и внутренние вызовы | Количество ответов | Доля, % |
|---|---|---|
| Социально-политические | 802 | 21,1 |
| Социально-экономические | 786 | 20,7 |
| «Пандемические» | 706 | 18,5 |
| Экологические | 424 | 11,1 |
| Социально-демографические | 310 | 8,1 |
| Ноосферные (прорывного характера, связанные с формированием нового поколения людей с другим мышлением и интеллектом) | 310 | 8,1 |
| Технологические | 268 | 7,0 |
| «Биосферные» | 132 | 3,5 |
| Затрудняюсь ответить | 58 | 1,5 |
| Другое | 10 | 0,3 |
| **Всего** | **3806** | **100,0** |

**ТАБЛИЦА 3**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТОВ РЕСПОНДЕНТОВ НА ВОПРОС: «ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ "СОЦИАЛЬНЫХ ПОТРЯСЕНИЙ" ВЫ СВЯЗЫВАЕТЕ С ...»**

**TABLE 3**

**DISTRIBUTION OF RESPONDENTS' ANSWERS TO THE QUESTION: "YOU ASSOCIATE THE MAIN CAUSES OF "SOCIAL UPHEAVALS" WITH..."**

| Основные причины «социальных потрясений» | Количество ответов | Доля, % |
|---|---|---|
| «Новыми» кризисами | 694 | 23,3 |
| «Новыми» конфликтами | 462 | 15,5 |
| Человеком, его сущностными силами, соразмерностью и интеллектом | 378 | 12,7 |
| «Старыми» конфликтами | 351 | 11,8 |
| «Старыми» кризисами | 312 | 10,5 |
| Управленческими технологиями | 283 | 9,5 |
| Практиками общественного (гражданского) участия | 198 | 6,6 |
| Общественными проектами | 162 | 5,4 |
| Затрудняюсь ответить | 124 | 4,2 |
| Другое | 19 | 0,6 |
| **Всего** | **2983** | **100,0** |

**ТАБЛИЦА 4**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТОВ РЕСПОНДЕНТОВ НА ВОПРОС: «КАКИЕ ФАКТОРЫ, НА ВАШ ВЗГЛЯД, СПОСОБНЫ В ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ МЕРЕ ПОВЫСИТЬ СОЦИАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ОБЩЕСТВА?»**

**TABLE 4**

**DISTRIBUTION OF RESPONDENTS' ANSWERS TO THE QUESTION: "WHAT FACTORS, IN YOUR OPINION, CAN SIGNIFICANTLY INCREASE THE SOCIAL STABILITY OF SOCIETY?"**

| Факторы, повышающие социальную устойчивость общества | Количество ответов | Доля, % |
|---|---|---|
| Эффективное государственное управление и регулирование | 746 | 22,1 |
| Эффективность стратегий национальной безопасности, социально-экономического развития, инновационного развития | 569 | 16,9 |
| Развитие гражданского общества | 469 | 13,9 |
| Эффективность механизмов борьбы с социальными болезнями, эпидемиями и пандемиями | 431 | 12,8 |
| Технологии управления новыми вызовами и рисками | 317 | 9,4 |
| Технологии преодоления социальной турбулентности | 294 | 8,7 |
| Наличие национальной идеологии | 261 | 7,7 |
| Стратегии и опыт ведения информационных войн | 184 | 5,5 |
| Затрудняюсь ответить | 83 | 2,5 |
| Другое | 15 | 0,4 |
| **Всего** | **3369** | **100,0** |

В этой связи, оценивая социальное самочувствие населения сегодня, по данным исследования проявилось, что на «отлично» оценивают своё самочувствие только 9,6 % респондентов, на «хорошо» – 29,3 %, на «удовлетворительно» – 44,2 %, на «неудовлетворительно» – 16,9 %. Видится ожидаемым и сценарий по преодолению кризисных явлений и достижению устойчивости российского общества на ближайшие три года. По результатам проведённого опроса определилось 4 сценария: 1) оптимистический (12,4 %); 2) пессимистический (35,0 %); 3) смешанного типа (51,3 %) и 4) другой (1,4 %).

Как показали результаты исследования, социально-демографический портрет респондентов, кото-

рые по своим взглядам придерживаются оптимистического сценария, отличается по возрастным, образовательным, семейным и другим характеристикам. По гендерным признакам различие не наблюдается (12,8 % мужчин и 12,0 % женщин). По возрастному показателю проявилось, что люди более старшего возраста от 30 лет и старше настроены более оптимистично (от 18 до 30 лет – 8,6 %, от 31 до 45 лет – 15,9 %, от 46 до 60 лет – 12,6 %, от 61 года и старше – 15,8 %). По образованию среди «оптимистов» преобладают респонденты со средним общим (16,2 %), средним специальным/профессиональным (14,7 %) и высшим образованием (14,0 %). По семейному положению среди этой группы больше лиц, состоящих в браке (15,2 %) и находящихся в разводе (13,5 %). В формировании портрета «оптимистов» обозначилась тенденция по количеству детей – с ростом количества детей растёт доля оптимистично настроенных респондентов (нет детей – 7,8 %, один ребёнок – 14,0 %, два ребёнка – 15,5 %, три и более детей – 18,7 %).

Портрет представителей пессимистического сценария характеризуется явным различием по гендерному показателю: чаще мужчины придерживаются данного сценария (41,5 % мужчин и только 29,9 % женщин). По возрастному показателю явной тенденции среди представителей этой группы не прослеживается (от 18 до 30 лет – 36,5 %, от 31 до 45 лет – 30,5 %, от 46 до 60 лет – 38,3 %, от 61 года и старше – 34,2 %). Примечательно, что среди «пессимистов» преобладают респонденты с учёной степенью (52,2 %) и незаконченным высшим образованием (44,2 %); по семейному положению преобладают вдовы/вдовцы (45,6 %) и также не состоящие в браке (37,3 %); по количеству детей – чёткой тенденции не прослеживается, однако большая доля пессимистически настроенных респондентов встречается среди бездетных (нет детей – 39,2 %, по остальным категориям показатели составляют от 30,2 % (два ребёнка) до 34,5 % (три и более детей)).

Обнаружилось, что разделяют взгляды как «оптимистов», так и «пессимистов» чуть более половины опрошенных со следующими социально-демографическими характеристиками: большая доля женщин (56,7 % женщин и 44,3 % мужчин); по возрастному показателю – молодые респонденты чаще придерживаются данной модели, с возрастом их доля снижается (от 18 до 30 лет – 54,0 %, от 31 до 45 лет – 52,2 %, от 46 до 60 лет – 47,2 %, от 61 года и старше – 48,4 %); по образованию – преобладают люди со средним полным (56,0 %), высшим (53,9 %) и средним общим образованием (51,5 %); по семейному положению заметной тенденции не прослеживается, но наблюдается меньшая доля представителей данной группы среди вдов/вдовцов (40,8 %), остальные категории представлены от 51,0 до 52,5 %; по количеству детей – меньше выражена доля среди многодетных респондентов (45,5 %), остальные категории представлены в диапазоне от 50,7 % (один ребёнок) до 53,2 % (два ребёнка).

Как мы видим по результатам исследования, социально-демографический аспект выражен достаточно ярко, что важно учитывать при формировании общественного мнения по пандемическим и другим социальным процессам.

Если в первых разделах работы мы предприняли попытку выделения ключевых индикаторов глобальной детерминации, то в последнем разделе – показателей региональной детерминации (по материалам проведённого исследования). С учётом прослеживаемых закономерностей и тенденций в развитии современных обществ, признаём острую необходимость в проведении фундаментальных и прикладных исследований глобальных и региональных социально-экономических, социально-политических, социально-демографических и других процессов в XXI в.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, подчеркнём важность исследования процессов постглобальной реальности, когда на смену выделения одного из доминирующих факторов общественного развития пришло понимание комплексного воздействия большой группы факторов (экономических, политических, демографических, географических и др.). Становлению новой концепции «глобального детерминизма» способствовала опора на концептуальные основания «географического детерминизма», «экономического детерминизма» и «демографического детерминизма», отражающие накопленный теоретический опыт. Выявлено, что социально-демографический фактор по многим показателям общественного развития на сегодняшний день выступает определяющим в системе факторов взаимовлияния. Сделан вывод, что появление и распространение новых инфекционных заболеваний в XXI в., наряду с информационно-технологическими факторами, способствовали появлению новых групп проблем, связанных с ухудшением состояния здоровья, повышением уровня смертности, снижением репродуктивного и трудового потенциала населения. Проведённый анализ данных Росстата показал, что в пандемический период наблюдается значительное увеличение убыли населения по сравнению с допандемическим. Также обнаружилось, что для каждой новой волны пандемии характерна своя динамика социально-демографических процессов. По материалам проведённого исследования подтвердилось более сильное воздействие «новых внешних и внутренних вызовов и новых кризисов» в развитии современных обществ. При этом результаты исследования показали, что устойчивость общественного развития напрямую связывается с эффективным государственным управлением и регулированием, эффективностью стратегий национальной безопасности и стратегий социально-экономического и социально-демографического развития регионов и стран.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Gorshkov VG, Gorshkov VV, Makarieva AM. *Biotic regulation of the environment: Key issue of global change*. Praxis: Chichester; Springer: Berlin; 2000.

2. *Стенограмма выступления Владимира Путина на Саммите по вопросам климата 22 апреля 2021 г*. URL: http://prezident.org/tekst/stenogramma-vystuplenija-vladimira-putina-na-sammite-po-voprosam-klimata-22-04-2021.html [дата доступа: 26.11.2021].

3. Грабельных Т.И., Саблина Н.А. К изучению системы взаимосвязей общества и природы в пространстве Байкала. *Гуманистические и экологические ресурсы Байкала в укреплении социального здоровья и межнационального согласия в молодёжной среде: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, 25–27 ноября 2021 г.* Иркутск: Аспринт; 2021: 49-52.

4. Федеральная служба государственной статистики РФ. *Рождаемость, смертность и естественный прирост населения*. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/uZ1ct28L/demo21.xls [дата доступа: 02.22.2022].

5. ЕМИСС: Государственная статистика. *Ожидаемая продолжительность жизни при рождении*. URL: https://www.fedstat.ru/indicator/31293 [дата доступа: 22.02.2022].

6. Федеральная служба государственной статистики РФ. *Браки*. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/v3C6UoJx/demo31.xls [дата доступа: 22.02.2022].

7. Федеральная служба государственной статистики РФ. *Разводы*. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/cfFTRFuE/demo32.xls [дата доступа: 22.02.2022].

8. ЕМИСС: Государственная статистика. *Общий коэффициент естественного прироста (оперативные данные)*. URL: https://www.fedstat.ru/indicator/34147 [дата доступа: 22.02.2022].

9. Монтескье Ш.Л. О духе законов. В кн.: *Избранные произведения*. М.: Госполитиздат; 1955.

10. Мечников Л.И. *Цивилизация и великие исторические реки (географическая теория прогресса и социального развития)*. М.; 1924.

11. Маркс К. *Капитал*. М.: ООО «Издательство АСТ»; 2001.

12. Мальтус Т.Р. *Опыт закона о народонаселении*. Петрозаводск: Петраком; 1993.


## REFERENCES


1. Gorshkov VG, Gorshkov VV, Makarieva AM. *Biotic regulation of the environment: Key issue of global change*. Praxis: Chichester; Springer: Berlin; 2000.

2. *Transcript of Vladimir Putin's speech at the Climate Summit on April 22, 2021*. URL: http://prezident.org/tekst/stenogramma-vystuplenija-vladimira-putina-na-sammite-po-voprosam-klimata-22-04-2021.html [date of access: 11.26.2021]. (In Russ.).

3. Grabelnykh TI, Sablina NA. To the study of the system of interconnections between society and nature in the space of Baikal. *Gumanisticheskie i ekologicheskie resursy Baykala v ukreplenii sotsial'nogo zdorov'ya i mezhnatsional'nogo soglasiya v molodezhnoy srede: Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, 25–27 noyabrya 2021 g.* Irkutsk: Asprint; 2021: 49-52. (In Russ.).

4. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. *Fertility, mortality and natural population growth*. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/uZ1ct28L/demo21.xls [date of access: 02.22.2022]. (In Russ.).

5. EMISS: State statistics. *Life expectancy at birth*. URL: https://www.fedstat.ru/indicator/31293 [date of access: 02.22.2022]. (In Russ.).

6. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. *Marriages*. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/v3C6UoJx/demo31.xls [date of access: 02.22.2022]. (In Russ.).

7. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. *Divorces*. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/cfFTRFuE/demo32.xls [date of access: 02.22.2022]. (In Russ.).

8. EMISS: State statistics. *General coefficient of natural growth (operational data)*. URL: https://www.fedstat.ru/indicator/34147 [date of access: 02.22.2022]. (In Russ.).

9. Montesquieu ShL. About the spirit of laws. In: *Selected works.* Moscow: Gospolitizdat; 1955. (In Russ.).

10. Mechnikov LI. *Civilization and great historical rivers (geographical theory of progress and social development)*. Moscow; 1924. (In Russ.).

11. Marx K. *Capital*. Moscow: AST Publishing House LLC; 2001. (In Russ.).

12. Malthus TR. *Experience of the law on population*. Petrozavodsk: Petrakom; 1993. (In Russ.).



**Сведения об авторах**

***Грабельных Татьяна Ивановна*** – доктор социологических наук, профессор, профессор кафедры социальной философии и социологии, заведующая социологической лабораторией региональных проблем и инноваций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: tagr@bk.ru, http://orcid.org/0000-0003-3158-2878

***Саблина Наталья Александровна*** – кандидат социологических наук, доцент кафедры социальной работы, старший научный сотрудник социологической лаборатории региональных проблем и инноваций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: nsablina@bk.ru, http://orcid.org/0000-0001-9055-6958

***Лесниковская Екатерина Викторовна*** – кандидат социологических наук, доцент кафедры востоковедения и регионоведения АТР, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: elesnikovskaya@gmail.com, http://orcid.org/0000-0001-7723-7565

**Information about the authors**

***Tatyana I. Grabelnykh*** – Dr. Sc. (Sociol.), Professor, Professor of Department of Social Philosophy and Sociology, Head of the Sociological Laboratory of Regional Problems and Innovations, Irkutsk State University, e-mail: tagr@bk.ru, http://orcid.org/0000-0003-3158-2878

***Natalya A. Sablina*** – Cand. Sc. (Sociol.), Associate Professor at the Department of Social Work, Senior Researcher at the Sociological Laboratory of Regional Problems and Innovations, Irkutsk State University, e-mail: nsablina@bk.ru, http://orcid.org/0000-0001-9055-6958

***Ekaterina V. Lesnikovskaya*** – Cand. Sc. (Sociol.), Associate Professor at the Department of Oriental and Regional Studies of the Asia-Pacific Region, Irkutsk State University, e-mail: elesnikovskaya@gmail.com, http://orcid.org/0000-0001-7723-7565


Статья опубликована в рамках Международной научно-практической конференции «Взаимосвязь глобальных и региональных воздействий в системе современных обществ: трансформации социальных пространств, социально-демографические изменения и пандемические процессы».

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
# INFECTIOUS DISEASES

## СКРИНИНГ НА ТУБЕРКУЛЁЗ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

**Бородулина Е.А.** [1],
**Кудлай Д.А.** [2, 3],
**Кузнецова А.Н.** [1]

[1] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия)
[2] ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (115487, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Россия)
[3] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Бородулина Елена Александровна,**
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Туберкулёз, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, становится практически новым заболеванием, где формируются не только новые подходы к лечению, но и возникает потребность в повышении качества и поиске новых средств ранней диагностики туберкулёзной инфекции.*
***Цель исследования:*** *оценить диагностическую эффективность теста T-SPOT.TB для выявления латентной туберкулёзной инфекции и клинических форм туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.*
***Материалы и методы.*** *Обследовано 396 пациентов, состоящих на учёте в СПИД-центре более года. Всем проводились стандартные обследования на туберкулёз лёгких с применением методик бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену; молекулярно-генетического метода, основанного на технологии гибридизации – HAIN-GenoType MTBDRPlus; посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 и на плотных средах Левенштейна – Йенсена. В качестве скрининга всем проведён T-SPOT®.TB. При положительных результатах T-SPOT.TB, отрицательных результатах поиска МБТ, отсутствии специфических изменений на рентгенограмме делалось заключение о латентной туберкулёзной инфекции. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США).*
***Результаты.*** *По результатам комплексного обследования диагноз туберкулёз был поставлен 174 пациентам, верифицирован с применением различных методов поиска микобактерий туберкулёза у 116 пациентов (66,6 %). Чаще диагностировался инфильтративный (63,8 %) и диссеминированный (24,7 %) туберкулёз. Латентная туберкулёзная инфекция поставлена 52 пациентам, у 170 ВИЧ-инфицированных пациентов данных за туберкулёз на данном этапе не выявлено.*
***Заключение.*** *T-SPOT.TB может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекций как скрининг-метод, позволяющий выявить латентный туберкулёз, для проведения профилактической химиотерапии.*

***Ключевые слова:*** *T-SPOT®.TB, туберкулёз, микобактерии, диагностика, ВИЧ-инфекция, СПИД-центр*

Статья получена: 23.06.2021
Статья принята: 25.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н. Скрининг на туберкулёз пациентов с ВИЧ-инфекцией. Новые возможности. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.9

# SCREENING FOR TUBERCULOSIS OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION. NEW POSSIBILITIES

**Borodulina E.A.** [1],
**Kudlay D.A.** [2, 3],
**Kuznetsova A.N.** [1]

[1] Samara State Medical University (Chapaevskaya str. 89, Samara 443099, Russian Federation)
[2] National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia (Kashirskoe highway 24, Moscow 115487, Russian Federation)
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Trubetskaya str. 8/2, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
**Elena A. Borodulina,**
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Tuberculosis associated with HIV infection is becoming almost a new disease, where not only new approaches to treatment are being formed, but there is also a need to improve the quality and search for new means of early diagnosis of tuberculosis infection.*
***The aim.*** *To evaluate the diagnostic performance of the T-SPOT.TB test for the detection of latent tuberculosis infection and clinical forms of tuberculosis in patients with HIV infection.*
***Materials and methods.*** *396 patients registered at the AIDS Center for more than a year were examined. Everyone underwent standard examinations for pulmonary tuberculosis using sputum bacterioscopy techniques with Ziehl – Neelsen staining; a molecular genetic method based on hybridization technology – HAIN-GenoType MTBDRplus; crops on liquid media in the automated BACTEC MGIT 960 system and on Löwenstein–Jensen dense medium. T-SPOT.TB was conducted as a screening for everyone. With positive T-SPOT.TB results, negative results of the MBT search, absence of specific changes on the X-ray a conclusion was made about latent tuberculosis infection. Statistical data processing was carried out using the software package Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).*
***Results.*** *According to the results of a comprehensive examination, tuberculosis was diagnosed in 174 patients, verified using various methods of searching for Mycobacterium tuberculosis in 116 patients (66.6 %). Infiltrative (63.8 %) and disseminated (24.7 %) tuberculosis were more often diagnosed. Latent tuberculosis infection was diagnosed in 52 patients, 170 HIV-infected patients have no data for tuberculosis at this stage.*
***Conclusions.*** *T-SPOT.TB can be used in the diagnostic complex of monitoring patients with HIV infections – as a screening method to detect latent tuberculosis, for preventive chemotherapy.*

***Key words:*** *T-SPOT.TB, tuberculosis, mycobacteria, diagnostics, HIV-infection, AIDS center*

Received: 23.06.2021
Accepted: 25.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N. Screening for tuberculosis of patients with HIV-infection. New possibilities. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.9

## ОБОСНОВАНИЕ

Лица, живущие с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), являются наиболее подверженной заболеванию туберкулёзом (ТБ) группой риска. По данным ВОЗ, наличие ВИЧ-инфекции увеличивает вероятность заболевания туберкулёзом в 19 раз, что значительно выше, чем при наличии других значимых факторов риска, таких, как диабет (в 1,5 раза), злоупотребление алкоголем (в 3,2 раза), недоедание (в 3,2 раза) [1]. Туберкулёз у ЛЖВС имеет свои клинико-иммунологические и патоморфологические особенности, часто отсутствуют характерные клинические проявления, затрудняющие верификацию диагноза [2, 3]. Коморбидность туберкулёза и ВИЧ-инфекции характеризуется общностью многих клинических проявлений, сложность верификации туберкулёза возникает при уровне $CD4^+$ менее 300 клеток. Наличие отягощённого социального статуса повышает вероятность смерти при коморбидности ВИЧ/туберкулёз [4, 5]. Формирование крупного очага ВИЧ-инфекции на территориях высокого риска ТБ неизбежно приводит к интеграции эпидемических процессов этих инфекций и негативно влияет на распространение ТБ как зависимой от ВИЧ-инфекции патологии. Усиление напряжённости эпидемиологической ситуации по ТБ проявляется нарастающими с высокой скоростью заболеваемостью и смертностью лиц, коинфицированных ВИЧ – значимой доли этой когорты пациентов среди больных активным ТБ, что, безусловно, требует повышенных мер эпидемиологического контроля над этими социально значимыми инфекциями [6].

Развитие иммунодефицита (снижение $CD4^+$-клеток менее 350 кл/мкл) приводит к увеличению вероятности перехода латентной туберкулёзной инфекции в активную форму заболевания и находится в прямой связи с повышением заболеваемости и смертности пациентов с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ [7, 8]. На сегодня ключевую роль в снижении распространения туберкулёза среди ВИЧ-позитивной популяции, наряду со систематическим скринингом ТБ и выполнением требований инфекционного контроля, играют раннее начало антиретровирусной терапии (АРВТ) и химиопрофилактика туберкулёза. Охват профилактическим лечением ТБ категории пациентов, наиболее подверженных ТБ, с уровнем $CD4^+$-клеток < 350 кл/мл, остаётся недостаточным [9].

Эффективность химиопрофилактики туберкулёза у ЛЖВС можно повысить путём повышения эффективности выявления «латентной туберкулёзной инфекции». Традиционно, для раннего выявления туберкулёзной инфекции используются иммунологические тесты [10]. В случае использования кожных тестов, отмечена недостаточная эффективность при иммуносупрессии, при этом чем выше уровень супрессии, тем менее чувствительны тесты [11].

Тест T-SPOT.TB, основанный на методике ELISPOT, заключается в определении количества мононуклеарных клеток крови (спотов), выделяющих интерферон-гамма (ИФН-γ) в ответ на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) [12–16]. Проведение такой оценки может в перспективе привести к улучшению диагностики латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) у лиц с ВИЧ-инфекцией и повышению эффективности химиопрофилактики туберкулёза [17].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую эффективность теста T-SPOT.TB для выявления ЛТИ и клинических форм ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Ретроспективное нерандомизированное исследование выполнялось в период 2019–2020 гг. Объектом исследования были 396 пациентов обоего пола, удовлетворяющих критериям включения, в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст – 40,95 ± 8,02 года).

**Критерии соответствия.** Критериями включения в исследование служили возраст 18 лет и старше, диагноз «ВИЧ-инфекция», диспансерное наблюдение в СПИД-центре и информированное согласие на взятие крови для проведения теста T-SPOT.TB.

**Условия проведения.** В исследование вошли пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

**Методы регистрации исходов.** Всем пациентам (методом сплошной выборки) заполнена стандартизированная анкета, одобренная этическим комитетом, включающая данные по ВИЧ-инфекции и риску туберкулёзной инфекции. Данные для анализа заносились в таблицу MS Excel (Microsoft Corp., США) и не содержали персональных данных участников исследования [18].

Для выявления МБТ использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю – Нильсену; молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации – HAIN-GenoType MTBDRPlus; посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960; посевы на плотных средах Левенштейна – Йенсена. Оценка результатов T-SPOT.TB проводилась в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов: положительным результатом считали наличие в образце крови 8 и более эффекторных Т-клеток, специфически сенсибилизированных к МБТ; сомнительным – от 5 до 7 Т-клеток; отрицательным – 4 и менее. При положительных результатах T-SPOT.TB, отрицательных результатах поиска МБТ, отсутствии специфических изменений на рентгенограмме делалось заключение о латентной туберкулёзной инфекции.

**Этическая экспертиза.** Письменное информированное согласие было получено от каждого участника исследования перед выполнением процедур. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.10.2020).

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего ($M \pm m$), рассчитывались границы доверительных интервалов (95% ДИ). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня принималась нулевая гипотеза.

Для определения зависимостей между переменными проводили корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Кендалла ($\tau$). Статистически значимым для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень $p < 0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных было большинство мужчин 269 (68 %), средний возраст – 40,95 ± 8,02 года (95% ДИ: 39,95–41,95). Большинство из них были неработающими трудоспособного возраста – 249 (62,88 %). При оценке иммунного статуса 24,24 % пациентов были с выраженной иммуносупрессией – количество $CD4^+$-клеток < 50 (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО УРОВНЮ $CD4^+$-Т-ЛИМФОЦИТОВ**

**TABLE 1**

**DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH HIV INFECTION BY $CD4^+$-T-LYMPHOCYTE**

| Уровень $CD4^+$-Т-клеток (абс.) | Всего | |
|---|---|---|
| | абс. (чел.) | % |
| < 50 | 96 | 24,24 |
| 50–99 | 53 | 13,38 |
| 100–199 | 75 | 18,94 |
| 200–349 | 76 | 19,19 |
| 350–499 | 28 | 7,07 |
| > 500 | 68 | 17,17 |

Давность выявления ВИЧ-инфекции была в течение трёх лет в 55 %, у остальных – более трёх лет, большинство пациентов (75 %) были поставлены на учёт в последние 3 года. Путь заражения ВИЧ – статистически значимо чаще (80 %) при потреблении инъекционных наркотиков.

Постоянно наблюдаться в СПИД-центре в течение последнего года стали 43,9 % ($n$ = 174) от всех обследованных.

По результатам лучевых методов исследования изменения в лёгких выявлены в 58,8 % ($n$ = 233) случаев. Положительный результат T-SPOT.TB и изменения на КТ имели 137 пациентов; отрицательный результат T-SPOT.TB. при наличии изменений на КТ – 96 пациентов. При отсутствии изменений на КТ ($n$ = 163) положительный результат T-SPOT.TB был у 52 пациентов; отрицательный результат T-SPOT.TB – у 111 обследованных.

По результатам комплексного обследования диагноз туберкулёз поставлен 174 пациентам, что составило 43,9 % от всех обследованных. Положительные результаты T-SPOT.TB у лиц с изменениями на КТ были в 58,8 % ($n$ = 137) случаев. По результатам комплексного обследования с применением различных методов поиска микобактерий туберкулёза выявлено 116 пациентов с положительным результатом на МБТ. Из 116 случаев положительный T-SPOT.TB зарегистрирован у 91 (78,4 %) человек. Чувствительность метода ($S_e$) составила 78,4 % (рис. 1).

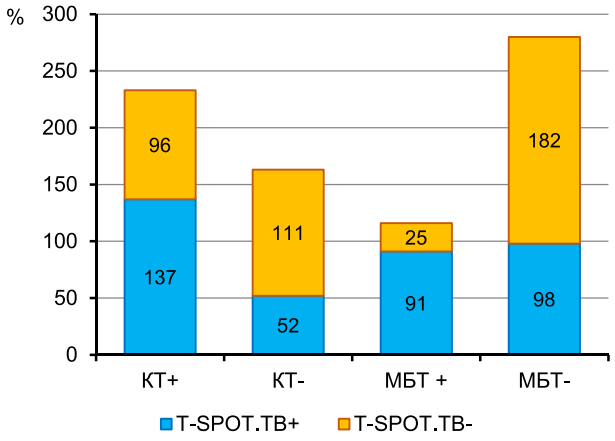



***РИС. 1.***

*Диагностическая эффективность комплексного использования T-SPOT.TB, КТ ОГК, выявление МБТ (n = 396)*

***FIG. 2.***

*Diagnostic efficiency of the integrated use of T-SPOT.TB, computed tomography, detection of MBT (n = 396)*

Средний уровень $CD4^+$ у всех обследуемых пациентов составил 230,05 ± 15,3 (95% ДИ: 190,91–256,2). В группе ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулёза лёгких средний уровень $CD4^+$ составил 290,05 ± 15,3 (95% ДИ: 210,91–356,2). Средний уровень CD4-клеток у пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией составлял 139,05 ± 15,3 (95% ДИ: 144,6–187,4). В этой группе пациентов отрицательный результат T-SPOT.TB встречается только у пациентов с выраженной иммуносупрессией ≤ 99 $CD4^+$-Т-клеток (табл. 2).

Необходимо отметить, что у 26,4 % пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией отмечался диссеминированный процесс, усугубляющий иммуносупрессивное состояние (табл. 3).

**ТАБЛИЦА 2**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ И ВЫДЕЛЕНИЕМ МБТ ПО УРОВНЮ CD4⁺-Т-ЛИМФОЦИТОВ**

**TABLE 2**

**DISTRIBUTION OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND MBT ISOLATION BY CD4⁺-T-LYMPHOCYTE**

| Уровень CD4⁺-Т-клеток | T-SPOT.TB+ (*n* = 91) | | T-SPOT.TB– (*n* = 25) | | Всего (*n* = 116) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | абс. (чел.) | % | абс. (чел.) | % | абс. (чел.) | % |
| < 50 | 21 | 23,08 | 24 | 96,00 | 45 | 38,79 |
| 50–99 | 22 | 24,18 | 1 | 4,00 | 23 | 19,83 |
| 100–199 | 22 | 24,18 | 0 | 0,00 | 22 | 18,97 |
| 200–349 | 15 | 16,48 | 0 | 0,00 | 15 | 12,93 |
| 350–499 | 3 | 3,30 | 0 | 0,00 | 3 | 2,59 |
| ≥ 500 | 8 | 8,79 | 0 | 0,00 | 8 | 6,90 |

**ТАБЛИЦА 3**

**КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА**

**TABLE 3**

**CLINICAL AND RADIOLOGICAL FORMS OF TUBERCULOSIS**

| Диагноз | Всего, абс (%) | T-SPOT.TB+, абс (%) | МБТ+, абс (%) |
|---|---|---|---|
| Диссеминированный туберкулёз | 46 (26,4 %) | 32 (69,6 %) | 38 (82,6 %) |
| Инфильтративный туберкулёз | 111 (63,8 %) | 89 (80,2 %) | 68 (61,3 %) |
| Очаговый туберкулёз | 17 (9,8 %) | 16 (94,1 %) | 10 (58,8 %) |
| Латентный туберкулёз * | 52 | 52 (100 %) | 0 |

**Примечание.** Положительные результаты T-SPOT.TB и МБТ+ определялись по диагнозу; * – диагноз поставлен по совокупности данных обследования, в случае отсутствия МБТ и изменений на рентгенограмме.

Данный анализ показал, что у пациентов с характерными изменениями на КТ и выявлении МБТ положительный результат T-SPOT.TB обнаруживался статистически значимо чаще: коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ) составил 0,4052 ($Z$ = 12,0427; $p$ = 0,0001).

Отрицательный результат T-SPOT.TB получен у 207 из всех обследуемых пациентов, из которых у 111 пациентов изменения на КТ отсутствуют, у 25 человек присутствуют изменения на КТ и выделение МБТ (диагноз туберкулёз верифицирован), у 12 пациентов установлен туберкулёз без бактериовыделения, а у оставшихся 59 человек диагностированы другие заболевания лёгких (пневмонии, микобактериоз и плеврит). Таким образом, локальные формы туберкулёза исключены в 56,0 % ($n$ = 222), из них большинство (76,6 %; $n$ = 170/222) имели отрицательный результат T-SPOT.TB. У пациентов с положительным результатом T-SPOT.TB при отсутствии изменений на КТ и отсутствии МБТ поставлен диагноз «латентная туберкулёзная инфекция» для наблюдения их как группы повышенного риска по туберкулёзу и проведения превентивной химиотерапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Туберкулёз был и остаётся основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ, во всём мире и в нашей стране. В регионах с высокой распространённостью ВИЧ и высокой заболеваемостью туберкулёзом неизбежным является увеличение лиц с коморбидностью этих заболеваний. Решение вопросов химиопрофилактики туберкулёза среди ЛЖВС пока не имеет однозначного решения. Целесообразно проводить превентивное лечение у лиц на стадии «латентного туберкулёза» до появления локальных изменений в лёгких или других органах. Современным является тест *in vitro* T-SPOT.TB, основанный на определении количества мононуклеарных клеток крови (спотов), выделяющих интерферон-гамма (ИФН-γ) в ответ на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10), который сопоставим с кожной пробой с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным в стандартном разведении [10]. При наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией важен временной фактор получения результата (результат может быть получен в течение 24 часов) при однократном посещении специалиста. Для получения данных с высоким уровнем доказательности актуальна систематизация данных пациентов, поставленных на учёт в СПИД-центр и обследованных на туберкулёз тестом на основе методики ELISPOT (T-SPOT.TB), с последующей оценкой значимости в диагностике как локальных форм туберкулёза, подтверждённых рентгенологически и бактериологически, так и латентной туберкулёзной инфекции. Мировая заинтересо-

ванность в диагностике латентного туберкулёза представлена данными, показывающими чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность и отрицательную прогностическую ценность для диагностики активного туберкулёза с помощью T SPOT.TB – 83 %, 71 %, 81 % и 75 % соответственно [19], высокую специфичность в популяции с действительно низким риском заражения туберкулёзом [13], что доказывает, что положительный тест T-SPOT.TB является значительно лучшим предиктором прогрессирования активного туберкулёза, чем все остальные тесты. У участников с положительным тестом T-SPOT.TB вероятность развития активного туберкулёза была в 8,8 раза выше, чем у лиц с отрицательным тестом [20].

Проведение такой оценки может в перспективе привести к улучшению диагностики ЛТИ у лиц с ВИЧ-инфекцией для целенаправленной научно-обоснованной химиопрофилактики туберкулёза для ЛЖВС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией при применении теста *in vitro* T-SPOT.TB диагноз туберкулёз лёгких, подтверждённый выделением МБТ, поставлен в 116 случаях, из них 91 пациент имел положительный результат T-SPOT.TB (78,4 %). Туберкулёз без бактериовыделения с характерными изменениями на КТ при отрицательном результате T-SPOT.TB установлен у 12 пациентов. «Латентная туберкулёзная инфекция» поставлена 52 пациентам с положительным результатом T-SPOT.TB при отсутствии изменений на КТ, что обосновывало им назначение химиопрофилактики туберкулёза.

**Финансирование**

Настоящее исследование проводилось в рамках выполнения НИОКТР № 121051700033-3 «Поражение лёгких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021).

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О.Б., Белиловский Е.М. Методологические вопросы эпидемиологического надзора за туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021; 1: 86-103. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00001

2. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинкин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96(12): 64-65. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65

3. Méndez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future. *Scand J Immunol*. 2017; 86(2): 76-82. doi: 10.1111/sji.12567

4. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И., Курбатова Е.В., Марченко Г.Р., Калинкин А.В. Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре. *Пульмонология*. 2007; 2: 56-59.

5. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулёз) при летальных исходах. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(4): 70-78. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78

6. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чемезова Н.Н. Коинфекция ВИЧ/туберкулёз на территории высокого риска распространения обеих инфекций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 1(83): 56-58. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

7. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J*. 2019; 54(3): 1901394. doi: 10.1183/13993003.00655-2019

8. Дудченко А.В., Карпина Н.Л., Авербах М.М. Новый подход к иммунодиагностике туберкулёза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. *Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулёза*. 2020; 4: 31-37. doi: 10.7868/S2587667818040040

9. Загдын З.М. Организационные и клинико-эпидемиологические подходы к проведению антиретровирусной терапии и химиопрофилактике туберкулёза и заболеваемость туберкулёзом среди людей, живущих с ВИЧ. *Менеджер здравоохранения*. 2019; 5: 23-29.

10. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулёзной инфекции. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(8): 63-74. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74

11. Лысов А.В., Казаков А.В., Ситникова С.В., Безукладова А.С. Иммунологические кожные тесты в дифференциальной диагностике туберкулёза у взрослых. *Туберкулёз и социально-значимые заболевания*. 2020; 1: 14-19.

12. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю. и др. *Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулёз: практическое руководство;* под ред. И.А. Васильевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

13. Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(9): 1190-1192. doi: 10.5588/ijtld.11.0829

14. Huo Z, Peng L. Accuracy of the interferon-γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16: 350. doi: 10.1186/s12879-016-1687-8

15. Kussen GMB, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20(1): 69-75. doi: 10.1016/j.bjid.2015.10.007

16. Ayubi E, Doosti-Irani A, Moghaddam AS, Sani M, Nazarzadeh M, Mostafavi E. The clinical usefulness of tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis in HIV patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0161983. doi: 10.1371/journal.pone.0161983

17. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П., Калашникова Е.В. Использование технологической

платформы ELISPOT в диагностике туберкулёзной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология.* 2021; 42(4): 395-402. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402

18. Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н. *Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией, обследуемых на туберкулёзную инфекцию:* База данных № 2021620923; правообладатель ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2021620804; зарег. 05.05.2021; опубл. 05.05.2021.

19. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR. Diagnostic performance of whole-blood interferon-gamma assay and enzyme-linked immunospot assay for active tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71(2): 139-143. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.013

20. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(10): 1077-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4

## REFERENCES

1. Nechaeva OB, Belilovsky EM. Methodological questions of epidemiological surveillance of HIV-associated tuberculosis. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021; 1: 86-103. (In Russ.). doi: 10.24411/2312-2935-2021-00001

2. Vdovushkina ES, Borodulina EA, Kalinkin AV, Rogozhkin PV Tuberculosis in HIV patients in the region with high HIV prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(12): 64-65. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65

3. Méndez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future. *Scand J Immunol*. 2017; 86(2): 76-82. doi: 10.1111/sji.12567

4. Borodulin BE, Borodulina EA, Kulikova II, Kurbatova EV, Marchenko GR, Kalinkin AV Tuberculosis in HIV-infected patients in a large industrial center. *Pulmonologiya*. 2007; 2: 56-59. (In Russ.).

5. Borodulina EA, Vdoushkina ES, Kuznetsova AN, Gladunova EP. Features of concomitant HIV/tuberculosis diseases with fatal outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11(4): 70-78. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78

6. Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Chemezova NN. Co-infection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections. *Pacific Medical Journal.* 2021; 1(83): 56-58. (In Russ.). doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

7. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 1901394. doi: 10.1183/13993003.00655-2019

8. Dudchenko AV, Karpina NL, Averbakh MM. A new approach to immunodiagnostics of TB in patients with late-stage of HIV-infection. *CTRI Bulletin.* 2020; (4): 31-37. (In Russ.). doi: 10.7868/S2587667818040040

9. Zagdyn ZM. Organizational, clinical and epidemiological approaches in antiretroviral therapy and tuberculosis chemoprophylaxis and tuberculosis incidance among people living with HIV. *Manager zdravoohranenia*. 2019; 5: 23-29. (In Russ.).

10. Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(8): 63-74. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74

11. Lysov AV, Kazakov AV, Sitnikova SV, Bezukladova AS. Immunological skin tests in the differential diagnosis of tuberculosis in adults. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020; 1: 14-19. (In Russ.).

12. Kaminsky GD, Kudlay DA, Panova AE, Parolina LE, Peregudova AB, Pshenichnaya NYu, et al. *Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis;* ed. by I.A. Vasilyeva. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).

13. Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(9): 1190-1192. doi: 10.5588/ijtld.11.0829

14. Huo Z, Peng L. Accuracy of the interferon-γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2016; 16: 350. doi: 10.1186/s12879-016-1687-8

15. Kussen GMB, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(1): 69-75. doi: 10.1016/j.bjid.2015.10.007

16. Ayubi E, Doosti-Irani A, Moghaddam AS, Sani M, Nazarzadeh M, Mostafavi E. The clinical usefulness of tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis in HIV patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0161983. doi: 10.1371/journal.pone.0161983

17. Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya.* 2021; 42(4): 395-402. (In Russ.). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402

18. Borodulina EA, Kuznetsova AN. *Clinical, laboratory and immunological indicators of patients with HIV infection examined for tuberculosis infection:* Database N 2021620923, date of registration: 05.05.2021. (In Russ.).

19. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR. Diagnostic performance of whole-blood interferon-gamma assay and enzyme-linked immunospot assay for active tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71(2): 139-143. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.013

20. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(10): 1077-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4

**Сведения об авторах**

***Бородулина Елена Александровна*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: borodulinbe@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3063-1538

***Кудлай Дмитрий Анатольевич*** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России»; профессор кафедры фармакологии Института Фармации, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: D624254@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

***Кузнецова Алёна Николаевна*** – аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: alena-suetina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7634-0106

**Information about the authors**

***Elena A. Borodulina*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3063-1538

***Dmitry A. Kudlay*** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; Professor at the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: D624254@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

***Alyona N. Kuznetsova*** – Postgraduate at the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: alena-suetina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7634-0106

# КАРДИОЛОГИЯ
# CARDIOLOGY

## СРАВНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФЛОРЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КЛАПАННЫХ СТРУКТУР СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

**Асанов М.А.,**
**Казачек Я.В.,**
**Евтушенко А.В.,**
**Теплова Ю.Е.,**
**Понасенко А.В.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Асанов Максим Айдарович,**
e-mail: asmaks988@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Инфекционный эндокардит (ИЭ) определяется как инфекция нативного или протезированного клапана сердца, поверхности эндокарда или постоянного аппарата для сердца. В настоящее время определение микроорганизмов, индуцирующих заболевание или вовлечённых в процесс патогенеза, методом ПЦР является одним из современных и быстрых тестов.*

***Цель исследования****: установить и сравнить спектр инфекционных возбудителей в образцах гомогената нативных клапанов сердца и крови пациентов с ИЭ.*

***Материалы и методы.*** *Обследовано 20 пациентов с подтверждённым диагностированным ИЭ, поступивших на госпитализацию в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово, Россия) в 2019 г. Спектр тестов, использованных в исследовании, был направлен на обнаружение таких микроорганизмов как Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalacticae, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotomicron и Bacteroides ovatus.*

***Результаты.*** *В проведённом исследовании установлено, что 19 образцов клапанов сердца характеризовались наличием микроорганизмов из рода Streptococcus spp., при этом Streptococcus agalacticae обнаружен у двух пациентов. Staphylococcus spp. обнаружен в 16 образцах гомогената клапана. При детекции других возбудителей выявлены только два случая Enterobacter spp. и Klebsiella spp. При анализе образцов крови пациентов с ИЭ не было выявлено ни одного инфекционного возбудителя. В проведённом исследовании было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$) между частотой встречаемости Staphylococcus spp. в образцах гомогената клапанов и периферической крови пациентов с ИЭ. Статистически значимое различие Streptococcus spp. ($p < 0,001$) также было и в образцах гомогената клапанов, и в периферической крови пациентов с ИЭ.*

***Заключение.*** *Молекулярно-генетическое исследование с использованием технологий ПЦР имеет низкую эффективность в отношении обнаружения возбудителя в циркулирующем кровотоке, как и посев крови. Однако исследование гомогенизированных биоптатов клапанных структур сердца, удалённых во время операции, может позволить скорректировать антимикробную тактику в раннем послеоперационном периоде протезирования.*

***Ключевые слова:*** *сердечно-сосудистые заболевания, инфекционный эндокардит, полимеразная цепная реакция, клапан сердца, микробиота*

**Для цитирования:** Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Теплова Ю.Е., Понасенко А.В. Сравнение бактериальной флоры, выделенной из периферической крови и клапанных структур сердца пациентов с инфекционным эндокардитом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.10

Статья получена: 16.09.2021
Статья принята: 28.01.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

# COMPARISON OF MICROFLORA ISOLATED FROM PERIPHERAL BLOOD AND VALVULAR STRUCTURES OF THE HEART IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

**Asanov M.A.,**
**Kazachek Ya.V.,**
**Evtushenko A.V.,**
**Teplova Yu.E.,**
**Ponasenko A.V.**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Sosnoviy blvd 6, Kemerovo 650002, Russian Federation)

Corresponding author:
**Maksim A. Asanov,**
e-mail: asmaks988@gmail.com

## ABSTRACT

***Background.*** *Infective endocarditis (IE) is defined as an infection of a native or prosthetic heart valve, endocardial surface, or permanent cardiac apparatus. Currently, the determination of microorganisms that induce a disease or are involved in the process of pathogenesis by PCR is one of the most modern and rapid tests.*
***The aim.*** *To determine and to compare the spectrum of infectious pathogens in homogenate samples of native heart valves and blood of patients with IE.*
***Materials and methods.*** *Twenty patients with confirmed IE diagnose were examined, admitted for hospitalization at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia) in 2019. The range of tests used in the study was aimed at detecting such microorganisms as Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, and Bacteroides ovatus.*
***Results.*** *The study found that 19 samples of heart valves were characterized by the presence of microorganisms from the genus Streptococcus spp., wherein Streptococcus agalactiae was found in two patients. Staphylococcus spp. were found in 16 samples of valve homogenate. Detection of other pathogens revealed only two cases of Enterobacter spp., Klebsiella spp. When analyzing blood samples from patients with IE, not a single infectious agent was identified. The study revealed a statistically significant difference ($p < 0.001$) between the incidence of Staphylococcus spp. in samples of valve homogenate and peripheral blood of patients with IE. There was also a statistically significant difference ($p < 0.001$) for Streptococcus spp. both in samples of valve homogenate and peripheral blood from patients with IE.*
*Conclusion. Molecular genetic research using PCR technologies has low efficiency in detecting the pathogen in the circulating bloodstream, as well as in blood culture. However, the study of homogenized biopsy specimens of the heart valve structures removed during surgery may allow correcting antimicrobial tactics in the early postoperative period of prosthetics.*

***Key words:*** *cardiovascular diseases, infective endocarditis, bacterial microflora, polymerase chain reaction, heart valve, microbiota*

Received: 16.09.2021
Accepted: 28.01.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Asanov M.A., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Teplova Yu.E., Ponasenko A.V. Comparison of microflora isolated from peripheral blood and valvular structures of the heart in patients with infective endocarditis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.10

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) определяется как инфицирование нативного или протезированного клапана сердца, поверхности эндокарда или постоянного аппарата для сердца [1, 2]. В течение последнего десятилетия количество случаев заболеваемости и смертности от ИЭ не уменьшается, и ИЭ остаётся заболеванием, трудно поддающимся терапии со сложной инфекционной этиологией, несмотря на новые диагностические и терапевтические стратегии. Эпидемиология ИЭ постепенно менялась с годами, более вирулентные и устойчивые виды *Staphylococcus* становятся более распространёнными (~26,6 % всех случаев), чем *Streptococcus*, чувствительный к пенициллину [3], в частности *Streptococcus viridans* и энтерококки.

Эпидемиология ИЭ, которая изменилась в последние годы, должна направлять диагностическое тестирование. Сегодня стафилококки и стрептококки в совокупности являются причиной 80 % случаев ИЭ. *Staphylococcus aureus* остаётся доминирующим патогеном, ассоциированным с ~25–30 % случаев, в то время как коагулазонегативные стафилококки составляют ~11 % случаев [4, 5]. Стрептококки, прежде всего стрептококки группы виридов, вызывают примерно в 30 % случаев ИЭ, причём *Streptococcus gallolyticus* (член группы *Streptococcus bovis*) участвует от 20 до 50 % случаев стрептококков [4, 5, 6]. Энтерококки, особенно *Enterococcus faecalis*, составляют около 10 % случаев [4, 5]. Грамотрицательные бактерии составляют около 5 % случаев и включают организмы группы HACEK (виды *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*) и, реже, грамотрицательные бактерии, не относящиеся к HACEK, такие как энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии. Грибы являются редкими причинами ИЭ, при этом грибы рода *Candida* являются наиболее распространёнными. Ряд некультивируемых или сложных для культивирования организмов, таких как *Coxiella burnetii*, виды *Bartonella* и *Tropheryma whipplei* [6], так же вызывают ИЭ.

ИЭ чаще всего поражает аортальные или митральные клапаны, при этом поражение трикуспидального клапана составляет менее 10 % случаев, часто связанных с употреблением инъекционных наркотиков [4, 6, 7]. ИЭ, связанный с протезированными клапанами или сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами, составляет приблизительно одну треть случаев и чаще всего вызывается стафилококками [4, 7]. Коагулазонегативные стафилококки являются более частой причиной протезного и нативного эндокардита клапанов, в то время как стрептококки группы вириданов чаще вызывают нативный эндокардит протезов клапанов.

ИЭ чаще развивается в пожилом возрасте, у той части населения, которая имеет ослабленный иммунитет в совокупности с несколькими хроническими заболеваниями и регулярно сталкивается с большим количеством инфекций, связанных с медицинским обслуживанием. Современные схемы классификации различны, но все они основаны на различии между ИЭ нативного и протезированного клапана. ИЭ, связанный с употреблением инъекционных наркотиков, как правило, рассматривается отдельно. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению факторов риска развития ИЭ и изменению их соотношения. Согласно большинству исследований, ведущим возбудителем на данный момент является *Staphylococcus aureus* [8, 9], сместив представителей группы *Streptococcus*, чему послужил ряд факторов, таких как инвазивные медицинские манипуляции, кардиохирургические вмешательства, инъекционная наркомания.

Основополагающим принципом терапевтического ведения пациентов с ИЭ является адекватная по назначению, дозе и времени проведения антимикробная терапия. Важно, что терапия, включающая антибактериальные препараты, характеризуется этиотропным методом лечения [10], что не всегда возможно в современных условиях, однако необходимость точного установления этиологии возбудителя в настоящее время актуальна.

Эндокардит – это эндоваскулярная инфекция, связанная с постоянным присутствием заражающих микроорганизмов в крови [6]. По этой причине посев крови является стандартным тестом для определения микробиологической этиологии ИЭ. В настоящее время определение микроорганизмов, индуцирующих заболевание или вовлечённых в процесс патогенеза, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени является одним из современных и быстрых тестов [1]. Чаще всего для посева и для ПЦР используются образцы крови пациента с ИЭ, однако они не дают точных результатов по ряду причин.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить и сравнить спектр инфекционных возбудителей в образцах гомогената нативных клапанов сердца и крови пациентов с ИЭ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа состояла из 20 пациентов (средний возраст – 58 лет) с установленным диагнозом ИЭ, госпитализированных в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в 2019 г. Подробная характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

В качестве материала исследования использовался гомогенат нативных клапанов сердца и венозная кровь пациентов с ИЭ. Образцы крови для анализа структуры выделенных микроорганизмов у всех участников исследования собирали из локтевой вены в вакутейнер с ЭДТА. Фрагмент повреждённого клапана помещался в физраствор для дальнейшей гомогенизации. Все образцы были получены после антибактериальной терапии пациентов.

**ТАБЛИЦА 1**

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИЦ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

**TABLE 1**

**CLINICAL AND ANAMNESTIC INDICATORS OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY**

| Показатель | | Мужчины | Женщины | Всего |
|---|---|---|---|---|
| Количество пациентов | | 15 | 5 | 20 |
| Возраст, лет | | 58 ± 2 | 60 ± 3 | 58 ± 2 |
| Локализация поражения | Митральный клапан | 12 | 3 | 15 |
| | Аортальный клапан | 3 | 2 | 5 |
| Этиология | *Staphylococcus* spp. | 12 | 4 | 16 |
| | *Streptococcus* spp. | 14 | 5 | 19 |
| | другой возбудитель | 1 | 1 | 2 |

Лабораторные методы описаны ранее [11] и включали в себя гомогенизацию материала тканей удалённых створок клапана сердца, выделение ДНК и типирование методом ПЦР в реальном времени.

Перед началом выделения ДНК вакутейнеры с кровью помещали на 1 ч в холодильник с температурой 4 °С, после аккуратно перемешивали. Затем образец крови в объёме 1,5 мл помещали в пробирку «Эппендорф». Экстракция ДНК из цельной крови проводилось с использованием наборов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО ДНК-Технология, г. Москва), с последующим хранением образцов при –20 °С.

Для гомогенизации фрагментов клапана (≈5 мг), с последующим выделением ДНК, используются пробирки «Metal Bead Lysing Matrix D», которые помещают в гомогенизатор «FastPrep-24 5G» (MP Biomedicals, Индия). Экстракция нуклеиновых кислот проводилась по стандартному протоколу наборов ««ДНК-СОРБЕНТ» (ООО НПФ «Литех», г. Москва)». Образцы ДНК также хранились при –20 °С.

Определение патогенной бактериальной флоры проводилась методом ПЦР-РВ с использованием ряда ПЦР-тестов ООО НПФ «Литех», комплектация OneStep (г. Москва), направленных на обнаружение следующих микроорганизмов: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalacticae*, *Staphylococcus* spp. Наборы содержат в себе пробирки с готовой смесью, пробирки с отрицательным контрольным образцом и с положительным. Образцы ДНК объёмом 7 мкл, как и контрольные образцы, добавляют в пробирки со смесью. Для работы с наборами используют каналы FAM (специфический сигнал) и HEX (сигнал внутреннего контроля).

ПЦР-амплификация производилась на анализаторе Real-time CFX96 Touch («Bio-Rad Laboratories», США) с использованием программы Bio-Rad CFX Manager 3.1. Протокол представлен в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 2**

**ПРОТОКОЛ АМПЛИФИКАЦИИ**

**TABLE 2**

**AMPLIFICATION PROTOCOL**

| Температура | Время (мин, с) | Количество циклов |
|---|---|---|
| +95 °С | 1,30 | |
| +95 °С | 0,15 | |
| +60 °С | 0,30* | 40 |
| +72 °С | 0,40 | |

**Примечание.** * – считывание сигнала.

Анализ результатов исследования проводили с помощью программы Bio-Rad CFX Manager 3.1. («Bio-Rad Laboratories», США). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (BXXR210F562022FA-A; StatSoft Inc., США). Критерий $\chi^2$ Пирсона применялся для определения статистической значимости между относительными показателями. Для уменьшения вероятности ошибки первого типа в случаях, когда ожидаемые явления принимали значения от 10 до 5, использовали критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса; менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данная работа согласуется с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и соответствует международному стандарту «Good Clinical Practice», а также внутренним этическим нормативам ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 1 от 20.01.2019). Все участники исследования включены в исследование после получения добровольного письменного информированного согласия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе установлено, что встречаемость микроорганизмов в гомогенате из рода *Streptococcus в исследуемой группе составила 95 %* (19 человек), при этом *Streptococcus agalacticae* обнаружен у двух пациентов. Также довольно часто встречается *Staphylococcus* spp., возбудитель обнаружен в 16 образцах гомогената клапана. При детекции других возбудителей, как и в предыдущей нашей работе [11] по выявлению микроорганизмов в общем кровотоке, выявлены только два случая *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. (без идентификации вида, в связи с ограниченностью наборов для молекулярного типирования), *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotomicron* и *Bacteroides ovatus* не показали положительных результатов. При анализе образцов нуклеиновых кислот, выделенных из крови пациентов с ИЭ, не было выявлено ни одного инфекционного возбудителя.

Двое пациентов имели в составе микробиоты, помимо инфекции из рода стафилококковых, бактерии из рода стрептококковых *Streptococcus agalacticae*. Этиология данных пациентов характеризовалась более редкими патогенными микроорганизмами из таких родов как *Enterobacter* spp. *и Klebsiella* spp.

Результаты ПЦР в режиме настоящего времени по определению спектра бактериальной флоры гомогената клапанов сердца и периферической крови пациентов с ИЭ представлены в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 3**
**БАКТЕРИАЛЬНАЯ ФЛОРА**

**TABLE 3**
**BACTERIAL FLORA**

| № | *Streptococcus pyogenes* (гомогенат) | *Streptococcus pyogenes* (кровь) | *Streptococcus agalacticae* (гомогенат) | *Streptococcus agalacticae* (кровь) | Энтеропол (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) (гомогенат) | Энтеропол (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) (кровь) | *Staphylococcus* spp. (гомогенат) | *Staphylococcus* spp. (кровь) | Стрептопол (*Streptococcus* spp.) (гомогенат) | Стрептопол (*Streptococcus* spp.) (кровь) | Бактопол-4 (гомогенат) | Бактопол-4 (кровь) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 2 | – | – | + | – | + | – | + | – | + | – | – | – |
| 3 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 4 | – | – | – | – | – | – | – | – | + | – | – | – |
| 5 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 6 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 7 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 8 | – | – | + | – | + | – | + | – | + | – | – | – |
| 9 | – | – | – | – | – | – | – | – | + | – | – | – |
| 10 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 11 | – | – | – | – | – | – | – | – | + | – | – | – |
| 12 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 13 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 14 | – | – | – | – | – | – | – | – | + | – | – | – |
| 15 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 16 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 17 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 18 | – | – | – | – | – | – | + | – | – | – | – | – |
| 19 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |
| 20 | – | – | – | – | – | – | + | – | + | – | – | – |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит – это заболевание, при котором в клапанах, эндокарде и внутренней мембране крупных кровеносных сосудов образуется растительность, содержащая бактерии, и оно связано с различными симптомами, такими как бактериемия, эмболизация и сердечное расстройство [7]. ИЭ не является широко распространённым заболеванием, но может быть смертельным заболеванием и вызывать различные осложнения при его развитии. Наиболее важными аспектами, которые следует учитывать перед лечением ИЭ, являются соответствующая профилактика для пациентов с высоким риском, соответствующий диагноз, выбор эффективных антибактериальных препаратов, раннее выявление осложнений и своевременное сердечно-сосудистое хирургическое вмешательство. Считается, что бактерии в основном проникают в кровеносные сосуды из полости рта [12] и кишечного тракта [13]. Сообщается, что грамположительные бактерии, такие как *Streptococcus viridians*, *Streptococcus bovis* и *Staphylococcus aureus*, в основном являются патогенными бактериями для ИЭ [12]. Однако грибы и ранее упоминающийся организмы группы HACEK являются низкопатогенными грамотрицательными бактериями, которые также обнаруживаются при исследовании посева крови [14].

Для диагностики ИЭ важную роль играют критерии Дьюка, разработанные в 1994 г. [15] и модифицированные в 2000 г. [16]. Невозможность культивирования микроорганизмов, вызывающих ИЭ, является серьёзной проблемой, затрудняющей диагностику и препятствующей своевременному и эффективному лечению, в основном из-за предшествующего применения антибиотиков [17].

В изучаемой группе пациентов с ИЭ детекция микроорганизмов в периферической крови не дала результатов. Данный факт может быть обусловлен несколькими факторами: во-первых, как было сказано выше, имело место дооперационное лечение антибиотиками, во-вторых, – специфическая локализация бактериемии при ИЭ. Отрицательные результаты характерны для образцов крови. Так, посев крови с использованием обычных лабораторных методов остаётся стерильным и может составлять от 2,5 до 70 % всех случаев ИЭ [18]. Антибактериальная терапия эффективно действует на микробные клетки в крови, но малоэффективна в терапии инфекции, непосредственно локализованной в клапане сердца, т. к. вегетация, биоплёнка, наросший слой коллагена защищают бактериальную флору [19].

Согласно результатам ПЦР образцов гомогената клапанов сердца отмечается небольшое преобладание случаев обнаружения стрептококковой инфекции над стафилококковой. Ранее проводимое нами исследование показало двукратное превосходство стафилококков над стрептококками, однако 79 % случаев приходилось на пациентов с инъекционной наркозависимостью [11]. *Streptococcus* spp. может вызывать как поверхностные, так и инвазивные инфекции, часто с очагом в мягких тканях [20]. Тяжёлым типом инфекции, вызываемой *Streptococcus* spp., является ИЭ. Oppegaard O. et al. описали случаи ИЭ, вызванного стрептококковыми инфекциями, и сообщили, что начало симптомов было быстрым, а течение болезни – тяжёлым [21].

В проведённом нами исследовании при расчёте $\chi^2$ Пирсона были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между частотой встречаемости представителей рода стафилококковых и стрептококковых в образцах гомогената клапанов и периферической крови пациентов с ИЭ. Во многих предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что ПЦР в реальном времени, нацеленная на конкретные микроорганизмы, более чувствительна, чем обычная ПЦР для диагностики ИЭ [22, 23], поэтому бактериологическое исследование потенциально инфицированной ткани клапанов сердца является более эффективным методом в диагностике ИЭ.

Проведённое исследование имеет ряд ограничений, такие как ограниченность выборки, небольшой спектр диагностических наборов для обнаружения микроорганизмов методом ПЦР, отсутствие в данном исследовании тестов на устойчивость микроорганизмов к антибиотикам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подострой фазе течения ИЭ молекулярно-генетическое исследование с использованием технологий ПЦР так же неэффективно в отношении обнаружения возбудителя в циркулирующем кровотоке, как и посев крови. Отсутствие молекулярных маркеров возбудителей в периферической крови показывает бесперспективность проведения рутинных микробиологических исследований на данном этапе течения заболевания. При отсутствии данных о возбудителе, полученных на момент острого развития процесса и лихорадки, исследование гомогенизированных биоптатов клапанных структур сердца, удалённых во время операции, может позволить скорректировать антимикробную тактику в раннем послеоперационном периоде протезирования. Дополнительно, полученные нами данные свидетельствуют о сочетанном поражении клапанов, когда в одной вегетации присутствуют микроорганизмы разной родовой принадлежности, что ставит перед исследователями, кардиохирургами, кардиологами и клиническими фармакологами новые задачи по определению тактики ведения таких пациентов.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование**

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биохимические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения забо-

леваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

## ЛИТЕРАТУРА


1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021): 882-893. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7

2. Yang E, Frazee BW. Infective endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(4): 645-663. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.002

3. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-1239. doi: 10.1093/cid/cis199

4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(5): 463-473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603

5. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovery C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(10): 5238-5242. doi: 10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005

6. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(9): 2599-2608. doi: 10.1128/JCM.00635-17

7. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001; 345(18): 1318-1330. doi: 10.1056/NEJMra010082

8. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62(1-2): 30-34.

9. Данилов А.И., Козлов С.Н. Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(2): 57-60. doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60

10. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. *Кардиология*. 2019; 59(3): 68-77. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245

11. Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Тхоренко Б.А., Одаренко Ю.Н., Понасенко А.В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(10): 636-640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640

12. Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, Shinobe M, Nakanishi N, Nakanishi I, et al. Assessment of pathogenesis of infective endocarditis by plasma IgG antibody titer test against periodontal bacteria. *Clin Case Rep*. 2017; 5(10): 1580-1586. doi: 10.1002/ccr3.1066

13. Akuzawa N, Kurabayashi M. Native valve endocarditis due to *Escherichia coli* infection: A case report and review of the literature. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 195. doi: 10.1186/s12872-018-0929-7

14. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(47): e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392

15. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Amer J Med*. 1994; 96(3): 200-209. doi: 10.1016/0002-9343(94)90143-0

16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VGJ, Ryan T, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4): 633-638. doi: 10.1086/313753

17. Jang YR, Song JS, Ryu BH, Park SY, Lee SO, Choi SH, et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(34): e11881. doi: 10.1097/MD.0000000000011881

18. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1): 177-207. doi: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001

19. Murphy DJ, Din M, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26(1): 303-308. doi: 10.1007/s12350-018-1333-5

20. Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. equisimilis bacteremia: An emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(8): 1303-1310. doi: 10.1007/s10096-014-2092-0

21. Oppegaard O, Mylvaganam HSS, Jordal S, Glambek M, Kittang BR. Clinical and molecular characteristics of infective *β*-hemolytic streptococcal endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 89(2): 135-142. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.015

22. Lang S, Watkin RW, Lambert PA, Bonser RS, Littler WA, Elliott TSJ. Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis. *J Infect*. 2004; 48(3): 269-275. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00102-6

23. Morel AS, Dubourg G, Prudent E, Edouard S, Gouriet F, Casalta JP, et al. Complementarity between targeted real-time specific PCR and conventional broad-range 16S rDNA PCR in the syndrome-driven diagnosis of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(3): 561-570. doi: 10.1007/s10096-014-2263-z


## REFERENCES


1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021): 882-893. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7

2. Yang E, Frazee BW. Infective endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(4): 645-663. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.002

3. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-1239. doi: 10.1093/cid/cis199

4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(5): 463-473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603

5. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovery C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(10): 5238-5242. doi: 10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005

6. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(9): 2599-2608. doi: 10.1128/JCM.00635-17

7. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001; 345(18): 1318-1330. doi: 10.1056/NEJMra010082

8. Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, Dekhnich AV. The practice of managing the patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017; 62(1-2): 30-34. (In Russ.).

9. Danilov AI, Kozlov SN. General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019; 28(2): 57-60. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60

10. Rogolevich VV, Glushkova TV, Ponasenko AV, Ovcharenko EA. Infective endocarditis causing native and prosthetic heart valve dysfunction. *Kardiologiia*. 2019; 59(3): 68-77. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245

11. Sinitsky MY, Asanov MA, Tkhorenko BA, Odarenko YN, Ponasenko AV. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63(10): 636-640 (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640

12. Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, Shinobe M, Nakanishi N, Nakanishi I, et al. Assessment of pathogenesis of infective endocarditis by plasma IgG antibody titer test against periodontal bacteria. *Clin Case Rep*. 2017; 5(10): 1580-1586. doi: 10.1002/ccr3.1066

13. Akuzawa N, Kurabayashi M. Native valve endocarditis due to *Escherichia coli* infection: A case report and review of the literature. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 195. doi: 10.1186/s12872-018-0929-7

14. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(47): e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392

15. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Amer J Med*. 1994; 96(3): 200-209. doi: 10.1016/0002-9343(94)90143-0

16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VGJ, Ryan T, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4): 633-638. doi: 10.1086/313753

17. Jang YR, Song JS, Ryu BH, Park SY, Lee SO, Choi SH, et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(34): e11881. doi: 10.1097/MD.0000000000011881

18. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1): 177-207. doi: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001

19. Murphy DJ, Din M, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26(1): 303-308. doi: 10.1007/s12350-018-1333-5

20. Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. equisimilis bacteremia: An emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(8): 1303-1310. doi: 10.1007/s10096-014-2092-0

21. Oppegaard O, Mylvaganam HSS, Jordal S, Glambek M, Kittang BR. Clinical and molecular characteristics of infective *β*-hemolytic streptococcal endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 89(2): 135-142. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.015

22. Lang S, Watkin RW, Lambert PA, Bonser RS, Littler WA, Elliott TSJ. Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis. *J Infect*. 2004; 48(3): 269-275. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00102-6

23. Morel AS, Dubourg G, Prudent E, Edouard S, Gouriet F, Casalta JP, et al. Complementarity between targeted real-time specific PCR and conventional broad-range 16S rDNA PCR in the syndrome-driven diagnosis of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(3): 561-570. doi: 10.1007/s10096-014-2263-z

**Сведения об авторах**

***Асанов Максим Айдарович*** – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: asmaks988@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-0747-2495

***Казачек Яна Владимировна*** – доктор медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: kazachek@kemcardio.ru, http://orcid.org/0000-0002-1491-0799

***Евтушенко Алексей Валерьевич*** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией пороков сердца, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: AVE@kemcardio.ru, http://orcid.org/0000-0001-8475-4667

***Теплова Юлия Евгеньевна*** – лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: teplovajulya@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0001-7549-8075

***Понасенко Анастасия Валериевна*** – заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: avapanass@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-3002-2863

**Information about the authors**

***Maxim A. Asanov*** – Junior Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: asmaks988@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-0747-2495

***Yana V. Kazachek*** – Dr. Sc. (Med.), Scientific Secretary, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: kazachek@kemcardio.ru, http://orcid.org/0000-0002-1491-0799

***Aleksey V. Evtushenko*** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: AVE@kemcardio.ru, http://orcid.org/0000-0001-8475-4667

***Yuliya E. Teplova*** – Laboratory Assistant at the Laboratory of Heart Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: teplovajulya@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0001-7549-8075

***Anastasiya V. Ponasenko*** – Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: avapanass@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-3002-2863

# МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
# MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХЕМОКИНА MIG/CXCL9 В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

**Кибалина И.В.** [1],
**Цыбиков Н.Н.** [1],
**Фефелова Е.В.** [1],
**Шолохов Л.Ф.** [2]

[1] ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)
[2] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Кибалина Ирина Владимировна,**
e-mail: vilinia@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *У пациентов с атопическим дерматитом высока персистенция микроорганизмов на поверхности кожи, что может усиливать экспрессию MIG/CXCL9, усугубляя воспаление и активируя апоптоз кератиноцитов, однако динамика данного хемокина при атопическом дерматите не исследована.*

***Цель.*** *Изучить концентрацию хемокина MIG/CXCL9 в динамике атопического дерматита и определить его роль в патогенезе дерматоза.*

***Материыалы и методы.*** *В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 13 до 44 лет с ограниченным и распространённым атопическим дерматитом и 30 практически здоровых добровольцев. Терапия пациентов, забор биологического материала проводились в ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» (г. Чита), лабораторные исследования выполнены в ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г. Изучение уровня MIG/CXCL9 в сыворотке крови и кожном экссудате проводилось в периоды обострения и ремиссии заболевания, использовался метод проточной цитофлуориметрии с применением панели LEGENDplex Human Proinflammatory Chemokine Panel (BioLegend, США). У здоровых добровольцев забор кожного экссудата осуществлялся методом «кожного окна». Для статистической обработки применялся пакет прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft Corp., США), SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., США).*

***Результаты.*** *У пациентов концентрация хемокина MIG/CXCL9 в кожном экссудате больше, чем в сыворотке крови. При ограниченной форме заболевания у подростков уровень MIG/CXCL9 в кожном экссудате превышает контрольные значения в 8,1 раза, при распространённой форме – в 9,3 раза. У взрослых с распространённым атопическим дерматитом концентрация хемокина MIG/CXCL9 в кожном экссудате в 20,8 раза превосходит значения контрольной группы.*

***Заключение.*** *При атопическом дерматите уровень хемокина MIG/CXCL9 выше в кожном патологическом процессе. В патогенезе заболевания MIG/CXCL9 угнетает синтез коллагена и способствует апоптозу кератиноцитов с последующим формированием гиперреактивности кожи, её сухости и шелушения.*

***Ключевые слова:*** *атопический дерматит, хемокин CXCL9, этиология*

Статья поступила: 20.12.2021
Статья принята: 16.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Шолохов Л.Ф. Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического дерматита. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 99-104. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.11

# PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF CHEMOKINE MIG/CXCL9 IN THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS

**Kibalina I.V.** [1],
**Tsybikov N.N.** [1],
**Fefelova E.V.** [1],
**Sholokhov L.F.** [2]

[1] Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39A, Chita 672090, Russian Federation)
[2] Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
**Irina V. Kibalina,**
e-mail: vilinia@rambler.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *In patients with atopic dermatitis, the persistence of microorganisms on the skin surface is high, which can enhance the expression of MIG/CXCL9, exacerbating inflammation and activating keratinocyte apoptosis, however, the dynamics of this chemokine in atopic dermatitis has not been studied.*
***The aim.*** *To study the concentration of chemokine MIG/CXCL9 in the dynamics of atopic dermatitis and determine its role in the pathogenesis of dermatosis.*
***Materials and methods.*** *The study included 80 patients aged 13 to 44 years with limited and widespread atopic dermatitis and 30 practically healthy volunteers. The therapy of patients, the collection of biological material were carried out in the Regional Dermatovenerologic Dispensary in Chita, laboratory tests were performed at the Chita State Medical Academy in the period from 2018 to 2020. The MIG/CXCL9 level was studied during exacerbation and remission of the disease in blood serum and skin exudate by flow cytofluorimetry using LEGENDplex Human Proinflammatory Chemokine Panel (BioLegend, USA). In healthy volunteers, skin exudate sampling was carried out by the "skin window" method. For statistical processing, the Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) application software package and SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., USA) were used.*
***Results.*** *The concentration of chemokine MIG/CXCL9 in the skin exudate is greater than in the blood serum. With a limited form of the disease in adolescents, the level of MIG/CXCL9 in the skin exudate is 8.1 times higher than the control values, with a common form – 9.3 times. In adults with advanced atopic dermatitis, the concentration of chemokine IL/CXCL9 in the skin exudate is 20.8 times higher than the values of the control group.*
***Conclusion.*** *In atopic dermatitis, the level of chemokine MIG/CXCL9 is higher in the cutaneous pathological process. In the pathogenesis of the disease, MIG/CXCL9 inhibits collagen synthesis and promotes apoptosis of keratinocytes, followed by the formation of hyperreactivity of the skin, its dryness and peeling.*

***Key words:*** *atopic dermatitis, chemokine CXCL9, etiology*

Received: 20.12.2021
Accepted: 16.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Kibalina I.V., Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Sholokhov L.F. Pathophysiological role of chemokine MIG/CXCL9 in the development of atopic dermatitis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 99-104. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.11

## ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, в основе формирования патологического процесса при атопическом дерматите, характеризующегося высокой заболеваемостью, лежат два механизма: генетический дефект гена структурного белка филаггрина и дисбаланс между Т-хелперами первого и второго типов [1, 2]. Кроме этого, у всех пациентов с атопическим дерматитом персистенция микроорганизмов на поверхности кожи выше, чем у здоровых людей [1, 2, 3]. Известно, что Т-хелперы первого типа под влиянием липополисахаридов бактериальной стенки и галактозаминов продуцируют хемокин MIG/CXCL9, что может способствовать усугублению воспалительного процесса в коже и активации апоптоза кератиноцитов, однако роль хемокина MIG/CXCL9 в патогенезе атопического дерматита абсолютно не изучена [3]. По данным литературы, MIG/CXCL9 может продуцироваться в очаге поражения естественными киллерами, дендритными и эндотелиальными клетками, макрофагами, эозинофилами и фибробластами при участии IFNγ [4, 5, 6]. Хемокин способен взаимодействовать с CXCL9 рецептором на поверхности клеток в дермальных инфильтратах, подавляя синтез коллагеновых волокон [5, 6]. Продукция MIG/CXCL9 снижается при блокировании реакций пути янус-активированной киназы и уменьшении концентрации молекул транскрипционного пути активации синтеза IFNγ [4, 5, 6]. Усиливать экспрессию молекул MIG/CXCL9 могут липополисахариды бактериальной стенки и галактозамины, что не только усугубляет воспалительный процесс, но и активирует апоптоз клеток [5]. Многочисленные исследования динамики MIG/CXCL9 проводятся при онкологических заболеваниях, где используются моноклональные антитела для терапии пациентов, однако при атопическом дерматите отсутствуют данные о динамике и функциях хемокина MIG/CXCL9 [5, 6].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить концентрацию хемокина MIG/CXCL9 в динамике атопического дерматита и определить его роль в патогенезе дерматоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** В исследовании приняли участие подростки в возрасте от 13 до 18 лет ($n = 40$) и взрослые в возрасте от 18 до 44 лет ($n = 40$) с ограниченной и распространённой формами атопического дерматита. Все пациенты, включённые в исследование, получали терапию, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов: антигистаминные препараты, Циклоспорин А, топические глюкокортикостероиды, анилиновые красители. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых добровольцев. Забор биологического материала для исследования осуществлялся в период обострения клинических проявлений дерматоза до назначения системной и топической лекарственной терапии и в период полной ремиссии дерматоза длительностью не менее двух месяцев.

**Критерии соответствия.** Включение пациентов в исследование проводилось при верифицированном атопическом дерматите в течение не менее 2 лет до исследования, длительности ремиссии не менее 2 месяцев, отсутствии хронических соматических заболеваний и приёма лекарственных препаратов системного и топического действия в течение двух месяцев до забора биологического материала.

**Критерии исключения:** атопический дерматит в анамнезе менее 2 лет; беременность; лактация; приём системных и топических лекарственных препаратов менее чем за 2 месяца до забора биологического материала.

**Условия проведения.** Больные атопическим дерматитом находились под диспансерным наблюдением в ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Забайкальского края (г. Чита), лабораторные исследования выполнены в ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Продолжительность исследования.** Забор крови, кожного экссудата, в том числе полученного методом «кожного окна», лабораторная диагностика исследуемого материала осуществлялись в период с 2018 по 2020 г.

**Описание медицинского вмешательства.** Забор крови для исследования у лиц контрольной группы и у больных атопическим дерматитом в период обострения и ремиссии заболевания длительностью не менее 2 месяцев осуществлялся из локтевой вены в вакуумные одноразовые пробирки. После центрифугирования при 3000 об./мин в течение 15 мин полученная сыворотка замораживалась при –70 °С до проведения лабораторного исследования. В период обострения дерматоза кожный экссудат у пациентов получали при заборе содержимого пузырьков с помощью иглы диаметром 20 G и инсулинового шприца, перемещали биологический материал в пробирку объёмом 1,5 мл, замораживали до исследования при –70 °С. У здоровых добровольцев забор кожного экссудата проводили методом «кожного окна», согласно патенту В.В. Климова и соавт. «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при атопическом дерматите в стадии ремиссии» (ФС № 2010/217 от 10.06.2010) [7]. Изучение концентрации хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови и в кожном экссудате проводилось методом мультиплексного исследования с помощью моноклональных антител панели LEGENDplex Human Proinflammatory Chemokine Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследование одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (№ 92 от 29.10.2018).

**Статистический анализ.** Для статистической обработки данных использовали пакеты статистического анализа прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft Corp., США), SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей осуществляли с применением критерия

Шапиро – Уилка. Непараметрические методы применяли для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, а для зависимых выборок – критерий Вилкоксона. Критическим показателем уровня значимости и статистической значимости различий считался $p < 0,05$ ($p1$ – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; $p2$ – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; $p3$ – статистически значимая разница между стадиями дерматоза в разных возрастных группах; $p4$ – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространённой формами заболевания в кожном экссудате). Описательная статистика исследуемых показателей представлена медианой и межквартильными интервалами (Me (25%; 75%)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови контрольной группы у подростков составляет 6,37 (5,92; 7,26) пг/мл, у взрослых – 7,04 (4,81; 9,27) пг/мл. При ограниченной форме атопического дерматита в период обострения у подростков уровень хемокина MIG/CXCL9 статистически значимо ниже контрольных значений и составляет 5,97 (5,58; 6,26) пг/мл ($p1 = 0,017$), однако при разрешении клинических симптомов заболевания исследуемый показатель равен 5,79 (5,26; 5,99) пг/мл ($p1 = 0,000008$; $p2 = 0,04$), что ниже уровня практически здоровых добровольцев на 10 % (рис. 1).

В группе взрослых в период обострения ограниченной формы атопического дерматита выявлено увеличение концентрации хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови в 3,2 раза до 22,61 (5,83; 35,75) пг/мл ($p1 = 0,000004$; $p3 = 0,0001$) при сравнении с группой контроля. В ремиссию концентрация хемокина составляет 5,53 (5,41; 5,93) пг/мл ($p1 = 0,000001$; $p2 = 0,0019$; $p3 = 0,55$), что меньше данных контрольной группы на 22 %. Мы считаем, что низкие концентрации хемокина MIG/CXCL9 в сыворотке крови свидетельствуют о важности данного показателя на местном уровне в патологическом очаге. Молекулы хемокина из очага поражения кожи по градиенту концентрации должны проникать в системный кровоток, однако часть молекул очень быстро взаимодействуют с тропным рецептором в очаге поражения, а часть молекул, проходя через адвентицию и эндотелий, разрушаются пептидазами и лизосомальными ферментами при неспецифическом гидролизе.

В период обострения при распространённом кожном процессе у подростков концентрация MIG/CXCL9 составляет 6,66 (5,83; 12,32) пг/мл ($p1 = 0,003$), превышая данные при ограниченной форме атопического дерматита и в контрольной группе. При разрешении клинических симптомов их уровень снижается до 6,23 (5,68; 6,98) пг/мл ($p1 = 0,8$; $p2 = 0,02$), что меньше, чем у практически здоровых добровольцев. У взрослых при обострении распространённого кожного процесса уровень хемокина равен 5,53 (5,41; 5,93) пг/мл ($p1 = 0,000001$; $p2 = 0,0019$; $p3 = 0,55$), что при сравнении с контрольной группой ниже на 17 %, а при сравнении с показателем в группе с ограниченной формой атопического дерматита – в 3,8 раза. В ремиссию концентрация MIG/CXCL9 снижается до 5,29 (4,99; 5,87) пг/мл ($p1 < 0,0000001$; $p2 = 0,057$; $p3 = 0,0007$), что на 25 % меньше при сравнении с данными контроля (рис. 2).

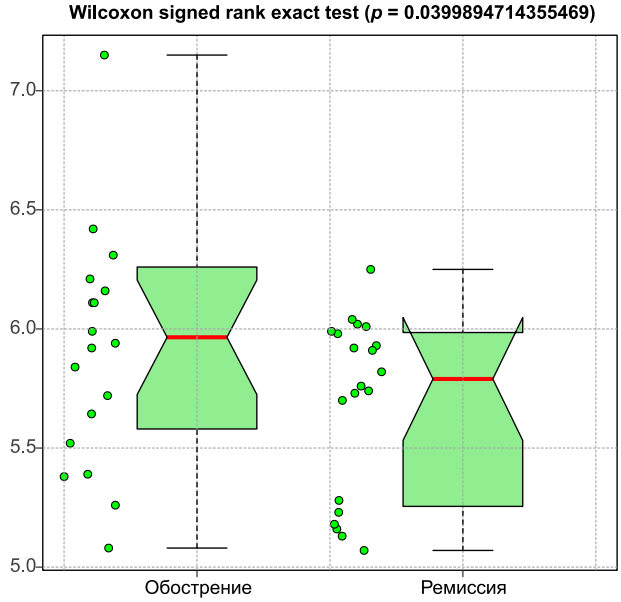



***РИС. 1.***

*Концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой атопического дерматита*

***FIG. 1.***

*Concentration of MIG/CXCL9 in blood serum (pg/ml) in adolescents with a limited form of atopic dermatitis*

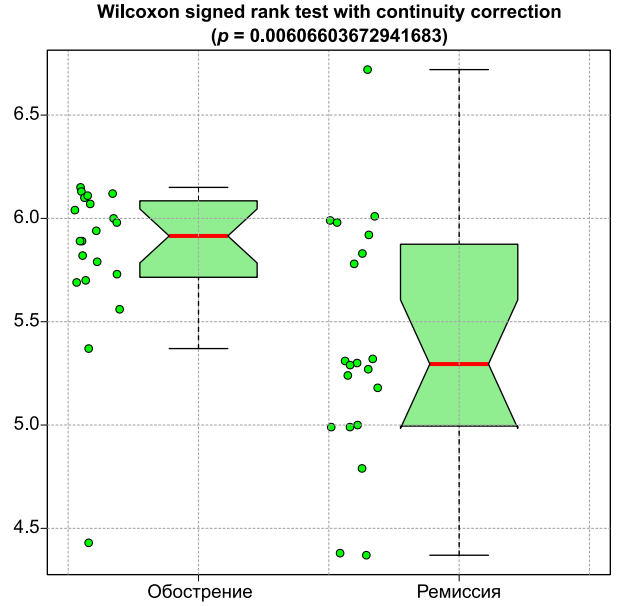



***РИС. 2.***

*Концентрация MIG/CXCL9 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространённой формой атопического дерматита*

***FIG. 2.***

*Concentration of MIG/CXCL9 in blood serum (pg/ml) in adults with a common form of atopic dermatitis*

Уровень MIG/CXCL9 в кожном экссудате контрольной группы, полученном методом «кожного окна», ниже, чем в сыворотке крови. Так, у подростков он равен 4,12 (2,34; 5,9) пг/мл, у взрослых – 5,82 (5,61; 6,03) пг/мл. При ограниченной форме атопического дерматита концентрация MIG/CXCL9 в кожном экссудате у подростков составляет 7,49 (6,35; 9,02) пг/мл ($p1 < 0,0001$), у взрослых – 47,35 (38,09; 52,25) пг/мл ($p1 < 0,0001$; $p3 = 0,0000001$), что в 8,1 раза превышает контрольные значения. При распространённой форме заболевания у всех пациентов концентрация MIG/CXCL9 больше, чем при ограниченном процессе и в контрольной группе. Так, у подростков показатель равен 38,66 (24,55; 51,96) пг/мл ($p1 < 0,0001$; $p4 = 0,0000001$), что превышает данные здоровых добровольцев в 9,3 раза. В группе взрослых концентрация хемокина MIG/CXCL9 составляет 121,46 (111,04; 144,13) пг/мл (p1 < 0,01; p3 = 0,0001; p4 = 0,16), что в 20,8 раза больше уровня контрольной группы. Увеличение уровня хемокина MIG/CXCL9 при распространённой форме атопического дерматита обусловлено увеличением не только площади патологического очага, но и пула иммунных клеток в коже с последующей продукцией соответствующих цитокинов.

Концентрации MIG/CXCL9 у всех пациентов независимо от возраста и распространённости кожного процесса больше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого исследования выявлено, что у всех пациентов с атопическим дерматитом концентрация хемокина MIG/CXCL9 доминирует в патологическом очаге по сравнению с системным кровотоком, что свидетельствует о значимой роли данного хемокина непосредственно в патологическом кожном процессе. Полученные результаты можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, пул клеток, продуцирующих хемокин MIG/CXCL9, к которым относят Т-хелперы первого типа, эозинофилы, макрофаги, фибробласты, сконцентрирован в патологическом кожном процессе. Во-вторых, по градиенту концентрации уровень хемокина в кожном экссудате и в сыворотке крови должен уравняться, однако этого не происходит, так как хемокин имеет очень короткий период полураспада и быстро взаимодействует с тропным рецептором CXCL9 на поверхности клеток, в том числе кожного покрова, запуская каскад реакций хемотаксиса. Кроме этого, проходя через гематодермальный барьер, хемокин разрушается пептидазами и лизосомальными ферментами при неспецифическом гидролизе, а аминокислотные остатки служат строительным материалом для клеток. В исследованиях профессора Н.Н. Цыбикова показано, что ко многим биологически активным веществам в разных биологических жидкостях образуются аутоантитела, и не исключено, что в очаге поражения хемокин связывается с аутоантителами, в том числе с аутоантителами-абзимами, что препятствует проникновению данного комплекса через гематодермальный барьер ввиду увеличения молекулярной массы [8, 9].

Мы считаем, что в очаге поражения высокие концентрации хемокина MIG/CXCL9 способствуют угнетению синтеза коллагена дермы, апоптозу кератиноцитов и формированию клинических симптомов в виде гиперреактивности кожи, её сухости и шелушения даже в период ремиссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе атопического дерматита хемокин MIG/CXCL9 оказывает непосредственное влияние на развитие клинических симптомов заболевания. Концентрируясь в патологическом кожном процессе, он не только пролонгирует воспаление, но и способствует формированию симптомов сухости кожи и шелушения. Данные клинические проявления регистрируются не только в период обострения, но в ремиссию заболевания. Не исключено, что разработка топических средств с таргетным воздействием на синтез хемокина MIG/CXCL9 будет способствовать уменьшению симптомов сухости и шелушения кожи, пролонгируя ремиссию атопического дерматита.

**Финансирование**

Финансирование исследования осуществлялось за счёт средств ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017; 66: 398-403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12

2. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4): 65-76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011

3. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(4): 247-259. doi: 10.1038/nri3632

4. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Сесь Т.П., и др. Лиганды хемокинового рецептора CXCR3 при саркоидозе. *Медицинская иммунология*. 2021; 23(1): 73-86. doi: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

5. Ding Q, Lu P, Xia Y, Ding S, Fan Y, Li X, et al. CXCL9: Evidence and contradictions for its role in tumor progression. *Cancer Med*. 2016; 5(11): 3246-3259. doi: 10.1002/cam4.934

6. Flier J, Boorsma DM, Beek PJ, Nieboer C, Stoof TJ, Willemze R, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different

types of skin inflammation. *J Pathol*. 2001; 194(4): 398-405. doi: 10.1002/1096-9896(200108)194:4<397::aid-path899>3.0.co;2-s

7. Загрешенко Д.С., Климов В.В., Денисов А.А., Салико-ва Т.И., Фирсова Е.К. Цитокины «кожного окна» при атопическом дерматите. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009; 3: 32-36.

8. Цыбиков Н.Н., Баранов С.В., Кузник Б.И., Малежик Л.П., Исакова Н.В. Уровень белка теплового шока-70, цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при пародонтите. *Стоматология*. 2014; 93(1): 16-18.

9. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль. Вестник дерматологии и венерологии. 2021; 97(1): 34-40. doi: 10.25208/vdv478

## REFERENCES

1. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017; 66: 398-403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12

2. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4): 65-76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011

3. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(4): 247-259. doi: 10.1038/nri3632

4. Lazareva NM, Baranova OP, Kudryavtsev IV, Arsentieva NA, Lyubimova NE, Ses' TP, et al. CXCR3 chemokine receptor ligands in sarcoidosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2021; 23(1): 73-86. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

5. Ding Q, Lu P, Xia Y, Ding S, Fan Y, Li X, et al. CXCL9: Evidence and contradictions for its role in tumor progression. *Cancer Med*. 2016; 5(11): 3246-3259. doi: 10.1002/cam4.934

6. Flier J, Boorsma DM, Beek PJ, Nieboer C, Stoof TJ, Willemze R, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol*. 2001; 194(4): 398-405. doi: 10.1002/1096-9896(200108)194:4<397::aid-path899>3.0.co;2-s

7. Zagreshenko DS, Klimov VV, Denisov AA, Salikova TI, Firsova YK. «Skin window» cytokines in atopic dermatitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2009; 3: 32-36. (In Russ.).

8. Tsybikov NN, Baranov SV, Kuznik BI, Malezhik LP, Isakova NV. Serum, oral and gingival fluid levels of heat shock protein-70, cytokines and their autoantibodies by periodontal disease. *Stomatologiya.* 2014; 93(1): 16-18. (In Russ.).

9. Kibalina IV, Tsybikov NN. The role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopic dermatitis: A case-control study. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021; 97(1): 34-40. (In Russ.). doi: 10.25208/vdv478

**Сведения об авторах**

***Кибалина Ирина Владимировна*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: vilinia@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-4390-183X

***Цыбиков Намжил Нанзатович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: thybikov@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-0975-2351

***Фефелова Елена Викторовна*** – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-0724-0352

***Шолохов Леонид Федорович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-3588-6545

**Information about the authors**

***Irina V. Kibalina*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenerology, Chita State Medical Academy, e-mail: vilinia@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-4390-183X

***Namzhil N. Tsybikov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathologic Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: thybikov@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-0975-2351

***Elena V. Fefelova*** – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathologic Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-0724-0352

***Leonid F. Sholokhov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru ; http://orcid.org/0000-0003-3588-6545

# СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА – УРОЖЕНЦЕВ СЕВЕРА

**Аверьянова И.В.**

ФГБУН Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (685000, г. Магадан, просп. Карла Маркса, 24, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Аверьянова Инесса Владиславовна,** e-mail: Inessa1382@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

*Базовым методом, позволяющим комплексно оценить физический статус, является антропометрия.*

***Целью** данной работы явилось изучение антропометрических параметров и соматометрических индексов у мужчин-северян трудоспособного возраста для определения региональных особенностей физического развития, которые, в свою очередь, могут быть экстраполированы для раннего выявления групп высокого риска развития неинфекционных заболеваний и для прогнозирования связанных с ожирением рисков для здоровья в целом.*

***Материал и методы исследования.** Для поставленной цели были обследованы 123 мужчины в возрасте от 32 до 40 лет (средний возраст – 35,2 ± 0,2 года), у которых определяли основные показатели физического развития.*

***Результаты** исследования показали, что в группе мужчин средние значения длины тела, которые составили 179,3 ± 0,4 см, были статистически значимо выше, чем у жителей других регионов России и ряда стран, что наблюдалось на фоне значимого увеличения массы тела, окружности грудной клетки, индекса массы тела, а также возрастания дисгармонизации соматотипа с преобладанием в выборке лиц с гиперстеническим типом конституции относительно обследованных юношей. Отмеченное снижение массы скелетных мышц на фоне возрастания общего содержания жира в организме свидетельствует о тенденции к развитию саркопении в группе мужчин трудоспособного возраста. Такие перестройки в показателях физического развития наблюдались на фоне увеличения доли лиц с избыточной массой тела до 47 % и частоты встречаемости ожирения I степени до 17 % среди обследуемых мужчин.*

***Заключение.** В целом анализ основных показателей физического развития выявил негативные тенденции в формировании соматометрического статуса современных мужчин-северян, что проявляется дисгармоничным соматотипом с тенденцией к саркопеническим проявлениям на фоне увеличения доли лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени, что является значительным риском развития неинфекционных заболеваний и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в данном возрастном периоде.*

***Ключевые слова:** мужчины трудоспособного возраста, антропометрические показатели, индекс массы тела, риск сердечно-сосудистых заболеваний*

Статья поступила: 10.12.2021
Статья принята: 16.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Аверьянова И.В. Соматотипологические особенности мужчин трудоспособного возраста – уроженцев Севера. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 105-112. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.12

# SOMATOTYPOLOGICAL FEATURES OF MEN OF WORKING AGE – NATIVES OF THE NORTH

**Averyanova I.V.**

Scientific Research Center «Arktika», Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (Karla Marksa ave. 24, Magadan 685000, Russian Federation)

Corresponding author:
**Inessa V. Averyanova,**
e-mail: Inessa1382@mail.ru

## ABSTRACT

*Anthropometry is known as the basic method for the body physical status assessment.*
***The aim.*** *The study examined anthropometric and somatometric indices in the working age men and investigated physical development variables specific for the region in terms of being used for early diagnosing obesity-related risks for non-infectious diseases.*
***Materials and methods.*** *One hundred and twenty-three male subjects aged 32–40 participated in the survey (mean age was 35.2 ± 0.2 years). Subjective main physical development parameters were analyzed.*
***Results.*** *Participants' average body length variables were seen to be significantly higher than those in other Russia's regions and some other countries. The similar tendency was observed for subjective body mass, chest circumference, and body mass index variables with disharmonic somatotype and hypersthenic type of body constitution revealed in examined working age men in comparison with younger male subjects. Musculoskeletal mass loss and fat accumulation indicate the development tendency of sarcopenia in men of working age. Excessive body weight prevalence in 32–40-year-old men was 47 %, and 17 % of the examinees were diagnosed with 1st degree obesity.*
***Conclusion.*** *The survey identified the modern population of male northerners as having negative tendencies in their somatometric picture, which involves disharmonic somatotype, sarcopenia, excessive body weight, and 1st degree obesity and results in significant risks for non-infectious inflammation and cardiovascular diseases at the studied age.*

***Key words:*** *working age men, anthropometric indices, body mass index, cardiovascular risks*

Received: 10.12.2021
Accepted: 16.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Averyanova I.V. Somatotypological features of men of working age – natives of the North. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 105-112. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.12

Базовым методом, позволяющим комплексно оценить физический статус, является антропометрия [1]. В настоящее время антропометрические характеристики рассматриваются в качестве индикаторов состояния питания, а также в качестве общих факторов риска для ряда болезней, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет 2-го типа и онкологические заболевания [2, 3]. По последним оценкам, во всём мире 11 % мужчин и 14 % женщин страдают ожирением, кроме того, распространённость ожирения удвоилась за последние три десятилетия, и ожидается, что эта тенденция к росту сохранится [4]. Так, современные тенденции показывают, что к 2050 году 60 % мужчин и 50 % женщин во всём мире будут страдать ожирением [5]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время ожирение остаётся одной из основных проблем общественного здравоохранения не только из-за высокой распространённости, но и из-за сильной связи с хроническими заболеваниями и общей смертностью [4]. Ожирение связано с рядом проблем со здоровьем, в частности с неинфекционными заболеваниями, включая гипертонию, резистентность к инсулину и дислипидемию, что, в свою очередь, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Изучение состава тела также имеет высокую актуальность, что также связано с анализом избыточной массой тела в различных возрастных группах. Отмечается, что методы измерения состава тела постоянно совершенствуются, причём наиболее часто используемым методом является анализ биоэлектрического импеданса [7], при этом указывается, что это неинвазивный, недорогой и надёжный метод оценки состава тела [8].

Исходя из вышесказанного, данное исследование направлено на оценку антропометрических параметров для определения региональных особенностей физического развития, которые, в свою очередь, могут быть экстраполированы для раннего выявления групп высокого риска развития неинфекционных заболеваний в группе лиц среднего риска, а также для прогнозирования связанных с ожирением рисков для здоровья в целом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 123 мужчины в возрасте от 32 до 40 лет (средний возраст – 35,2 ± 0,2 года), у которых определяли основные показатели физического развития: длину тела и рост сидя оценивали с точностью до 0,5 см с помощью настенного ростомера; массу тела измеряли с точностью до 0,1 кг с использованием медицинских весов. Также у обследуемых измеряли окружность грудной клетки с точностью до 0,1 см с использованием измерительной сантиметровой ленты. Из полученных антропометрических характеристик рассчитывали следующие соматометрические индексы: индекс Пинье (ИП, усл. ед.) по формуле:

$$ИП = ДТ – (МТ + ОГК),$$

где: ДТ – длина тела (см), МТ – масса тела (кг), ОГК – окружность грудной клетки на выдохе (см).

ИП характеризует крепость телосложения. Для анализа распределения в выборке мужчин по типам конституции, исходя из числовых величин индекса Пинье, все обследуемые были разделены на три конституциональных типа в соответствии со схемой М.В. Черноруцкого: астеники ($26 < ИП < 35$ и более), нормостеники ($10 < ИП < 25$) и гиперстеники ($ИП < 10$) [9].

Был произведён расчёт индекса пропорциональности телосложения (ПТ, %) по формуле:

$$ПТ = ((ДТ – РС) / РС) \times 100,$$

где РС – рост сидя (см).

На основе показателя индекса ПТ при величине этого показателя в пределах 87–92 % физическое развитие оценивалось как пропорциональное, индекс ПТ < 87 % указывал на относительно малую длину ног обследуемых, а индекс ПТ > 92 % – на большую длину ног. Также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м$^2$) по формуле:

$$ИМТ = МТ/ДТ^2,$$

где ДТ – длина тела в метрах.

Определяли общее содержание жира (в % от массы тела) и мышечной массы (в кг) в организме с использованием биоимпедансного анализатора «Диамант-аист» (Россия).

Все лица, входящие в выборку, были постоянными жителями Магаданской области и характеризовались сопоставимыми условиями жизни. Исследования проведены в осенний период 2021 г.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) [10]. Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН Института биологических проблем Севера ДВО РАН (№ 001/019 от 29.03.2019). У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

**Ограничения исследования.** Ограничением настоящего исследования является выборка обследуемых в определённом возрастном диапазоне (от 32 до 40 лет) – мужчины трудоспособного возраста, проживающие в Магаданской области.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро – Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения ($M$) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень статистической значимости ($p$) в работе принимался равным 0,05 [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены основные показатели физического развития и соматометрические индексы у мужчин-северян трудоспособного возраста. Из приведённых данных видно, что средняя величина длины тела у обследуемых мужчин составила 179,3 ± 0,4 см, роста сидя – 92,6 ± 0,2 см, массы тела – 84,0 ± 0,7 кг, а окружность грудной клетки была равна 101,8 ± 0,4 см. Средние величины общего содержания жира в организме и мышечной массы составили 20,6 ± 0,3 % и 34,6 ± 0,3 кг соответственно. Из полученных показателей физического развития были рассчитаны следующие интегральные соматометрические индексы: ИМТ = 26,1 ± 0,2 кг/м$^2$, ИП = –6,3 ± 0,9 усл. ед., ПТ = 93,5 ± 0,3 %.

**ТАБЛИЦА 1**

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА**

**TABLE 1**

**THE MAIN INDICATORS OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN WORKING AGE MEN**

| Показатели | M ± m |
|---|---|
| Масса тела, кг | 84,0 ± 0,7 |
| Общее содержание жира, % | 20,6 ± 0,3 |
| Общее содержание мышечной массы, кг | 34,6 ± 0,3 |
| Длина тела, см | 179,3 ± 0,4 |
| Рост сидя, см | 92,6 ± 0,2 |
| Окружность грудной клетки, см | 101,8 ± 0,4 |
| ИП, усл. ед. | –6,3 ± 0,9 |
| ПТ, % | 93,5 ± 0,3 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 26,1 ± 0,2 |

В таблице 2 представлено распределение обследуемой выборки по значениям индекса массы. Показано, что в исследуемой группе преобладают мужчины с избыточной массой тела – их доля в выборке составила 47 %; 36 % обследуемых имели нормальные значения массы тела; у 17 % обследуемых было выявлено ожирение I степени. В таблице 3 приведено распределение по значениям индекса Пинье у мужчин среднего возраста, проживающих в г. Магадане, которое показало, что в группе отмечается достаточно высокий процент лиц с гиперстеническим соматотипом (76 %) на фоне снижения доли лиц с нормостеническим типом конституции (23 %), при этом лишь 1 % обследуемой популяции характеризовался астеническим типом телосложения.

**ТАБЛИЦА 2**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ЗНАЧЕНИЯМ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА г. МАГАДАНА**

**TABLE 2**

**DISTRIBUTION BY BODY MASS INDEX VALUES IN WORKING AGE MEN OF MAGADAN**

| Характеристика показателя ИМТ | ИМТ, м$^2$/кг | % встречаемости в выборке |
|---|---|---|
| Дефицит массы тела | < 18,5 | 0 % |
| Нормальная масса тела | 18,5–24,9 | 36 % |
| Избыточная масса тела (предожирение) | 25,0–29,9 | 47 % |
| Ожирение I степени | 30,0–34,9 | 17 % |

**ТАБЛИЦА 3**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ЗНАЧЕНИЯМ ИНДЕКСА ПИНЬЕ У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА г. МАГАДАНА**

**TABLE 3**

**DISTRIBUTION BY VALUES OF PIGNET INDEX IN WORKING AGE MEN OF MAGADAN**

| Тип конституции | ИП, усл. ед. | % встречаемости в выборке |
|---|---|---|
| Астеники | 26 < ИП < 35 и более | 1 % |
| Нормостеники | 10 < ИП < 25 | 23 % |
| Гиперстеники | ИП < 10 | 76 % |

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время средние значения показателя длины тела рассматриваются как ключевой показатель физического благополучия или биологического уровня жизни в целом [12], а также указывается на то, что длина тела взрослого человека является отличным индикатором социально-экономических изменений в обществе [13]. Высокий рост, как правило, отражает лучший социально-экономический статус детства [14]. Полученные нами данные показали (см. табл. 1), что средние значения длины тела в выборке мужчин были равны 179,3 ± 0,4 см, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий относительно аналогичных величин в группе юношей-северян, у которых длина тела составила 178,9 ± 0,4 см ($p$ = 0,48) [15]. Отсутствие статистически значимых различий основной соматометрической характеристики – длины тела – в группе мужчин относительно обследуемых юношей в полной мере согласуется с нашими ранними результатами и подтверждает вывод об окончании ростовых процессов к началу юношеского периода онтогенеза, что является региональной особенностью

в формировании морфологического статуса современных жителей-северян [15]. Также необходимо отметить, что средние величины показателя длины тела в выборке мужчин-северян были на статистически значимую величину выше, чем у обследуемых, проживающих в г. Тюмень (175,6 ± 0,9 см; $p < 0,001$) [16], г. Красноярск (173,2 ± 1,1 см; $p < 0,001$) [17], г. Пермь (174,9 ± 1,8 см; $p < 0,01$) [18], а также у представителей ряда стран – Франции (176,20 см) [19], Греции (177,29 см) [20], Италии (174,48 см) [21], Португалии (172,30 см) [20], Таиланда (170,16 ± 5,85 см) [22], но ниже, чем у представителей Дании (181,40 см) [19], Швеции (180,40 см) [20], Голландии (182,70 см) [12], и не имели отличий от таковых у жителей Норвегии (179,63 см) [23], Швеции (180,40 см) [20] и Бельгии (178,70 см) [20].

Такие особенности в показателях физического развития отмечались на фоне статистически значимого увеличения массы тела, окружности грудной клетки, а также индекса массы тела в группе мужчин относительно обследованных юношей, у которых средняя величина массы тела составила 69,8 ± 0,5 кг ($p < 0,001$), ОГК – 92,5 ± 0,8 см ($p < 0,001$), ИМТ – 21,8 ± 0,1 кг/м$^2$ ($p < 0,001$) [15]. Необходимо отметить, что общее содержание жира в организме обследованных нами ранее юношей в среднем составило 11,2 ± 0,2 % [15], что относится к очень низким показателям данного компонента в общем составе тела, тогда как в группе мужчин данная величина составила 20,6 %, что соответствует нормативному референсу для данного показателя [24]. Повышение средних величин общего содержания жира в организме в группе мужчин наблюдалось на фоне статистически значимого снижения общего содержания мышечной массы в организме в группе юношей (34,6 ± 0,2 против 35,3 ± 0,2 кг соответственно; $p < 0,05$) [15], что сопоставимо с выявленной отрицательной корреляционной связью мышечной массы с накоплением жировой ткани [25]. Тенденция к потере массы скелетных мышц свидетельствует о развитии саркопении [26], которая, по данным J.I. Janssen [27], в группе мужчин начинается со среднего возраста, а именно с третьего десятилетия.

Анализ индекса пропорциональности показал, что группа обследованных мужчин характеризуется диспропорциональным телосложением с увеличением длины ног относительно корпуса. При этом необходимо подчеркнуть, что группе обследуемых мужчин были свойственны статистически значимо большие величины индекса пропорциональности относительно выборки юношей, у которых данный показатель составил 91,3 ± 0,2 % ($p < 0,001$) [15]. Распределение по индексу пропорциональности телосложения у мужчин среднего возраста, проживающих в г. Магадан, показало, что непропорциональное телосложение с тенденцией к коротконогости (ПТ < 87 %) было выявлено у 9 % в выборке, пропорциональное телосложение (ПТ = 87–92 %) было характерно для 25 % исследуемых, а непропорциональное телосложение с тенденцией к длинноногости (ПТ > 92 %) было зафиксировано у 66 % мужчин. Полученные результаты большей длины ног у взрослых обследуемых связывают с более поздним половым созреванием [28], а также с влиянием показателя ИМТ в препубертатном периоде, который обратно коррелирует с ростом взрослого и длиной ног [29], а также указывается на тот факт, что с экономическим развитием длина тела, как правило, увеличивается в течение нескольких поколений – главным образом, за счёт увеличения длины ног [30], и, следовательно, длина ног является косвенным показателем для экономического статуса детства.

Индекс массы тела в настоящее время является наиболее часто используемым инструментом скрининга ожирения [31]. Современные тенденции показывают, что к 2050 г. 60 % мужчин и 50 % женщин во всём мире будут страдать ожирением [5]. Таким образом, эта пандемия является одной из основных проблем общественного здравоохранения, и выявление факторов риска и стратегий профилактики этих состояний являются важной проблемой общественного здравоохранения [32]. Показано, что ИМТ имеет J-образную связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [33], а также обратно коррелирует с жёсткостью артерий [34]. В нашем исследовании для оценки избытка или дефицита массы тела нами была проведена дифференциация обследованных мужчин по величинам индекса массы тела (см. табл. 2), которая показала, что в исследуемой выборке мужчин отсутствуют лица, характеризующиеся дефицитом массы тела, на фоне увеличения доли лиц с избыточной массой тела до 47 %, чего не было отмечено в группе юношеского периода онтогенеза, у которых дефицит массы тела был зафиксирован в 10 % случаев [15], а доля лиц с избыточной массой тела составила лишь 1 %. Необходимо подчеркнуть, что ожирение I степени было выявлено у 1 % обследуемых из числа юношей, тогда как в группе мужчин его частота возрастала до 17 %. Нормальная масса тела в группе юношей была свойственна 79 % обследуемых, а в группе мужчин она была выявлена лишь у 36 % обследуемых.

Средние величины индекса Пинье, отражающие крепость телосложения, в группе мужчин составили 6,3 ± 0,9 усл. ед., что свидетельствует о формировании крепкого телосложения в анализируемой выборке. Анализ соматотипологического распределения мужчин в зависимости от принадлежности к типу конституции показал (см. табл. 3), что в исследуемой выборке преобладали лица с гиперстеническим типом конституции (76 %), доля нормостеников составила 23 %, а астенический соматотип был характерен лишь для 1 % обследованных. В то же время в группе юношей было отмечено, что юноши с астеническим типом конституции встречались в выборке в 50 % случаев, с нормостеническим типом – в 33 %, с гиперстеническим типом – в 17 % [15]. Необходимо отметить, что в возрастном аспекте от группы юношей к группе мужчин трудоспособного возраста было отмечено снижение доли лиц с астеническим типом телосложения на фоне возрастания частоты встречаемости лиц с гиперстеническим соматотипом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящие результаты показывают, что в группе обследованных мужчин-северян средние

значения длины тела были на статистически значимую величину выше, чем у жителей других регионов России и ряда стран. Такие перестройки соматометрического статуса наблюдалось на фоне статистически значимого увеличения массы тела, окружности грудной клетки относительно представителей юношеского периода онтогенеза. Также для данной выборки была выявлена высокая степень возрастания дисгармонизации соматотипа, о чём свидетельствует высокий процент встречаемости лиц с непропорциональным телосложением с тенденцией к длинноногости (66 %). Для обследованных мужчин было свойственно преобладание в выборке лиц с гиперстеническим типом конституции, где общий процент гиперстеников составил 76 %. Необходимо отметить снижение массы скелетных мышц на фоне возрастания общего содержания жира в организме, что свидетельствует о тенденции к развитию саркопении уже в группе мужчин трудоспособного возраста. Такие особенности соматометрического статуса наблюдались на фоне увеличения доли лиц с избыточной массой тела до 47 % и частоты встречаемости ожирения I степени у 17 % обследуемых мужчин.

В целом анализ основных показателей физического развития выявил негативные тенденции в формировании соматометрического статуса современных мужчин-северян, что проявляется дисгармоничным соматотипом с тенденцией к саркопеническим проявлениям на фоне увеличения доли лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени, что является значительным риском развития неинфекционных заболеваний и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в данном возрастном периоде.

**Источники финансирования**

Работа выполнена за счёт бюджетного финансирования ФГБУН Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «Северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

**Конфликт интересов**

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Harris B. Gender, health, and welfare in England and Wales since industrialization. *Res Econ Hist*. 2008; 26:157-204. doi: 10.1016/s0363-3268(08)26003-9

2. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1307-1317. doi: 10.1056/nejmoa1502821

3. Choi S. Anthropometric measures and lipid coronary heart disease risk factors in Korean immigrants with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Nurs.* 2011; 26: 414-422. doi: 10.1097/jcn.0b013e3182017c1f

4. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016; 45(4): 571786. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012

5. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity. Part A: Impact on public health. *Int J Surg Oncol.* 2017; 2(7): e17. doi: 10.1097/ij9.0000000000000017

6. Bouchi R, Asakawa M, Ohara N, Nakano Y, Takeuchi T, Murakami M, et al. Indirect measure of visceral adiposity 'A Body Shape Index'(ABSI) is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care.* 2016; 4(1): e000188. doi: 10.1136/bmjdrc-2015-000188

7. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab.* 2008; 11(5): 566-572. doi: 10.1097/mco.0b013e32830b5f23

8. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019; 2019: 3548284. doi: 10.1155/2019/3548284

9. Щедрина А.Г. *Онтогенез и теория здоровья: методологические аспекты.* Новосибирск: Издательство СО РАМН; 2003. URL: https://search.rsl.ru/ru/record/01001492638 [дата доступа: 01.12.2021].

10. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

11. Боровиков В.П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов (2-е издание).* СПб.: Питер; 2003. URL: https://booksee.org/book/467221 [дата доступа: 09.12.2021].

12. Hatton TJ. How have Europeans grown so tall? *Oxf Econ Pap*. 2014; 66(2): 349-372. doi: 10.1093/oep/gpt030

13. Hancock C, Bettiol S, Smith L. Socioeconomic variation in height: Analysis of National Child Measurement Programme data for England. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 422-426. doi: 10.1136/archdischild-2015-308431

14. Seguin L, Xu Q, Gauvin L, Zunzunegui MV, Potvin L, Frohlich KL. Understanding the dimensions of socioeconomic status that influence toddlers' health: Unique impact of lack of money for basic needs in Quebec's birth cohort. *J Epidemiol Community Health.* 2005; 59: 42-48. doi: 10.1136/jech.2004.020438

15. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Возрастная динамика основных соматометрических показателей у юношей-студентов уроженцев г. Магадана. *Морфология.* 2016; 149(2): 62-67.

16. Литовченко О.Г., Иванова Н.Л., Нищетенко Е.Ю. Морфофункциональные показатели молодых работников нефтяной отрасли Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Human. Sport. Medicine.* 2021; 21(1): 80-85. doi: 10.14529/hsm210110

17. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин медицинских работников с артериальной гипертонией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6-2: 252-256.

18. Шутова Т.Н., Рыбакова Е.О. Изучение состава тела женщин и мужчин разных возрастных периодов в управлении

состоянием здоровья. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2018; 12(166): 299-303.

19. Herpin N. La taille des hommes: Son incidence sur la vie en couple et la carrière professionnelle. *Economie et Statistique.* 2003; 361: 71-90. doi: 10.3406/estat.2003.7355

20. Garcia J, Quintana-Domeque C. The evolution of adult height in Europe: A brief note. *Econ Hum Biol.* 2007; 5: 340-349. doi: 10.1016/j.ehb.2007.02.002

21. Arcaleni E. Secular trend and regional differences in the stature of Italians, 1854–1980. *Econ Hum Biol.* 2006; 4: 24-30. doi: 10.1016/j.ehb.2005.06.003

22. Sukkriang N, Chanprasertpinyo W, Wattanapisit A, Punsawad C, Thamrongrat N, Sangpoom S. Correlation of body visceral fat rating with serum lipid profile and fasting blood sugar in obese adults using a noninvasive machine. *Helion.* 2021; 7(2): e06264. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06264

23. Statistical Yearbook of Norway. 2011. URL: https://www.ssb.no/a/en/histstat/aarbok/2011_en.pdf [дата доступа: 08.12.2021].

24. Robergs RA, Roberts SO. Exercise physiology. Exercise, performance, and clinical application. St. Louis: Mosby – Year Book; 1997. URL: https://archive.org/details/exercisephysiolo0000robe [дата доступа: 05.12.2021].

25. Akima H, Yoshiko A, Hioki M, Kanehira N, Shimaoka K, Koike T, et al. Skeletal muscle size is a major predictor of intramuscular fat content regardless of age. *Eur J Appl Physiol*. 2015; 115(8): 1627-1635. doi: 10.1007/s00421-015-3148-2

26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48(1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169

27. Janssen JI, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol*. 2000; 89(1): 81-88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81

28. Lorentzon M, Norjavaara E, Kindblom JM. Pubertal timing predicts leg length and childhood body mass index predicts sitting height in young adult men. *J Pediatr*. 2011; 158(3): 452-457. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.009

29. Sandhu J, Ben-Shlomo Y, Cole TJ, Holly J, Davey Smith G. The impact of childhood body mass index on timing of puberty, adult stature and obesity: A follow-up study based on adolescent anthropometry recorded at Christ's Hospital (1936–1964). *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 14-22. doi: 10.1038/sj.ijo.0803156

30. Cole T. The secular trend in human physical growth: A biological view. *Econ Hum Biol.* 2003; 1: 161-168.

31. Ye XF, Dong W, Tan LL, Zhang ZR, Qiu YL, Zhang J. Identification of the most appropriate existing anthropometric index for home-based obesity screening in children and adolescents. *Public Health*. 2020; 189: 20-25. doi: 10.1016/j.puhe.2020.09.007

32. Muñoz-Vera T, Sañudo B, del Pozo-Cruz B, del Pozo-Cruz J, Lopez-Lluch G, Sánchez-Oliver AJ. Influence of the level of physical activity on physical fitness, lipid profile and health outcomes in overweight/obese adults with similar nutritional status. *Sci Sports.* 2017; 32(5): 278-285. doi: 10.1016/j.scispo.2016.05.006

33. Song X, Jousilahti P, Stehouwer CDA, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in relation to various anthropometric measures of obesity in Europeans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(3): 295-304. doi: 10.1016/j.numecd.2014.09.004

34. Sugiura T, Dohi Y, Takagi Y, Yoshikane N, Ito M, Suzuki K, et al. Relationships of obesity-related indices and metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis in middle-aged untreated Japanese workers. *J Atherosclerosis Thromb.* 2020; 27: 342-352. doi: 10.5551/jat.50633

## REFERENCES

1. Harris B. Gender, health, and welfare in England and Wales since industrialization. *Res Econ Hist*. 2008; 26:157-204. doi: 10.1016/s0363-3268(08)26003-9

2. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1307-1317. doi: 10.1056/nejmoa1502821

3. Choi S. Anthropometric measures and lipid coronary heart disease risk factors in Korean immigrants with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Nurs.* 2011; 26: 414-422. doi: 10.1097/jcn.0b013e3182017c1f

4. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016; 45(4): 571786. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012

5. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity. Part A: Impact on public health. *Int J Surg Oncol.* 2017; 2(7): e17. doi: 10.1097/ij9.0000000000000017

6. Bouchi R, Asakawa M, Ohara N, Nakano Y, Takeuchi T, Murakami M, et al. Indirect measure of visceral adiposity 'A Body Shape Index'(ABSI) is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care.* 2016; 4(1): e000188. doi: 10.1136/bmjdrc-2015-000188

7. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab.* 2008; 11(5): 566-572. doi: 10.1097/mco.0b013e32830b5f23

8. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019; 2019: 3548284. doi: 10.1155/2019/3548284

9. Shchedrina AG. *Ontogeny and theory of health: Methodological aspects*. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAMN; 2003. (In Russ.). URL: https://search.rsl.ru/ru/record/01001492638 [date of access: 01.12.2021].

10. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

11. Borovikov VP. Statistics. The art of computer data analysis: For professionals (2nd ed.). Saint Petersburd: Piter; 2003. (In Russ.). URL: https://booksee.org/book/467221 [date of access: 09.12.2021].

12. Hatton TJ. How have Europeans grown so tall? *Oxf Econ Pap*. 2014; 66(2): 349-372. doi: 10.1093/oep/gpt030

13. Hancock C, Bettiol S, Smith L. Socioeconomic variation in height: Analysis of National Child Measurement Programme data for England. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 422-426. doi: 10.1136/archdischild-2015-308431

14. Seguin L, Xu Q, Gauvin L, Zunzunegui MV, Potvin L, Frohlich KL. Understanding the dimensions of socioeconomic status that influence toddlers' health: Unique impact of lack of money for basic needs in Quebec's birth cohort. *J Epidemiol Community Health.* 2005; 59: 42-48. doi: 10.1136/jech.2004.020438

15. Averyanova IV, Maksimov AL. Age dynamics of the main somatometric parameters in adolescent students born in the city of Magadan. *Morphology.* 2016; 149(2): 62-67. (In Russ.).

16. Litovchenko OG, Ivanova NL, Nischetenko EYu. Morphofunctional characteristics of young oil industry workers of the Khanty-Mansiysk autonomous district – Ugra. *Human. Sport. Medicine.* 2021; 21(1): 80-85. (In Russ.). doi: 10.14529/hsm210110

17. Derevyannich EV, Yaskevich RA, Balashova NA. Anthropometric characteristics and component composition of body weight in men health workers with arterial hypertension. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 6-2: 252-256. (In Russ.).

18. Shutova TN, Rybakova EO. Study of body composition of women and men of different age periods in the management of health condition. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta.* 2018; 12(166): 299-303. (In Russ.).

19. Herpin N. La taille des hommes: Son incidence sur la vie en couple et la carrière professionnelle. *Economie et Statistique.* 2003; 361: 71-90. doi: 10.3406/estat.2003.7355

20. Garcia J, Quintana-Domeque C. The evolution of adult height in Europe: A brief note. *Econ Hum Biol.* 2007; 5: 340-349. doi: 10.1016/j.ehb.2007.02.002

21. Arcaleni E. Secular trend and regional differences in the stature of Italians, 1854–1980. *Econ Hum Biol.* 2006; 4: 24-30. doi: 10.1016/j.ehb.2005.06.003

22. Sukkriang N, Chanprasertpinyo W, Wattanapisit A, Punsawad C, Thamrongrat N, Sangpoom S. Correlation of body visceral fat rating with serum lipid profile and fasting blood sugar in obese adults using a noninvasive machine. *Helion.* 2021; 7(2): e06264. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06264

23. Statistical Yearbook of Norway. 2011. URL: https://www.ssb.no/a/en/histstat/aarbok/2011_en.pdf [дата доступа: 08.12.2021].

24. Robergs RA, Roberts SO. Exercise physiology. Exercise, performance, and clinical application. St. Louis: Mosby – Year Book; 1997. URL: https://archive.org/details/exercisephysiolo0000robe [дата доступа: 05.12.2021].

25. Akima H, Yoshiko A, Hioki M, Kanehira N, Shimaoka K, Koike T, et al. Skeletal muscle size is a major predictor of intramuscular fat content regardless of age. *Eur J Appl Physiol*. 2015; 115(8): 1627-1635. doi: 10.1007/s00421-015-3148-2

26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48(1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169

27. Janssen JI, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol*. 2000; 89(1): 81-88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81

28. Lorentzon M, Norjavaara E, Kindblom JM. Pubertal timing predicts leg length and childhood body mass index predicts sitting height in young adult men. *J Pediatr*. 2011; 158(3): 452-457. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.009

29. Sandhu J, Ben-Shlomo Y, Cole TJ, Holly J, Davey Smith G. The impact of childhood body mass index on timing of puberty, adult stature and obesity: A follow-up study based on adolescent anthropometry recorded at Christ's Hospital (1936–1964). *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 14-22. doi: 10.1038/sj.ijo.0803156

30. Cole T. The secular trend in human physical growth: A biological view. *Econ Hum Biol.* 2003; 1: 161-168.

31. Ye XF, Dong W, Tan LL, Zhang ZR, Qiu YL, Zhang J. Identification of the most appropriate existing anthropometric index for home-based obesity screening in children and adolescents. *Public Health*. 2020; 189: 20-25. doi: 10.1016/j.puhe.2020.09.007

32. Muñoz-Vera T, Sañudo B, del Pozo-Cruz B, del Pozo-Cruz J, Lopez-Lluch G, Sánchez-Oliver AJ. Influence of the level of physical activity on physical fitness, lipid profile and health outcomes in overweight/obese adults with similar nutritional status. *Sci Sports.* 2017; 32(5): 278-285. doi: 10.1016/j.scispo.2016.05.006

33. Song X, Jousilahti P, Stehouwer CDA, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in relation to various anthropometric measures of obesity in Europeans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(3): 295-304. doi: 10.1016/j.numecd.2014.09.004

34. Sugiura T, Dohi Y, Takagi Y, Yoshikane N, Ito M, Suzuki K, et al. Relationships of obesity-related indices and metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis in middle-aged untreated Japanese workers. *J Atherosclerosis Thromb.* 2020; 27: 342-352. doi: 10.5551/jat.50633

**Сведения об авторе**

***Аверьянова Инесса Владиславовна*** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, ФГБУН Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, e-mail: Inessa1382@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4511-6782

**Information about the author**

***Inessa V. Averyanova*** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory for Physiology of Extreme Conditions, Scientific Research Center «Arktika», Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: Inessa1382@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4511-6782

# ФАКТОР РОСТА НЕРВНЫХ КЛЕТОК И ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

**Кытикова О.Ю.,**
**Новгородцева Т.П.,**
**Антонюк М.В.,**
**Денисенко Ю.К.,**
**Атамась О.В.**

Владивостокский филиал
ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Кытикова Оксана Юрьевна,**
e-mail: kytikova@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

*Распространённость внезапной смерти от хронической сердечной недостаточности и аритмий, вызванных инфарктом миокарда, является сложной проблемой кардиологии. После перенесенного инфаркта миокарда запускается процесс ремоделирования сердца – известный как компенсаторно-приспособительная реакция, включающая в себя изменения структуры и функции кардиомиоцитов, стромальных элементов и внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости левого желудочка, которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка связано с развитием сердечной недостаточности и повышенной смертностью. Концепция постинфарктного ремоделирования сердца является актуальным вопросом медицины, так как механизмы развития и прогрессирования неблагоприятных постинфарктных изменений в миокарде полностью не определены. В последние годы внимание учёных приковано к нейротрофическим факторам, вовлечённым в процессы ремоделирования симпатической нервной системы и сосудистой системы после перенесённого инфаркта миокарда. Фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor) – белок из семейства нейротрофинов, необходимый для выживания и развития симпатических и сенсорных нейронов, который также играет важную роль в васкулогенезе. Острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность характеризуются изменениями в экспрессии и активности нейротрофических факторов и их рецепторов, что оказывает влияние на иннервацию сердечной мышцы, а также прямое воздействие на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные сосудистые клетки. Идентификация молекулярных механизмов, участвующих во взаимодействиях между кардиомиоцитами и нейронами, а также изучение эффектов, оказываемых NGF в сердечно-сосудистой системе, поможет улучшить понимание процесса ремоделирования сердца. Данный обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию (2019–2021 гг.), посвящённую патофизиологическим и патогенетическим механизмам взаимосвязи процессов ремоделирования миокарда и функций NGF в сердечно-сосудистой системе.*

***Ключевые слова:*** *нейротрофины, фактор роста нервов, постинфарктное ремоделирование сердца*

Статья поступила: 07.12.2021
Статья принята: 18.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Атамась О.В. Фактор роста нервных клеток и постинфарктное ремоделирование сердца. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.13

# NERVE GROWTH FACTOR AND POST-INFARCTION CARDIAC REMODELING

**Kytikova O.Yu.,**
**Novgorodtseva T.P.,**
**Antonyuk M.V.,**
**Denisenko Yu.K.,**
**Atamas O.V.**

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment (Russkaya str. 73G, Vladivostok 690105, Russian Federation)

Corresponding author:
**Oxana Yu. Kytikova,**
e-mail: kytikova@yandex.ru

## ABSTRACT

*The prevalence of sudden death from chronic heart failure and cardiac arrhythmias caused by myocardial infarction is a complex problem in cardiology. Post-infarction cardiac remodeling occurs after myocardial infarction. This compensatory-adaptive reaction, regulated by mechanical, neurohumoral and genetic factors, includes the structural and functional changes of cardiomyocytes, stromal elements and extracellular matrix, geometry and architectonics of the left ventricular cavity. Adverse left ventricular remodeling is associated with heart failure and increased mortality. The concept of post-infarction cardiac remodeling is an urgent problem, since the mechanisms of development and progression of adverse post-infarction changes in the myocardium are completely unexplored. In recent years, the scientist attention has been focused on neurotrophic factors involved in the sympathetic nervous system and the vascular system remodeling after myocardial infarction. Nerve growth factor (NGF) is a protein from the neurotrophin family that is essential for the survival and development of sympathetic and sensory neurons, which also plays an important role in vasculogenesis. Acute myocardial infarction and heart failure are characterized by changes in the expression and activity of neurotrophic factors and their receptors, affecting the innervation of the heart muscle, as well as having a direct effect on cardiomyocytes, endothelial and smooth muscle vascular cells. The identification of the molecular mechanisms involved in the interactions between cardiomyocytes and neurons, as well as the study of the effects of NGF in the cardiovascular system, will improve understanding of the cardiac remodeling mechanism. This review summarizes the available scientific information (2019–2021) about mechanisms of the link between post-infarction cardiac remodeling and NGF functions.*

***Key words:*** *neurotrophins, nerve growth factor, post-infarction cardiac remodeling*

Received: 07.12.2021
Accepted: 18.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Yu.K., Atamas O.V. Nerve growth factor and post-infarction cardiac remodeling. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.13

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные научные достижения в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), данная патология доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира [1, 2]. Значимое место в показателях инвалидизации и смертности населения от ИБС занимает острый инфаркт миокарда (ОИМ) [3, 4], на долю которого приходится 7,3 млн случаев смерти в год в мире [5].

После перенесённого ОИМ запускается процесс ремоделирования сердца, известный как компенсаторно-приспособительная реакция, включающая в себя изменения структуры и функции кардиомиоцитов, стромальных элементов и внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости левого желудочка (ЛЖ), которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами [6]. Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ лежит в основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4]. Распространённость внезапной смерти от ХСН и аритмий, вызванных ОИМ, является сложной проблемой кардиологии [7, 8], поэтому вопросы патофизиологии процессов ремоделирования сердца активно изучаются для разработки эффективных лечебно-профилактических стратегий.

Во время эмбриогенеза рост и развитие кровеносных сосудов и нервов управляются общими сигнальными механизмами. За последнее десятилетие моделирование нейрокардиальных заболеваний с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток *in vitro* расширило имеющиеся научные представления о связи между сердечно-сосудистой и нервной системами [9]. Поскольку данные системы – важная часть физиологического гомеостаза и тесно взаимосвязаны между собой, двойное нацеливание на них является новым терапевтическим подходом в биомедицинской инженерии, направленным на ускорение нейроваскулярной регенерации [10, 11].

В настоящее время внимание учёных приковано к нейротрофическим факторам (NTFs, neurotrophic factors), которые участвуют в контроле функционирования нервной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем [12, 13]. Имеются данные о роли NTFs в патогенезе метаболических [14], нейродегенеративных заболеваний [15, 16] и сердечно-сосудистой патологии [12, 17, 18]. Одним их представителей семейства NTFs является фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor), который необходим для выживания и развития симпатических и сенсорных нейронов, а также играет важную роль в иннервации сердца [19]. В частности, экспрессия NGF является основным механизмом ремоделирования симпатической нервной системы после перенесённого ОИМ [20]. Кроме участия в нейрогенезе, NGF вовлечён в ангиогенез, что делает его важной терапевтической мишенью в кардиологии [21]. Поэтому изучение роли NGF в сердечно-сосудистой системе поможет улучшить понимание процесса ремоделирования сердца.

В доступной литературе имеется достаточное количество статей, посвящённых структуре и функциям NGF в нервной и сердечно-сосудистой системах [22–29], однако обзорных работ, раскрывающих его роль в постинфарктном ремоделировании сердца, немного [30–35]. Научные источники по заданной теме были получены из базы данных PubMed с ключевыми словами из темы исследования: neurotrophins, nerve growth factor, post-infarction, cardiac remodeling. Булевы операторы (AND, OR, кавычки, скобки), использовались для уточнения поиска и корректировки исследовательского подхода. Фокус поиска был сужен с помощью диапазона дат публикаций с 2019 по 2021 г. Для ключевых слов 'cardiac remodeling' AND (NT OR NGF) было получено 250 статей; для 'cardiac remodeling' AND (neurotrophins OR nerve growth factor) – 63 статьи; для 'cardiac remodeling' AND neurotrophins AND nerve growth factor – 44 статьи; для 'remodeling' AND myocardial infarction AND (nerve growth factor OR neurotrophins) – 18 статей; для 'cardiac remodeling after myocardial infarction' AND (neurotrophins OR nerve growth factor) – 13 статей. Стратегия поиска оказалась успешной, так как количество результатов существенно сократилось. Все полученные статьи соответствовали научным критериям и теме исследования. Эти статьи включали только те источники информации, которые раскрывали структуру и функции нейротрофинов, функционирование их отдельных представителей (в частности, фактора роста нервов) в сердечно-сосудистой системе и участие в постинфарктном ремоделировании сердца.

Идентификация молекулярных механизмов, участвующих во взаимодействиях между кардиомиоцитами и нейронами, изучение эффектов, оказываемых NGF в сердечно-сосудистой системе, может улучшить понимание развития, функций и болезней сердца.

## ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

В конце 70-х годов XX века для обозначения структурных и геометрических изменений миокарда, развивающихся после перенесённого ОИМ, N. Sharp ввёл термин «ремоделирование сердца». Позднее M. Pfeffer расширил данное понятие, описывая стуктурное ремоделирование как структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [6]. В современном понимании ремоделирование рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция, включающая изменения структуры и функции кардиомиоцитов, стромальных элементов и внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости ЛЖ, которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами.

Ремоделирование ЛЖ (увеличение его конечного диастолического объёма на 20 %) в первый год после ОИМ наблюдается у 48 % пациентов, из них в течение первых трёх месяцев – у 64 % пациентов [36], и продолжается в течение нескольких месяцев или даже лет [37].

Концепция постинфарктного «ремоделирования сердца» является одним из сложных вопросов кардиологии, так как механизмы развития и прогрессирования неблагоприятных постинфарктных изменений в миокарде окончательно не определены [4, 36].

В течение первых нескольких суток после развития ОИМ инфарктная зона истончается, что приводит к выпячиванию некротизированного участка миокарда. При этом структурно-функциональные изменения сердечной мышцы затрагивают поражённые и интактные участки миокарда, что является компенсаторным процессом, направленным на поддержание насосной функции сердца [38]. Как основной компонент сердечной жировой ткани эпикардиальная жировая ткань играет важную роль в репарации сердечной мышцы за счёт секреции адипокинов, адипонектина, резистина, фактора роста эндотелия сосудов, воспалительных цитокинов и хемокинов, влияющих на прилежащий миокард. Недавние исследования подчеркнули вовлечённость сердечной жировой ткани в ремоделирование сердца (уменьшение размера зоны инфаркта, усиление неоваскуляризации и регулирование иммунного ответа) [39].

При отсутствии восстановления коронарного кровотока после ОИМ наблюдается дезадаптация микроциркуляторного русла, в котором поддерживается необходимый для жизнедеятельности тканевой гемостаз, а также нарушения ангиогенеза. Недавно была установлена ключевая роль рекрутируемых макрофагов в стимуляции ангиогенеза на ранней стадии ответа на гипертрофический стимул, а также при переходе от компенсированной к декомпенсированной гипертрофии [40]. Когда адаптивные возможности ремоделирования снижаются, тоногенная дилатация трансформируется в миогенную, развивается ограничение насосной функции сердца и ХСН [4, 41].

Симпатическая денервация в зоне инфаркта и симпатическая гиперинервация в пограничной зоне инфаркта вызывают неравномерную регенерацию симпатических нервов, нарушение их плотности и структуры – этот процесс известен как симпатическое ремоделирование [42]. Симпатическое ремоделирование может вызывать электрофизиологические нарушения и повышенную гетерогенность норадренергической передачи, что увеличивает риск развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти после ОИМ. В отличие от острой аритмии после перенесённого ОИМ, механизм развития аритмий при ХСН полностью не ясен [41]. В целом реваскуляризация и другие технологии снижения риска развития желудочковых аритмий у пациентов с ОИМ на фоне ИБС активно применяются в настоящее время. Однако у 5–6 % всех больных с ОИМ наблюдается острый коронарный синдром с необструктивными коронарными артериями, и методы лечения аритмий у таких больных всё ещё разрабатываются [43].

Таким образом, ремоделирование ЛЖ включает в себя ангиогенез, нейрогенез и связано с развитием сердечной недостаточности и повышенной смертностью [36, 41]. Следовательно, любое вмешательство, направленное на факторы, связанные с симпатическим ремоделированием, может снизить риск внезапной сердечной смерти [41, 44]. Поскольку ремоделирование ЛЖ – это мультифакторный процесс, в настоящее время активно изучаются патологические феномены, лежащие в основе его развития, в частности взаимоотношения между кардиомиоцитами и нейронами. Острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность характеризуются изменениями в экспрессии и активности нейротрофических факторов и их рецепторов, что оказывает влияние на иннервацию сердечной мышцы, а также прямое воздействие на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные сосудистые клетки.

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Нейротрофические факторы представляют собой большую группу полипептидных соединений, классифицируемых в несколько семейств [19, 45] (табл. 1).

В дополнение к имеющейся классификации семейств NTFs существует ряд биомолекул, идентифицированных как нейротрофические факторы: инсулиноподобные нейротрофические факторы (IGF1/2, insulin-like growth factor-I/2 receptor), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor), фактор роста фибробластов (FGF, fibroblast growth factor), тромбоцитарный фактор роста (PDGF, platelet-derived growth factor), интерлейкины 1, 2, 3, 5, 8 (IL-1, -2, -3, -5, -8) и другие [19, 45].

NTFs являются лигандами высокоафинных протеин-тирозинкиназных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC, tropomyosin receptor kinase A, B, C), а также взаимодействуют с рецептором фактора роста нервов (NGFR, nerve growth factor receptor), также известным как рецептор нейротрофинов LNGFR или p75 (p75(NTR)/P75NTR, p75 neurotrophin receptor) [22, 23]. LNGFR принадлежит к надсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF-рецепторы). Связывание NTFs с протеин-тирозинкиназными рецепторами приводит к активации PI3/AKT-киназного каскада, обеспечивающего нейропротекцию; MAP/ERK-киназного каскада, ответственного как за нейропротекцию, так и за нейрогенез и синаптическую пластичность; фосфолипазы C гамма (PLC-γ, phospholipase C gamma), опосредующей синаптическую пластичность и рост аксонов [19]. Связывание NTFs с p75-рецепторами активирует провоспалительный ядерный транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa B); JNK-сигнальный каскад (c-Jun-N-terminal Kinase), стимулирующий апоптоз; каскад, опосредованный церамидом, который может способствовать как выживаемости клеток, так и их апоптозу. В целом Trk-рецепторы способствуют пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток. При этом p75 может играть противоположную роль. Например, при сниженной экспрессии TrkA он может способствовать апоптозу клетки [20].

Прежде всего, NTFs играют роль в развитии и функционировании нервной системы [21]. Кроме того, описано влияние NTFs на энергетический метаболизм и иммунную систему. Несколько типов иммунных клеток

**ТАБЛИЦА 1**
**КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**TABLE 1**
**CLASSIFICATION OF NEUROTROPHIC FACTORS**

| Семейство | Члены семейства |
|---|---|
| Семейство нейротрофинов (NT, neurotrophins) | Нейротрофин 3 (NT3)<br>Нейротрофин 4 (4/5) (NT4)<br>Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor)<br>Фактор роста нервных клеток (NGF) |
| Семейство цилиарного нейротрофического фактора или нейрокинов (нейропоэтические цитокины) (CNTF, ciliary neurotrophic factor) | CNTF<br>Ингибирующий фактор лейкемии (LIF, leukemia inhibitory factor)<br>Интерлейкин-6 (IL-6)<br>Кардиотрофины 1 и 2<br>Пролактин<br>Гормон роста<br>Лептин<br>Интерфероны (IFN-α, -β, -γ)<br>Онкостатин M |
| Семейство мезэнцефалического астроцитарного нейротрофического фактора (MANF, mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor) | MANF (называемый также ARMET (Arginine-Rich, Mutated in Early-stage Tumors)) |
| Семейство нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor) | GDNF<br>Неутурин (NRTN)<br>Артемин (ARTN),<br>Персефина (PSPN) |
| Семейство эпидермального фактора роста (EGF, epidermal growth factor) | EGF<br>Нейрегулин<br>Трансформирующие факторы роста α и β (TGF, transforming growth factor) |
| Семейство эфринов (ephrin) | Ephrin A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B3 |

(включая дендритные, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) являются основным источником NTFs при развитии воспаления [45].

Однако всё больше данных свидетельствуют о том, что NTFs также экспрессируются в периферической сосудистой сети и эндотелиальных клетках [12, 17, 18]. На раннем этапе развития сердечно-сосудистой системы NTFs и их рецепторы важны для соответствующего формирования сердца и регуляции роста сосудов. В постнатальном периоде эти факторы контролируют выживание эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, а также регулируют ангиогенез и васкулогенез. Появились убедительные доказательства того, что влияние NTFs на сердечно-сосудистые функции значительно превышает роль данных факторов в нервной регуляции сердечной функции. Атеросклероз, гипертония, диабет, острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность характеризуются изменениями в экспрессии или активности NTFs и/или их рецепторов, что оказывает не только влияние на иннервацию сердечной мышцы, но и прямое воздействие на кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов [20].

Далее будет рассмотрен NGF – один из наиболее распространённых нейротрофических факторов, участвующий в развитии и поддержании нормального функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем.

## ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ

NGF был обнаружен Ритой Леви-Монтальчини в начале 1950-х годов. NGF состоит из 118 аминокислот, его молекулярная масса составляет 130 кДа. С помощью рентгеновской кристаллографии в 1991 году было установлено, что структура NGF представлена бета-слоями, связанными тремя дисульфидными связями между остатками цистеина. NGF включает в себя три субъединицы – α, β и γ [19]. Только субъединица β проявляет нейростимулирующую активность.

NGF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в его просомальной форме (proNGF), а затем переносится в аппарат Гольджи, где расщепляется кальций-зависимой сериновой протеазой и фуринконвертазой, образуя белок β-NGF [46].

NGF связывается по меньшей мере с двумя классами рецепторов – p75 (p75NTR) и TrkA [20]. Как отмечалось выше, TrkA определяет выживаемость и дифференцировку клеток, рецептор p75NTR запускает апоптоз [22, 23]. proNGF создаёт сигнальный комплекс, одновременно взаимодействуя с p75NTR и сортилином, членом семейства рецепторов Vps10p-domain [46, 47].

Помимо нервных клеток, NGF синтезируется ненейрональными клетками, такими как иммунные клетки, эпителиальные клетки, кератиноциты, клетки гладких мышц, фибробласты.

NGF широко изучается на предмет его способности управлять эндогенной регенерацией тканей, происходящих из эктодермы [24]. Данный фактор роста довольно многообещающий благодаря множественности его клеточных мишеней [19, 48]. Он играет решающую роль в активации иммунной и эндокринной систем, в болевом пути, заживлении ран, росте аксонов и ремиелинизации [15, 16]. Дисбаланс NGF/proNGF связан с воспалением и нейродегенерацией [25]. Всё больше данных свидетельствуют о том, что в дополнение к своим нейротрофическим функциям proNGF и NGF участвуют в нескольких биологических процессах, включая иммунный ответ, воспалительный ответ, лёгочную гипертензию, заживление ран и метастазирование рака [45, 46, 49]. Исследования NGF и его рецепторов обозначили новые терапевтические подходы при злокачественных новообразованиях, диабете, хронических ранах и сердечно-сосудистых заболеваниях. Одним из плейотропных эффектов NGF, связанных с сердечно-сосудистой системой, является его влияние на выживание кардиомиоцитов в нормальном и патологическом сердце *in vitro* и *in vivo,* проангиогенный эффект, влияние на симпатическую, парасимпатическую и сенсорную иннервацию сердца [20].

## ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ, НЕЙРОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ

NGF важен для развития и поддержания нормального функционирования центральной и периферической нервной систем [19, 24, 45]. Так, NGF, секретируемый органами-мишенями, активирует рецепторы TrkA, локализованные в дистальных аксонах [48]. Комплекс NGF/TrKA запускает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/AKT) [22]. В присутствии NGF ингибирование любой части сигнального пути PI3K/AKT значительно снижает выживаемость культивируемых симпатических нейронов [23]. Эндосомы, несущие активные комплексы NGF-TrkA, передают в дендритные клетки сигналы, необходимые для регулирования роста, дифференцировки, выживания и образования нейронов. Таким образом, с помощью сигнальных эндосом инициированные в дистальном аксоне сигналы распространяются внутри клетки. Этот механизм считается основой поддержания выживания и функционирования нейронов [48].

NGF не только играет важную роль в поддержании роста симпатических нейритов и повышении активности ферментов, связанных с синтезом катехоламинов, но также является медиатором боли, участвует в ускорении скорости заживления ран и переломов, реализации иммунного и воспалительного ответов, метастазировании рака [45, 46, 49–51]. По сравнению с синовиальной жидкостью здоровых суставов концентрация NGF выше в синовиальной жидкости суставов со структурными остеоартритическими изменениями ($p = 0{,}032$) или острым септическим воспалением ($p = 0{,}006$) [50]. В нескольких исследованиях было высказано предположение, что NGF и его рецепторы являются важными компонентами заживления ран как *in vivo*, так и *in vitro* [51]. Ключом к пониманию роли NGF как медиатора боли явилось открытие того, что мутации (R121W, V232fs и R221W) в гене NGF вызывают наследственную сенсорную и вегетативную нейропатию типа V (HSAN V, painlessness disease Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type V) [26]. Клинические исследования показали, что ингибиторы NGF значительно уменьшают боль в суставах и улучшают функцию по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами на срок до 8 недель [52].

Функциональное восстановление нервов зависит от синергетического взаимодействия между ангиогенезом и нейрогенезом.

Ангиогенез состоит из инициируемых ишемией или воспалением каскадных реакций, в результате которых возникают пролиферация эндотелиальных клеток и формирование новой сосудистой сети. В отличие от хорошо охарактеризованного развития артерий, морфогенез коронарных артерий остаётся областью активных исследований, так как коронарные артерии развиваются в результате как ангиогенеза, так и васкулогенеза [41, 53]. На сегодняшний день динамика факторов ангиогенеза у пациентов с ОИМ изучена недостаточно [54]. Восстановление тканей после ОИМ включает устойчивый ангиогенный ответ, который начинается в пограничной зоне инфаркта и распространяется непосредственно в очаг инфаркта. Новые капилляры возникают в результате ангиогенеза из уже существующих эндотелиальных клеток в пограничной зоне ОИМ. Восстановление тканей включает взаимодействия множества клеток, при этом популяции макрофагов и фибробластов составляют основу ангиогенного ответа. Усиление эндогенного ангиогенного ответа после ОИМ способствует уменьшению рубцевания и предотвращает развитие неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. Таким образом, улучшенное понимание механизмов ангиогенеза после ОИМ открывает множество терапевтических возможностей проангиогенной терапии.

NGF вовлечён в постнатальный ангиогенез и васкулогенез посредством аутокринных и паракринных механизмов и оказывает проангиогенный эффект [19]. Ангиогенное действие NGF опосредуется прямым воздействием на сосудистые эндотелиальные клетки или кос-

венно, путём влияния на действие других эндогенных факторов роста, таких как VEGF [21].

Сигналы VEGF реализуются через рецепторы фактора роста эндотелия сосудов VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, при этом VEGFR2 является основным преобразователем эффектов VEGFA40. В экспериментальных условиях показано, что эпителиальные клетки в области инфаркта экспрессируют VEGFR2 [55]. В то же время моноциты, макрофаги, фибробласты, кардиомиоциты и эпикардиальные клетки продуцируют VEGFA в области инфаркта [56]. Некоторые исследования обнаружили повышенные уровни экспрессии VEGFA и VEGFR2 в миокарде без инфаркта, однако это не запускало ангиогенез, что свидетельствует о необходимости наличия стимулирующих сигналов.

В экспериментальных условиях как NGF, так и VEGF вносили вклад в рост аксонов и неоваскуляризацию, необходимые для улучшения функционального восстановления нервов [21]. Однако интегрированный VEGF вносил больший вклад в ангиогенез, тогда как NGF в основном влиял на нейрогенез.

В работе S. Yang и соавт. продемонстрировано, что NGF не только способствует поддержанию роста симпатических нейритов, но также стимулирует другие факторы роста (VEGF), которые могут способствовать остеогенезу и ангиогенезу во время ранней стадии заживления перелома [57].

Таким образом, NGF не только влияет на развитие и функционирование нервной системы, но и оказывает воздействие на периферические ткани, включая сосудистую сеть и эпителиальные клетки, а также регулирует ангиогенез и васкулогенез. Представленные выше данные подчёркивают роль NGF в качестве связующего звена между ангиогенезом и нейрогенезом. Понимание функций NGF в сердечно-сосудистой системе может иметь решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий [20].

## РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ/ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И РАЗВИТИИ АРИТМИЙ

Сердце иннервируется симпатическими, парасимпатическими и сенсорными нейронами [27, 41]. Ремоделирование миокарда при ИБС сопровождается перестройкой вегетативной нервной системы (ВНС) сердца и нарушениями симпатических и парасимпатических регуляторных механизмов. Дисбаланс электрофизиологических процессов в миокарде, дискоординация афферентных связей и эфферентной импульсации приводят к электрической нестабильности миокарда и возникновению фатальных нарушений ритма [58]. С растущим пониманием роли ВНС в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний научное сообщество стало уделять огромное внимание вегетативной модуляции в терапии кардиологической патологии [59].

Развитие и функционирование вегетативной нервной системы находится под влиянием NTFs [20, 27, 48]. Изменения экспрессии нейротрофических факторов в сердце и сосудистой сети способствуют ремоделированию нейронов (например, гипериннервации симпатической нервной системы или денервации). Учитывая связь дисфункции эндотелия, атеросклероза, гипертрофии ЛЖ, сердечной недостаточности, предсердных и желудочковых аритмий с активацией симпатической нервной системы, адренергическая перегрузка стала важнейшей целью нейромодулирующих терапевтических вмешательств [27]. Так, симпатическая денервация рассматривается как один из эффективных терапевтических подходов при желудочковых аритмиях [60]. Избыточный рост симпатических волокон в миокарде является причиной нарушений его иннервации и создаёт предпосылки для развития желудочковой экстрасистолии [41]. Несовместимые с жизнью желудочковые нарушения ритма являются ведущей причиной случаев внезапной кардиальной смерти и коррелируют с ремоделированием сердца. Повышение экспрессии NGF (продуцируемого макрофагами и миофибробластами) наблюдается в зоне ишемии сразу после ОИМ и направлено на регенерацию симпатических нервов и протекцию кардиомиоцитов [29].

Хотя роль «внешней» части ВНС (нервы, идущие от головного мозга и грудных паравертебральных ганглиев) исторически привлекала больше внимания, «внутренняя» ВНС сердца может влиять как независимо на сердечную функцию, так и на эффекты внешней ВНС [61]. Внутрисердечная нервная система представляет собой нейронную сеть, состоящую из ганглиозных сплетений и связок Маршалла. Данный автономный интегративный центр играет роль в контроле активности водителя ритма синоатриальных и атриовентрикулярных узлов. Правое ганглионарное сплетение, которое является критическим медиатором активности синоатриального узла, имеет особую паракринную нейромодуляторную сеть по сравнению с центральной нервной системой, что обеспечивает его нейропластичность. Это послужило основой для последующих исследований вагусного контроля правого ганглионарного сплетения для регулирования сердечной функции [62].

Ремоделирование внутрисердечной вегетативной нервной системы, включая нервные волокна, мускариновые и β-адренорецепторы, играет роль в развитии фибрилляции предсердий (ФП) [30, 63], которая является наиболее частым нарушением сердечного ритма с высокими показателями смертности [64]. G. Gussak и соавт. обнаружили, что уровни NGF резко повышаются в ушке левого предсердия и предположили, что высвобождение NGF вероятно, также прямо связано со стимуляцией предсердий и развитием их фибрилляций [31]. По мнению M. Yang и соавт., влияние NGF на развитие ФП больше связано с ионным ремоделированием [32]. Очевидно, что роль NGF в развитии нарушений ритма крайне важна с позиций таргетной терапии и изучения его в качестве биохимического маркера аритмий.

Ключевым регулятором экспрессии NGF в кардиомиоцитах является эндотелин-1, который синтезиру-

ется в основном эндотелиальными клетками. Интересна роль эндотелина-1 в качестве потенциальной фармакологической мишени аритмий, наблюдаемых после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ). Введение эндотелина-1 *in vivo* усиливает симпатическую активность сердечной мышцы и способствует развитию желудочковой аритмии, при этом уровни экспрессии рецептора эндотелина, провоспалительных цитокинов и выработка NGF в левом звездчатом ганглии также увеличиваются [33]. Селективные блокаторы рецепторов эндотелина-1 ослабляют реиннервацию симпатической нервной системы сердечной мышцы за счёт восстановления активности сигнального пути PI3K/AKT/GSK-3β (glycogen synthase kinase 3β), который участвует в регуляции активности NGF.

Постинфарктный синдром связан с увеличением количества активных форм кислорода (АФК) и повышением экспрессии NGF на уровне мРНК. Если сразу после ОИМ в зоне ишемии наблюдается повышение экспрессии NGF, то по мере прогрессирования патологического процесса и развития ХСН наблюдается снижение содержания NGF в кардиомиоцитах и, соответственно, замедление темпов роста симпатических нервов, что происходит в результате имеющегося окислительного стресса [28]. Роль окислительного стресса и воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний получает всё большее признание [65, 66]. В эксперименте *in vitro*, проведённом Y. Wang и соавт., было показано, что при индуцированном перевязкой коронарной артерии ИМ повышался уровень не только NGF, но и NF-κB, который считается регулятором воспаления и участвует в гиперинервации симпатических нервов после ОИМ. Авторы продемонстрировали, что его блокада может предотвратить развитие гиперинервации сердечной симпатической нервной системы [29].

Апоцинин считается антиоксидантным агентом, который ингибирует активность НАДФН-оксидазы и удаляет АФК. В эксперименте продемонстрировано, что апоцинин улучшает дисфункцию ЛЖ, уменьшает окислительный стресс, предотвращает снижение экспрессии NGF и TrKA и уменьшает апоптоз кардиомиоцитов после ОИМ [34]. Эти данные предполагают, что стратегии предотвращения восстановления NGF путём ингибирования окислительного стресса могут иметь значение для улучшения дисфункции ЛЖ при ХСН.

Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений является ведущей задачей кардиологии. Данные X.Y. Cheng и соавт. свидетельствуют о том, что кардиозащитные эффекты интратекального введения морфина реализуются посредством влияния на экспрессию спинномозгового NGF, который включает ноцицептор TRPV1 [35]. Таким образом, модуляция экспрессии NGF может регулировать паттерны симпатической иннервации, обеспечивая потенциальные точки доступа для новых терапевтических стратегий, направленных на предотвращение летальных аритмий.

Таким образом, повышение экспрессии NGF после ОИМ направлено на восстановление миокарда и снижение выраженности окислительного стресса.

## МОДУЛЯТОРЫ ФУНКЦИЙ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

В обзоре M.M. Bostan и соавт. проанализированы маркеры, которые позволяют идентифицировать шесть основных процессов, способствующих ремоделированию: некроз, нейрогормональная активация, воспалительная реакция, гипертрофия и фиброз, апоптоз, смешанные процессы [67]. Некоторые биомаркеры, такие как creatine kinase-myocardial band (CK-MB), troponin, N-terminal-pro type B natriuretic peptide (NT-proBNP), активно применяются в протоколе оценки пациентов после перенесённого ИМ. Воспалительные биомаркеры, например, микроРНК (miRNA/miR), всё ещё изучаются. МикроРНК играют важную роль в нормальном миокарде, при инфаркте миокарда и атеросклерозе [68]. Так, биомаркером реперфузии микрососудов является сывороточный уровень MiR-98-5p (член семейства miRNA). В исследовании Y. Hu и соавт. NGF описан как новая мишень для miR-98-5p [69]. Авторы данного исследования оценивали корреляции между уровнями miR-98-5p в сыворотке крови и показателями реперфузии микрососудов у пациентов, перенёсших первичное чрескожное коронарное вмешательство после ИМ с подъёмом сегмента ST. MiR-98-5p способствует дисфункции микрососудов, воздействуя на активность NGF.

Наряду с идентификацией биомаркеров актуальна стратегия поиска эффективных методов фармакологической коррекции процессов ремоделирования сердца после перенесённого ОИМ [41, 70]. Однако вопросы эффективного влияния на нейрогенез и ангиогенез требуют детализации.

Так, клинические испытания с использованием NTFs в качестве нейропротекторов долгое время претерпевали неудачи из-за плохой селективности рецепторов [71]. На сегодняшний день изучаются низкомолекулярные пептидные и непептидные миметики, являющиеся агонистами или модуляторами Trk- или p75-рецепторов. В обзоре T.A. Gudasheva и соавт. анализируются взаимосвязи между структурой дипептидных миметиков NGF, механизмами их действия и фармакологическими свойствами [72].

В недавнем исследовании W. Luo и соавт. показано, что обогащение наночастицами NGF фибриновых пластырей, содержащих мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из пуповины человека (hUCMSC (human umbilical cord mesenchymal stem cell) fibrin patches), усилило способность трансплантированных hUCMSC снижать апоптоз и стимулировать ангиогенез миокарда после перенесённого ОИМ в эксперименте [73]. Эти результаты демонстрируют многообещающий терапевтический потенциал фибриновых сердечных пластырей hUCMSC, нагруженных наночастицами NGF.

В обзоре H.U. Saragovi и соавт. были проанализированы стратегии нейрозащиты, базирующиеся на применении NTFs, и связанные с ними проблемы [74]. Авторы указывают, что можно ожидать прогресс в связи с продвижениями в изучении сложной физиологии NT-

рецепторов, например, в результате сочетанного применения синергетической нейрозащитной и антинейротоксической комбинаций.

Что касается применения NTFs в качестве метода влияния на ангиогенез, необходимы доклинические и клинические исследования и испытания, чтобы лучше понять их влияние на сердечно-сосудистую систему. Например, остро стоят вопросы сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGF1) [75]. Однако стоит учитывать, что VEGF больше влияет на ангиогенез, чем NGF. Посредством TrkA NGF поддерживает выживаемость эпителиальных клеток *in vitro* и *in vivo* и индуцирует ангиогенез, который частично опосредован повышением активности VEGF [21]. Поэтому остро ощущается недостаток исследований в этом направлении.

Таким образом, стратегия поиска эффективных методов фармакологической коррекции процессов ремоделирования сердца после перенесённого ИМ является интересным и перспективным направлением исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы развития и прогрессирования неблагоприятных постинфарктных изменений в миокарде полностью не определены, однако вовлечённость нейротрофических факторов в процессы ремоделирования симпатической нервной системы и процессы ангиогенеза после перенесённого инфаркта миокарда вносит некоторую ясность в данный вопрос. На раннем этапе развития сердечно-сосудистой системы NTFs и их рецепторы важны для формирования сердца и регуляции роста сосудов. В постнатальном периоде NTFs контролируют выживание эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток и кардиомиоцитов, а также регулируют ангиогенез и васкулогенез с помощью аутокринных и паракринных механизмов.

Фактор роста нервов является связующим звеном в координации функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем. Ангиогенное действие NGF опосредуется прямым воздействием на сосудистые эндотелиальные клетки через регуляцию их пролиферации и миграции, а также посредством влияния на VEGF. Нарушение иннервации сердца в значительной мере обусловлено дисбалансом экспрессии NGF в миокарде при его ремоделировании, следующим за ишемическим повреждением. Дальнейшая идентификация молекулярных механизмов, участвующих во взаимодействиях между кардиомиоцитами и нейронами, поможет расширить понимание процесса ремоделирования симпатической нервной системы после инфаркта миокарда и приведёт к поиску новых и эффективных методов лечения.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): 139-596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757

2. Shih J-Y, Chen Z-C, Chang H-Y. Risks of age and sex on clinical outcomes post myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 23: 100350. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100350

3. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: An updated summary. *Chinese Circulation Journal*. 2020; 35(9): 833-854.

4. Timmis A, Townsend N, Gale CP. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41: 12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859

5. Maglietta G, Ardissino M, Malagoli Tagliazucchi G. Long-term outcomes after early-onset myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(16): 2113-2115. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1000

6. Pfeffer MA. Survival after an experimental myocardial infarction: Beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985; 2(72): 406-412.

7. Guo Y, Zhang C, Ye T, Chen X, Liu X, Chen X, et al. Pinocembrin ameliorates arrhythmias in rats with chronic ischaemic heart failure. *Ann Med*. 2021; 53(1): 830-840. doi: 10.1080/07853890.2021.1927168

8. Wu Y, Liu H, Wang X. Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Life Sci*. 2021; 264: 118628. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118628

9. Maida CD, Norrito RL, Daidone M. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18): 6454. doi: 10.3390/ijms21186454

10. Morton AB, Jacobsen NL, Segal SS. Functionalizing biomaterials to promote neurovascular regeneration following skeletal muscle injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320(6): C1099-C1111. doi: 10.1152/ajpcell.00501.2020

11. Gonçalves RC, Banfi A, Oliveira MB. Strategies for revascularization and promotion of angiogenesis in trauma and disease. *Biomaterials*. 2021; 269: 120628. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120628

12. László A, Lénárt L, Illésy L. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: Psychosomatic connections. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019; 126(3): 265-278. doi: 10.1007/s00702-019-01973-6

13. Kotlega D, Zembron-Lacny A, Morawin B. Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in stroke patients. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 6676247. doi: 10.1155/2020/6676247

14. Jamali A, Shahrbanian S, Morteza Tayebi S. The effects of exercise training on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the patients with type 2 diabetes: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19(1): 633-643. doi: 10.1007/s40200-020-00529-w

15. Wang J, Amidfar M, Eyileten C. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(10): 165858. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165858

16. Xue Y, Liang H, Yang R. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. *Behav Brain Res*. 2021; 404: 113162. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113162

17. Hang PZ, Zhu H, Li PF. The emerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases. *Life (Basel).* 2021; 11(1): 70. doi: 10.3390/life11010070

18. Halloway S, Jung M, Yeh AY. An integrative review of brain-derived neurotrophic factor and serious cardiovascular conditions. *Nurs Res.* 2020; 69(5): 376-390. doi: 10.1097/NNR.0000000000000454

19. Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17(1): 34-46. doi: 10.1038/s41584-020-00528-4

20. Pius-Sadowska E, Machaliński B. Pleiotropic activity of nerve growth factor in regulating cardiac functions and counteracting pathogenesis. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2): 974-987. doi: 10.1002/ehf2.13138

21. Li R, Xu J, Rao Z. Facilitate angiogenesis and neurogenesis by growth factors integrated decellularized matrix hydrogel. *Tissue Eng Part A.* 2021; 27(11-12): 771-787. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0227

22. Yan T, Zhang Z, Li D. NGF receptors and PI3K/AKT pathway involved in glucose fluctuation-induced damage to neurons and alpha-lipoic acid treatment. *BMC Neuroscience.* 2020; 21(1): 38. doi: 10.1186/s12868-020-00588-y

23. Xu F, Na L, Li Y. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci.* 2020; 10: 54. doi: 10.1186/s13578-020-00416-0

24. Baldassarro VA, Lorenzini L, Bighinati A. NGF and endogenous regeneration: From embryology toward therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1331: 51-63. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_5

25. Dahlström M, Nordvall G, Sundström E. Identification of amino acid residues of nerve growth factor important for neurite outgrowth in human dorsal root ganglion neurons. *Eur J Neurosci.* 2019; 50: 3487-3501. doi: 10.1111/ejn.14513

26. Testa G, Cattaneo A, Capsoni S. Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: The role of NGF and proNGF. *Pharmacol Res.* 2021; 169: 105662. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105662

27. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: An updated overview. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(1): 173-182. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2

28. Ceci FM, Ferraguti G, Petrella C, Greco A, Tirassa P, Iannitelli A, et al. Nerve growth factor, stress and diseases. *Curr Med Chem.* 2021; 28(15): 2943-2959. doi: 10.2174/0929867327999200818111654

29. Wang Y, Tan J, Yin J, Hu H, Shi Y, Wang Y, et al. Targeting blockade of nuclear factor-kappaB in the hypothalamus paraventricular nucleus to prevent cardiac sympathetic hyperinnervation post myocardial infarction. *Neurosci Lett.* 2019; 707: 134319. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134319

30. Oliveira *ÍM, Silva* Júnior ELD, Martins YO, Rocha HAL, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Cardiac autonomic nervous system remodeling may play a role in atrial fibrillation: A study of the autonomic nervous system and myocardial receptors. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5): 999-1007. doi: 10.36660/abc.20200725

31. Gussak G, Pfenniger A, Wren L, Gilani M, Zhang W, Yoo S, et al. Region-specific parasympathetic nerve remodeling in the left atrium contributes to creation of a vulnerable substrate for atrial fibrillation. *JCI Insight.* 2019; 4(20): e130532. doi: 10.1172/jci.insight.130532

32. Yang M, Zhang S, Liang J, Tang Y, Wang X, Huang C, et al. Different effects of norepinephrine and nerve growth factor on atrial fibrillation vulnerability. *J Cardiol.* 2019; 74: 460-465. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.04.009

33. Wang Z, Li S, Lai H, Zhou L, Meng G, Wang M, et al. Interaction between endothelin-1 and left stellate ganglion activation: A potential mechanism of malignant ventricular arrhythmia during myocardial ischemia. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 6508328. doi: 10.1155/2019/6508328

34. Jie X, Yang H, Wang K, Zhu ZF, Wang JP, Yang LG, et al. Apocynin prevents reduced myocardial nerve growth factor, contributing to amelioration of myocardial apoptosis and failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021; 48(5): 704-716. doi: 10.1111/1440-1681.13465

35. Cheng XY, Chen C, He SF, Huang CX, Zhang L, Chen ZW, et al. Spinal NGF induces anti-intrathecal opioid-initiated cardioprotective effect via regulation of TRPV1 expression. *Eur J Pharmacol.* 2019; 844: 145-155. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.007

36. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Ajmone Marsan N, et al. Left ventricular post-infarct remodeling: Implications for systolic function improvement and outcomes in the modern era. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(2): 131-140. doi: 10.1016/j.jchf.2019.08.014

37. Schuttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells.* 2019; 8(10): 1128. doi: 10.3390/cells8101128

38. Smit M, Coetzee AR, Lochner A. The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(9): 2501-2512. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.00

39. Lin Y, Ding S, Chen Y, Xiang M, Xie Y. Cardiac adipose tissue contributes to cardiac repair: A review. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17(4): 1137-1153. doi: 10.1007/s12015-020-10097-4

40. Revelo X, Parthiban P, Chen C, Barrow F, Fredrickson G, Wang H, et al. Cardiac resident macrophages prevent fibrosis and stimulate angiogenesis. *Circ Res.* 2021; 129(12): 1086-1101. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319737

41. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: Incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(1): 222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144

42. Yu TS, Ge LZ, Cao JM. Research advances in sympathetic remodeling after myocardial infarction and its significance in forensic science. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2019; 35(1): 68-73. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.01.013

43. Kosmas N, Manolis AS, Dagres N, Iliodromitis EK. Myocardial infarction or acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries and sudden cardiac death: A missing connection. *Europace.* 2020; 22(9): 1303-1310. doi: 10.1093/europace/euaa156

44. Lyu J, Wang M, Kang X, Xu H, Cao Z, Yu T, et al. Macrophage-mediated regulation of catecholamines in sympathetic neural remodeling after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2020; 115(5): 56. doi: 10.1007/s00395-020-0813-3

45. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology. *Russian Open Medical Journal.* 2019; 8(4): e0402. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402

46. Cuello AC. Levi-Montalcini R. NGF metabolism in health and in the Alzheimer's pathology. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1331: 119-144. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_9

47. Paoletti F, Merzel F, Cassetta A, Ogris I, Covaceuszach S, Grdadolnik J, et al. Endogenous modulators of neurotrophin signaling: Landscape of the transient ATP-NGF interactions. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021; 19: 2938-2949. doi: 10.1016/j.csbj.2021.05.009

48. Yamashita N. NGF signaling in endosomes. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1331: 19-29. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_3

49. Rowe CW, Dill T, Faulkner S, Gedye C, Paul JW, Tolosa JM, et al. The precursor for nerve growth factor (proNGF) in thyroid cancer lymph node metastases: Correlation with primary tumour and pathological variables. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(5924). doi: 10.3390/ijms20235924

50. Kendall A, Nyström S, Ekman S, Hultén LM, Lindahl A, Hansson E, et al. Nerve growth factor in the equine joint. *Vet J.* 2021; 267: 105579. doi: 10.1016/j.tvjl.2020.105579

51. Liu Z, Wu H, Huang S. Role of NGF and its receptors in wound healing (Review). *Exp Ther Med.* 2021; 21(6): 599. doi: 10.3892/etm.2021.10031

52. Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17(1): 34-46. doi: 10.1038/s41584-020-00528-4

53. Kang L, Andersen ND, Turek JW. Commentary: Connecting the dots: Coronary artery development as a combination of vasculogenesis and angiogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021: S0022-5223(21)01224-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.08.026

54. Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, Wollert KC. Angiogenesis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(5): 1257-1273. doi: 10.1093/cvr/cvaa287

55. Kurotsu S, Osakabe R, Isomi M, Tamura F, Sadahiro T, Muraoka N, et al. Distinct expression patterns of Flk1 and Flt1 in the coronary vascular system during development and after myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 495: 884-891. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.094

56. Ferraro B, Leoni G, Hinkel R, Ormanns S, Paulin N, Ortega-Gomez A, et al. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 2990-3002. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.503

57. Yang S, Cheng J, Man C, Jiang L, Long G, Zhao W, et al. Effects of exogenous nerve growth factor on the expression of BMP-9 and VEGF in the healing of rabbit mandible fracture with local nerve injury. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16(1): 74. doi: 10.1186/s13018-021-02220-z

58. Julian K, Prichard B, Raco J, Jain R, Jain R. A review of cardiac autonomics: From pathophysiology to therapy. *Future Cardiol.* 2022; 18(2): 125-133. doi: 10.2217/fca-2021-0041

59. Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2021; 17(1): 43-47. doi: 10.14797/FVDN2224

60. Shah R, Assis F, Alugubelli N, Okada DR, Cardoso R, Shivkumar K, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2019; 16(10): 1499-1505. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.06.018

61. Aksu T, Gupta D, Pauza DH. Anatomy and physiology of intrinsic cardiac autonomic nervous system: Da Vinci anatomy card #2. *JACC Case Rep.* 2021; 3(4): 625-629. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.02.018

62. Moss A, Robbins S, Achanta S, Kuttippurathu L, Turick S, Nieves S, et al. A single cell transcriptomics map of paracrine networks in the intrinsic cardiac nervous system. *iScience.* 2021; 24(7): 102713. doi: 10.1016/j.isci.2021.102713

63. Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2021; 17(1): 43-47. doi: 10.14797/FVDN2224

64. Kotalczyk A, Mazurek M, Kalarus Z, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention strategies in high-risk patients with atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(4): 276-290. doi: 10.1038/s41569-020-00459-3

65. Sethwala AM, Goh I, Amerena JV. Combating inflammation in cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2021; 30(2): 197-206. doi: 10.1016/j.hlc.2020.09.003

66. Hutchings G, Kruszyna *Ł, Nawrocki* MJ, Strauss E, Bryl R, Spaczyńska J, et al. Molecular mechanisms associated with ROS-dependent angiogenesis in lower extremity artery disease. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(5): 735. doi: 10.3390/antiox10050735

67. Bostan MM, Stătescu C, Anghel L, Șerban IL, Cojocaru E, Sascău R. Post-myocardial infarction ventricular remodeling biomarkers – The key link between pathophysiology and clinic. *Biomolecules.* 2020; 10(11): 1587. doi: 10.3390/biom10111587

68. Henning RJ. Cardiovascular exosomes and MicroRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021; 14(2): 195-212. doi: 10.1007/s12265-020-10040-5

69. Hu Y, Xiong J, Wen H, Wei H, Zeng X. MiR-98-5p promotes ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by targeting NGF and is a potential biomarker for microvascular reperfusion. *Microcirculation.* 2021; 28(1): e12657. doi: 10.1111/micc.12657

70. Zhao W, Zhao J, Rong J. Pharmacological modulation of cardiac remodeling after myocardial infarction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 8815349. doi: 10.1155/2020/8815349

71. Pentz R, Iulita MF. The NGF metabolic pathway: New opportunities for biomarker research and drug target discovery: NGF pathway biomarkers and drug targets. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1331: 31-48. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_4

72. Gudasheva TA, Povarnina PY, Tarasiuk AV, Seredenin SB. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med Res Rev.* 2020; 41(5): 2746-2774. doi: 10.1002/med.21721

73. Luo W, Gong Y, Qiu F, Yuan Y, Jia W, Liu Z, et al. NGF nanoparticles enhance the potency of transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial repair. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021; 320(5): H1959-H1974. doi: 10.1152/ajpheart.00855.2020

74. Saragovi HU, Galan A, Levin LA. Neuroprotection: Pro-survival and anti-neurotoxic mechanisms as therapeutic strategies in neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 231. doi: 10.3389/fncel.2019.00231

75. Dobbin SJH, Petrie MC, Myles RC, Touyz RM, Lang NN. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors. *Clin Sci (Lond).* 2021; 135(1): 71-100. doi: 10.1042/CS20200305

**Сведения об авторах**

***Кытикова Оксана Юрьевна*** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: kytikova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5018-0271

***Новгородцева Татьяна Павловна*** – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: nauka@niivl.ru, https://orcid.org/0000-0002-6058-201X

***Антонюк Марина Владимировна*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: antonyukm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2492-3198

***Денисенко Юлия Константиновна*** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: karaman@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-4130-8899

***Атамась Ольга Владимировна*** – врач-кардиолог, аспирант лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru, https://orcid.org/0000-0002-2623-7183

**Information about the authors**

***Oxana Yu. Kytikova*** – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: kytikova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5018-0271

***Tatyana P. Novgorodtseva*** – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Deputy Director for Science, Chief Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: nauka@niivl.ru, https://orcid.org/0000-0002-6058-201X

***Marina V. Antonyuk*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: antonyukm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2492-3198

***Yulia K. Denisenko*** – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: karaman@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0003-4130-8899

***Olga V. Atamas*** – Cardiologist, Postgraduate at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru, https://orcid.org/0000-0002-2623-7183

# НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ
# NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

## ПОСТУРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: ПАТОГЕНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Маховская Т.Г.** [1],
**Щербина О.А.** [2],
**Васичкин С.В.** [2],
**Гарманова А.А.** [1],
**Морозов А.М.** [3],
**Минакова Ю.Е.** [3]

[1] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а, Россия)
[2] ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации (119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Минакова Юлия Евгеньевна,**
e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

*Нарушения ходьбы и равновесия у пациентов пожилого возраста – наиболее частые проявления различных заболеваний нервной системы. Нарушение равновесия является ведущей причиной травм лиц пожилого возраста, приводящих к ограничению как трудоспособности пациента, так и общения в социальной среде, что в частных случаях приводит к потере независимости, снижая качество жизни. Нарушения ходьбы являются важной, трудно разрешаемой медицинской и социальной проблемой. Целью исследования было выявление физиологических и клинических аспектов возрастных нарушений походки с акцентом на неврологические патогенетические причины. Было осуществлено подробное изучение современной зарубежной медицинской литературы и актуальных международных клинических рекомендаций с дальнейшей систематизацией полученных данных. Падения у пожилых людей – частый и основной фактор, угрожающий независимости пожилых людей. Частота падений увеличивается с возрастом. Лечение травм, вызванных падением, не всегда включает выявление причин падения. У пожилых людей потеря равновесия чаще всего обусловлена множественными причинами, включающими надвигающуюся угрозу гомеостатическим механизмам, которые поддерживают постуральную стабильность, объединяющимися с возрастными нарушения баланса, стабильности походки и сердечно-сосудистой функции. Расстройства походки являются основной причиной функциональных нарушений и заболеваемости у пожилых людей. Большинство нарушений походки у пожилых людей являются многофакторными и имеют неврологические компоненты. В развитых странах наблюдается тенденция к старению населения: процентная составляющая пожилой части популяции растёт. Именно нарушения равновесия, устойчивости и ходьбы в значительной степени приводят к неспособности пациента обеспечивать своё качество жизни на удовлетворительном уровне самостоятельно, к инвалидности и несостоятельности на рабочем месте. Ранняя диагностика нарушений ходьбы может предотвратить преждевременную инвалидизацию и ограничение независимости пациентов пожилого возраста. Важно отметить, что случаи падения в анамнезе являются предиктором риска новых падений.*

***Ключевые слова:*** *падения, пожилой возраст, постуральная устойчивость, нарушение ходьбы и равновесия, геронтология, реабилитация*

Статья получена: 09.11.2021
Статья принята: 18.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Маховская Т.Г., Щербина О.А., Васичкин С.В., Гарманова А.А., Морозов А.М., Минакова Ю.Е. Постуральные нарушения пожилых пациентов неврологического генеза: патогенез и особенности диагностики (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 125-133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.14

# POSTURAL DISORDERS OF NEUROLOGICAL GENESIS IN ELDERLY PATIENTS: PATHOGENESIS AND FEATURES OF DIAGNOSTICS (LITERATURE REVIEW)

**Makhovskaya T.G.** [1],
**Shcherbina O.A.** [2],
**Vasichkin S.V.** [2],
**Garmanova A.A.** [1],
**Morozov A.M.** [3],
**Minakova Yu.E.** [3]

[1] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs (Marshala Timoshenko str. 19, build. 1A, Moscow 121359, Russian Federation)
[2] Polyclinic N 1 of Department of Presidential Affairs (Sivtsev Vrazhek lane 26/28, Moscow 119002, Russian Federation)
[3] Tver State Medical University (Sovetskaya str. 4, Tver 170100, Russian Federation)

Corresponding author:
**Yulia E. Minakova,**
e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru

Received: 09.11.2021
Accepted: 18.03.2022
Published: 20.05.2022

## ABSTRACT

*Walking and balance disorders in elderly patients are the most common manifestations of various diseases of the nervous system. Balance imbalance is the leading cause of injuries in the elderly, leading to a limitation of both the patient's ability to work and communication in the social environment, which in particular cases leads to a loss of independence, reducing the quality of life. Walking disorders are an important, difficult to resolve medical and social problem. The aim of the study was to identify the physiological and clinical aspects of age-related gait disorders with an emphasis on neurological pathogenetic causes. A detailed study of modern foreign medical literature and current international clinical guidelines was carried out with further systematization of the data obtained. Falls in the elderly are a common and major factor that threatens the independence of older people. The frequency of falls increases with age. Treatment for fall injuries does not always include identifying the cause of the fall. In the elderly, loss of balance is most commonly due to multiple causes, including impending threat to the homeostatic mechanisms that maintain postural stability combined with age-related impairments in balance, gait stability, and cardiovascular function. Gait disorders are a major cause of functional impairment and morbidity in the elderly. Most gait disorders in the elderly are multifactorial and have neurological components. In developed countries, there is a trend towards aging of the population: the percentage component of the elderly part of the population is growing. It is violations of balance, stability and walking, to a large extent, that lead to the inability of the patient to provide his quality of life at a satisfactory level on his own, to disability and failure in the workplace. Early diagnosis of gait disorders can prevent premature disability and limit the independence of elderly patients. It is important to note that a history of falls is a predictor of the risk of new falls.*

***Key words:*** *falls, advanced age, postural stability, impaired walking and balance, gerontology, rehabilitation*

**For citation:** Makhovskaya T.G., Shcherbina O.A., Vasichkin S.V., Garmanova A.A., Morozov A.M., Minakova Yu.E. Postural disorders of neurological genesis in elderly patients: pathogenesis and features of diagnostics (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 125-133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.14

Физиологические и социальные проблемы гериатрических больных, связанные с падениями неврологического характера, дискутируются в научном сообществе на основании их крайней актуальности в настоящее время. Сами больные часто не осознают своей проблемы и считают эту патологию нормой для своего возраста – не обращаются к врачу по причине страха потери рабочего места вследствие установки диагноза. Но падения значительно повышают риск травм и переломов. Около 10 % падений заканчиваются тяжёлыми травмами опорно-двигательной системы и черепно-мозговыми травмами, ограничением социальной активности, инвалидностью, утратой трудоспособности или даже преждевременным летальным исходом. По данным Всемирной организации здравоохранения, именно падения занимают второе место среди смертности населения старшего возраста. Также, у пациента может возникнуть тревожное расстройство и другие психологические патологии на фоне страха падений. Это требует назначения дополнительного лечения, а также постоянной поддержки и помощи от близких [1, 2].

Стоит отметить и социальные проблемы, связанные с падениями. В Финляндии и Англии ежегодно прямые медицинские расходы составляют более трёх тысяч долларов на одного человека. Кратковременный и долгосрочных уход за гериатрическими больными с травмами, осложнёнными падениями, в разы увеличивает нагрузку на экономические затраты в медицинских учреждениях [3].

Основной проблемой всё так же остаётся трудность диагностики и поиск предпосылок падений у пожилых людей вследствие несвоевременного обращения пациентов с различными заболеваниями неврологического характера. В связи с этим, целью нашего исследования является выявление физиологических и клинических аспектов возрастных нарушений походки с акцентом на неврологические патогенетические причины. Стоит также помнить, что падения могут возникать по ряду факторов, включая и внешние: неподходящую обувь, плохое освещение, неровную или скользкую поверхность, шаткую мебель и прочее. Но мы делаем акцент на внутренние факторы, которые нуждаются в корректировке лечащим врачом [4].

Задачи диагностики падений у пожилых людей в первую очередь требуют понимания механизмов, лежащих в основе возрастной физиологии, а именно механизмов, обеспечивающих постуральный контроль. Сенсорная нервная система влияет на постуральную устойчивость: с возрастом происходит снижение проприоцептивной чувствительности нижних конечностей [5, 6]. Также происходят изменения постуральной ориентации: в вестибулярной системе наблюдается уменьшение количества волосковых клеток и количества нейронов в вестибулярных ганглиях. По данным исследования, снижение слуха по результатам аудиометрии у пожилых людей ассоциировалось с увеличением вероятности падения в 1,7 раза [7].

Потеря слуха увеличивает риск падений [8], но на данный момент не произведено достаточно исследований, дающих точный ответ – усугубляет ли это вестибулярную дисфункцию или является самостоятельным независимым фактором. В пожилом возрасте чаще отмечаются такие факторы, как снижение остроты зрения, нарушения контрастной чувствительности и адаптации в тёмное время суток, что, как правило, требует назначения коррекции зрения. Однако известно, что использование мультифокальных линз повышает риск падений [9].

Снижение функции в вышеназванных структурах усугубляется возрастными изменениями в центральной нервной системе за счёт истощения пула нейротрансмиттеров в базальных ганглиях (например, дофамина), что так же приводит к потере постурального контроля [10].

Физиологические особенности работы мышц, их структура, способность поддерживать достаточную мышечную силу и скорость влияют на способность сохранять или поддерживать равновесие в ответ на воздействие внешнего фактора. Таким образом, мышечная слабость любого генеза приводит к падениям. В пожилом возрасте происходят изменения паттерна ходьбы за счёт преимущественного вовлечения проксимальных мышц [11]; наблюдается увеличение времени работы мышц-антагонистов, что приводит к задержке инициации ходьбы [12]. Например, при болезни Паркинсона увеличивается риск падений вследствие ригидности мускулатуры конечностей, скованности и ограничения объёма движений, стартовых нарушений. Важное значение имеют немоторные симптомы – ортостатическая гипотензия и когнитивные нарушения [13]. Важно отметить роль хронической скелетно-мышечной боли, которая влияет на нейродинамические когнитивные аудио- и визуально-моторные реакции, что увеличивает риск падений, коррелируя с выраженностью и распространённостью болевого синдрома [14, 15].

Известно, что ауторегуляция системного артериального давления является важным фактором поддержания вертикальной позы [16]. Риск падений увеличивается у пациентов с цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми заболеваниями [17]. Одной из причин гипотензии у пожилых людей является возрастное снижение чувствительности барорефлекса к снижению артериального давления, вследствие чего нарушается механизм, обеспечивающий ускорение сердечного ритма при стойком снижении артериального давления. Таким образом, ортостатическая гипотензия может привести к нарушению перфузии головного мозга [18, 19]. Одно из исследований показало, что применение антигипертензивных препаратов и вазодилататоров ассоциировано с повышенным риском падения [20].

Кроме того, применение лекарственных препаратов выступает модифицируемым фактором риска падений. Наиболее значимое влияние на центральную нервную систему оказывают нейролептики, бензодиазепины и антидепрессанты. Среди антидепрессантов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) были менее изучены, чем трициклические антидепрессанты, хотя несколько докладов утвержда-

ют, что они не имеют преимущества перед трициклическими антидепрессантами в их влиянии на увеличение частоты падений [21]. В одном ретроспективном наблюдении участвовало 2428 пациентов из домов престарелых, где сравнивались пациенты, которые принимали трициклические антидепрессанты, СИОЗС или тразодон, с теми, кто не принимал антидепрессанты [22]. В результатах было отмечено, что пациенты, получающие антидепрессанты, имели более высокие риски падений, чем пациенты, не получающие их, с соотношением 2,0, 1,8 и 1,2 для каждого препарата соответственно. Остаётся открытым вопрос, увеличивается ли риск падений на фоне титрации дозы антидепрессантов или возрастает на фоне длительного приёма [23].

Ходьба в реальных условиях требует внимания к различным особенностям окружающей среды и адаптации к постуральным изменениям, поэтому неудивительно, что нарушения внимания и регуляторной функции связаны с риском постуральной нестабильности и будущими падениями [24]. Изменения белого вещества головного мозга, в качестве главного фактора появления когнитивных нарушений, имеют прямую связь с повышением риска падений [25]. Недавние исследования также показали, что у пожилых людей с умеренным и тяжёлым когнитивным расстройством существует более высокий риск падения, причём ежегодная заболеваемость составляет около 60–80 % – в два раза выше, чем у пожилых людей с сохранным когнитивным статусом [4, 26]. Точные механизмы, лежащие в основе повышенного риска падения у пожилых людей с когнитивными нарушениями, до конца не изучены. В семантическом тесте «stops walking while talking» [27] было показано, что неспособность поддерживать беседу во время ходьбы является маркером будущего падения среди пожилых людей. Основная гипотеза состоит в том, что две одновременно выполняемые задачи мешают и конкурируют за когнитивные ресурсы головного мозга [28]. Всё больше доказательств поддерживает потенциальную клиническую значимость теста, известного как парадигмы двух задач для прогноза риска падений: методика малозатратна и неинтервенционна, и может быть легко реализована. Кроме того, она обеспечивает эффективный и чувствительный способ оценки моторно-познавательных взаимодействий и риска падения. Таким образом, пожилых людей с умеренными когнитивными расстройствами можно рассматривать как группу риска не только для будущей деменции, но и падений [29, 30].

В то же время новые данные, полученные на основе свежих исследований, указывают на важную роль когнитивных регуляторных функций в качестве обеспечения физиологического паттерна ходьбы [31]. Одним из ранних нарушений ходьбы у пожилых людей с лёгкой и умеренной деменцией является снижение скорости ходьбы [8]. При сравнении возможности молодых и пожилых людей было выявлено снижение скорости ходьбы у вторых по причине уменьшения самой длины шага, удлинения фазы опоры обеих стоп при ходьбе, снижения силы отталкивания. Изменение скорости шага становится важным маркером устойчивой походки [32]. Изменения скорости шага и длины шага связаны с ритмическим ступенчатым циклом ходьбы и поэтому могут рассматриваться как маркеры нарушений ходьбы. Montero-Odasso M. et al. сообщили, что высокая вариабельность походки может быть чувствительным маркером кортикальной дисфункции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и изолированным нарушением регуляторной функции [33]. Yogev-Seligmann G. et al. показали в своём исследовании, что степень эффективности регуляторной функции коррелирует со скоростью ходьбы [29]. Другие исследования также показали, что существует взаимосвязь между изменением походки и когнитивной дисфункцией, в частности в виде нарушения регуляторной функции и внимания, а также риска падения.

Оценку степени нарушения ходьбы и равновесия (НХР) невозможно производить без определения статуса мобильности суставов пациента и его целевого уровня равновесия. Эти же характеристики зачастую используются при проведении медицинской экспертизы и в практике социальных служб, ответственных за гериатрическую помощь. Существуют определённые затруднения выявления НХР в пожилом возрасте, ведь на данный момент нет общепринятых критериев «нормальной» ходьбы для пациентов в категории старше 60 лет. На сегодняшний день нет ни одного универсального инструмента скрининга для оценки риска падений среди пожилых людей, который бы применялся или был проверен в масштабах всей Европы. В исследованиях и в клинической практике используются следующие методы [34, 35]:

- Рекомендации Американского и Британского гериатрических обществ (AGS/BGS3) предлагают тест «на вставание и ходьбу» (Get Up and Go Test) [11], в качестве простого метода скрининга для выявления снижения силы и нарушений равновесия у лиц, в первый раз перенёсших падение. Неудовлетворительное выполнение теста служит показанием для расширенной диагностики. Тест имеет высокую чувствительность и специфичность. Он прост и быстр в применении, занимает около 15 секунд.
- Шкала равновесия и походки Tinetti [14] выполняет функцию оценки возможности возникновения падений у пациентов пожилого возраста. Выполнение шкалы занимает около 10 минут. Тест содержит 24 пункта, на которые необходимо ответить, в связи с чем её применение в повседневной практике является неудобным и долгим процессом. Более того, она не учитывает многие факторы риска, и её применение требует специальной подготовки.
- Тест «Ходьба с регистрацией времени и расстояния» («Timed Walking test») и его различные модификации могут помочь врачу оценить динамику походки пациента [14].
- «Устойчивость стояния» («Standing Balance») – тест, позволяющий оценить возможности пациента находиться в вертикальном положении устойчиво и продолжительно [36].
- Стабилография – также способ оценки устойчивости пациента в вертикальном положении. Данный метод отличается от предыдущего представлением более объ-

ективной и детальной информации о нарушениях опоры больного стоя [37].

• «Индекс мобильности Ривермид» («Rivermead Mobility Index») – тест, отличающийся простотой, дающий оценку мобильности больного и измеряющий особенности ходьбы [18].

• «Оценка двигательной активности у пожилых» («Functional Mobility Assessment in Eldery Patients») – численно, в виде баллов, описывает выраженность нарушения ходьбы пациента, его устойчивость и равновесие [14].

• FRAT – быстрый опросник, составленный вследствие анализа и синтеза литературных источников [14], помогающий выявить среди популяции людей с наибольшим риском развития нарушения ходьбы и возникновения падений. Этот тест может использоваться с целью скрининга для оказания срочной помощи, так как заполнение опросника занимает около пяти минут. Также одно из преимуществ данного метода – возможность применения и интерпретации теста людьми без какого-либо медицинского образования. Специфичность теста составляет 97 % в случае, если испытуемый утвердительно ответит на четыре из пяти вопросов [38].

• Шкала баланса Берга – обязательный тест, используемый при подробном изучении способности человека сохранять равновесие. Его назначают для оценки индивидуального риска падения и для уточнения противопоказаний к физической нагрузке. Также рекомендовано использование данного теста для оценки эффективности проводимого физиотерапевтического лечения. Помимо данного теста имеется ещё множество разработанных методик определения неустойчивости пациентов, такие как «вставай и иди», «переступания-норма», но они не имеют высокой специфичности: возможно использование и при мониторинге болезни Паркинсона, и как инструмент определения проблем равновесия, скорости ходьбы, базовых функциональных навыков [39].

• Бристольская шкала активности в повседневной жизни (BADL) – одна из наиболее часто используемых шкал оценки повседневной функциональной активности, которая также и используется для оценки активности пожилых людей [14, 18].

• «Оценка физиологического профиля» (Physiological Profile Assessment, PPA), разработанного Lord [14], один из самых длительных тестов, занимающий до 45 минут, но при этом позволяющий подробно оценить состояние зрительного анализатора, устойчивости, как в динамике, так и стоя, проприорецепции, вибрационной чувствительности и физической силы пациента. Но при всей его длительности, всё равно упускаются влияния лекарственных средств на исследование, наличие каких-либо сопутствующих заболеваний и воздействие факторов окружающей среды. Также выполнить данный тест без подготовки крайне сложно, и последующая интерпретация теста требует проведения рутинного клинического обследования [40].

В настоящее время ведутся исследования в сторону упрощения проведения опроса и диагностики среди пожилых. Так, была разработана программа «geristeps», являющаяся веб-приложением, работающим как на стационарных компьютерах, так и на любом портативном устройстве. Данная программа может производить анализ четырнадцати главных проблем гериатрического возраста, включая и риск падений, проблемы с равновесием и неврологические патологии, приводящие к падению. Также эта программа составляет индивидуальные планы профилактики основных причин падений. Это хороший вариант слежения за своим здоровьем для людей старшего возраста при условии редкого обращения пожилых по данному вопросу, а также для отслеживания прогресса лечения и составления статистики лечащими врачами [41].

Комплексная оценка как данных физикального обследования, так и данных функциональной оценки в совокупности может расширить представления врача о степени двигательной дисфункции пациента и степени адаптации больного к патологическому процессу, что в последующем будет лежать в основе реабилитационной программы, подобранной индивидуально. Составляющие медицинской реабилитации пожилых больных должны включать несколько важных звеньев [9, 42]:

• терапия заболевания, приведшего к патологии и ухудшающее процессы адаптации;

• лечебная физкультура, для улучшения параметров равновесия и координации, а также дополнительные тренировки, основанные на принципе обратной биологической связи;

• медикаментозное лечение непосредственно проблем хождения и равновесия;

• психотерапия, способствующая укреплению параметров устойчивости пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В развитых странах наблюдается тенденция к старению населения: процентная составляющая пожилой части популяции растёт. Именно нарушения равновесия, устойчивости и ходьбы в значительной степени приводят к неспособности пациента обеспечивать своё качество жизни на удовлетворительном уровне самостоятельно, приводят к инвалидности и несостоятельности на рабочем месте. Ранняя диагностика нарушений ходьбы может предотвратить преждевременную инвалидизацию и ограничение независимости пациентов пожилого возраста. Важно отметить, что случаи падения в анамнезе являются предиктором риска новых падений. Реабилитация таких больных должна предоставляться комплексом мероприятий медико-социального направления.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Литвина Ю.С., Меркушева Л.И., Лузина А.В., Карпенков Д.С. и др. Падения и другие гериатрические синдромы у пожилых людей с коморбидной

патологией. *Клиническая геронтология*. 2020; 26(1–2): 9-14. doi: 10.26347/1607-2499202001-02009-014

2. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В., Лесина Е.И., Котовская Ю.В. Сестринский протокол: профилактика падений у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 2(6): 237-240. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-237-240

3. Ильина Е.С., Богова О.Т., Синицина И.И., Пузин С.Н., Сычев Д.А. Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией. *Нервно-мышечные болезни*. 2018; 8(3): 19-27. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-19-27

4. Шалыгин В.А., Синицина И.И., Савельева В.А., Ильина Е.С., Сычев Д.А. Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29(1): 75-79. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-75-79

5. Колоколов О.В., Салина Е.А., Колоколова А.М. Боль, падения, ограничение двигательной активности и недостаточность питания как взаимосвязанные факторы риска инвалидизации лиц пожилого возраста: возможности коррекции. *Российский медицинский журнал*. 2020; 28(8): 30-36.

6. Huber-Mahlin V, Giladi N, Herman T, Perez C, Gurevich T, Hausdorff JM. Progressive nature of a higher level gait disorder: A 3-year prospective study. *J Neurol*. 2010; 257(8): 1279-1286. doi: 10.1007/s00415-010-5507-6

7. Rubenstein LZ. Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006; 35(2): 1137-1141. doi: 10.1093/ageing/afl084

8. Ширяева Т.П., Торшин В.И., Грибанов А.В., Федотов Д.М., Багрецов С.Ф. Функциональное состояние динамического компонента постурального баланса у женщин пожилого возраста и влияющие на него факторы. *Экология человека*. 2020; 3: 10-15. doi: 10.33396/1728-0869-2020-3-10-15

9. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: What does the evidence show? *Med Clin North Am*. 2006; 90(5): 807-824. doi: 10.1016/j.mcna.2006.05.013

10. Ясенская М.А., Андрев Л. Частота, причины и профилактика падений у пожилых в учреждениях долговременного ухода РФ. *Социальное обслуживание семей и детей: научно-методический сборник*. 2019; 17: 189-202.

11. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Деменок Д.В., Мороз В.И., Балаева М.М., Ткачева О.Н. Возрастзависимые костно-мышечные заболевания как ведущий фактор риска падений. *Лечебное дело*. 2019; 1: 62-73. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12091

12. Kiely DK, Kiel DP, Burrows AB, Lipsitz LA. Identifying nursing home residents at risk for falling. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46(5): 551-555. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb01069.x

13. Viljanen A, Kaprio J, Pyykkö I, Sorri M., Pajala S., Kauppinen M. et al. Hearing as a predictor of falls and postural balance in older female twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(2): 312-317. doi: 10.1093/gerona/gln015

14. Jiam NT, Li C, Agrawal Y. Hearing loss and falls: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016; 126(11): 2587-2596. doi: 10.1002/lary.25927

15. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н. Падения и патология костно-мышечной системы в старших возрастных группах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(2): 7-14. doi: 10.17116/jnevro20201200217

16. Ларина В.Н., Самкова И.А., Кудина Е.В. Падения, как проблема стареющего населения планеты, современный взгляд на факторы риска и методики оценки. Роль страха падений в увеличении их риска. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(6): 433-441. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441

17. Maki BE, McIlroy WE. Postural control in the older adult. *Clin Geriatr Med*. 1996; 12(4): 635-58. doi: 10.1016/S0749-0690(18)30193-9

18. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA*. 2009; 302(20): 2214-2221. doi: 10.1001/jama.2009.1738

19. Ларина В.Н., Кудина Е.В., Халатова Е.А., Ушанова Н.А., Щербакова Е.С., Ершов Н.С. Профилактика последствий и рисков падений в пожилом возрасте. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2019; 1(22): 106-110.

20. Stubbs B, Schofield P, Binnekade T, Patchay S., Sepehry A., Eggermont L. Pain is associated with recurrent falls in community-dwelling older adults: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2014; 15(7): 1115-11128. doi: 10.1111/pme.12462

21. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PH. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ*. 2016; 353: i1419. doi: 10.1136/bmj.i1419

22. Ильина Е.С., Доскина Е.В., Шалыгин В.А., Трифонова Г.В., Головина О.В., Сычев Д.А. Падения у пожилых коморбидных пациентов в стационаре: лекарственные аспекты. *Остеопороз и остеопатии*. 2020; 2(23): 59.

23. Sorond FA, Galica A, Serrador JM, Kiely DK, Iloputaife I, Cupples LA, et al. Cerebrovascular hemodynamics, gait, and falls in an elderly population: MOBILIZE Boston Study. *Neurology*. 2010; 74(20): 1627-1633. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181df0982

24. Berry SD, Quach L, Procter-Gray E, Kiel DP, Li W, Samelson EJ, et al. Poor adherence to medications may be associated with falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65(5): 553-558. doi: 10.1093/gerona/glq027

25. Цуцунава М.Р., Подопригора Г.М. Перспективы профилактики падений в пожилом и старческом возрасте. *Специалист здравоохранения*. 2018; 17: 20-28.

26. Visschedijk J, Achterberg W, Van Balen R, Hertogh C. Fear of falling after hip fracture: A systematic review of measurement instruments, prevalence, interventions, and related factors. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(9): 1739-1748. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03036.x

27. Головина О.В., Ишунина А.С., Горбатенкова С.В., Черняева М.С., Ильина Е.С., Богова О.Т. и др. Лекарственно-индуцированные падения у пациентов пожилого и старческого возраста. *Московская медицина*. 2019; 2(30): 67-68.

28. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К. Превентивные технологии в гериатрии: фокус на падения. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 2(6): 186-190. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-186-190

29. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008; 23(3): 329-342. doi: 10.1002/mds.21720

30. Liu-Ambrose TY, Ashe MC, Graf P, Beattie BL, Khan KM. Increased risk of falling in older community-dwelling women with mild cognitive impairment. *Phys Ther*. 2008; 88(12): 1482-1491. doi: 10.2522/ptj.20080117

31. Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н. Падения и переломы у лиц старше 65 лет и их ассоциации с гериатрическими синдромами: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 2(6): 209-219. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-209-219

32. Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(7): 1244-1251. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01758.x

33. Montero-Odasso M, Bergman H, Phillips NA, Wong CH, Sourial N, Chertkow H. Dual-tasking and gait in people with mild cognitive impairment. The effect of working memory. *BMC Geriatr*. 2009; 9: 41. doi: 10.1186/1471-2318-9-41

34. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Мороз В.И. Полипрагмазия у пожилых пациентов с синдромом падений. *Остеопороз и остеопатии.* 2021; 1(24): 10-18. doi: 10.14341/osteo12716

35. Караева Е.В. Зависимость увеличения риска падений от количества принимаемых препаратов у больных пожилого и старческого возраста. *Российский семейный врач.* 2018; 1(22): 32-35. doi: 10.17816/RFD2018132-35

36. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012(9): CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3

37. Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш. Падения у пожилых: Роль когнитивных нарушений и возможности коррекции. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2020; 2: 14-18.

38. Щербина О.А., Васичкин С.В, Гарманова А.А. Нарушения ходьбы и равновесия у пациентов пожилого возраста. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2019; 9: 57-63.

39. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В. и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 2(6): 148-174. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-148-174

40. Киселева Г.В., Фролова Е.В., Турушева А.В. Выявление пожилых людей с высоким риском падения с помощью комплексной гериатрической оценки. *Лечащий врач.* 2019; 1: 66.

41. Харисова Э.М., Ахмадеева Л.Р. Нарушения постурального баланса, падения и боли у пожилых пациентов с неврологическими заболеваниями в стационаре. *Российский журнал боли.* 2019; S1(17): 24-25.

42. Дамулин И.В., Тардов М.В. Падения у пожилых вследствие вестибулярной дисфункции: клинические и патогенетические аспекты. *Российский медицинский журнал*. 2020; 2(26): 98-103.

## REFERENCES

1. Sharashkina NV, Runikhina NK, Litvina YuS, Merkusheva LI, Luzina AV, Karpenkov DS, et al. Falls and other geriatric syndromes in patients with comorbid pathology. *Clinical Gerontology*. 2020; 26(1-2): 9-14. (In Russ.). doi: 10.26347/1607-2499202001-02009-014

2. Tkacheva ON, Runikhina NK, Sharashkina NV, Lesina EI, Kotovskaya YuV. Nursing protocol: Prevention of falls in the elderly and senile. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021; 2(6): 237-240. (In Russ.). doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-237-240

3. Ilina ES, Bogova OT, Sinitsina II, Puzin SN, Syichev DA. Falls in the hospital in elderly patients with cardiovascular disease and polypharmacy. *Neuromuscular Diseases.* 2018; 3(8): 19-27. (In Russ.). doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-19-27

4. Shalygin VA, Sinitsina II, Savelyeva MI, Ilina ES, Syichev DA. Predicting the risk of falls in the elderly. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020; 29(1): 75-79. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-75-79

5. Kolokolov OV, Salina EA, Kolokolova AM. Pain, falls, limitation of motor activity and malnutrition as interrelated risk factors for disability in the elderly: Possibilities for correction. *Russian Medical Journal.* 2020; 8: 30-36. (In Russ.).

6. Huber-Mahlin V, Giladi N, Herman T, Perez C, Gurevich T, Hausdorff JM. Progressive nature of a higher level gait disorder: A 3-year prospective study. *J Neurol*. 2010; 257(8): 1279-1286. doi: 10.1007/s00415-010-5507-6

7. Rubenstein LZ. Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006; 35(2): 1137-1141. doi: 10.1093/ageing/afl084

8. Shiryaeva TP, Torshin VI, Gribanov AV, Fedotov DM, Bagretsov SF. The functional state of the dynamic component of the postural balance in elderly women and the factors influencing it. *Human Ecology.* 2020; 3: 10-15. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2020-3-10-15

9. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: What does the evidence show? *Med Clin North Am*. 2006; 90(5): 807-824. doi: 10.1016/j.mcna.2006.05.013

10. Yasenskaya MA, Andrev L. Frequency, causes and prevention of falls in the elderly in long-term care institutions of the Russian Federation. *Social Services for Families and Children: Scientific and Methodological Collection.* 2019; 17: 189-202. (In Russ.).

11. Naumov AV, Khovasova NO, Demenok DV, Moroz VI, Balaeva MM, Tkacheva ON. Age-related musculoskeletal diseases as a leading risk factor for falls. *Medical Care.* 2019; 1: 62-73. (In Russ.). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12091

12. Kiely DK, Kiel DP, Burrows AB, Lipsitz LA. Identifying nursing home residents at risk for falling. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(5): 551-555. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb01069.x

13. Viljanen A, Kaprio J, Pyykkö I, Sorri M., Pajala S., Kauppinen M. et al. Hearing as a predictor of falls and postural balance in older female twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(2): 312-317. doi: 10.1093/gerona/gln015

14. Jiam NT, Li C, Agrawal Y. Hearing loss and falls: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016; 126(11): 2587-2596. doi: 10.1002/lary.25927

15. Naumov AV, Khovasova NO, Moroz VI, Tkacheva ON. Falls and pathology of the musculoskeletal system in older age groups. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020; 2(120): 7-14. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20201200217

16. Larina VN, Samkova IA, Kudina EV. Falls as a problem of the aging population of the planet, a modern view of risk factors and assessment methods. The role of fear of falls in increasing their risk. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11(6): 433-441. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441

17. Maki BE, McIlroy WE. Postural control in the older adult. *Clin Geriatr Med*. 1996; 12(4): 635-58. doi: 10.1016/S0749-0690(18)30193-9

18. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA*. 2009; 302(20): 2214-2221. doi: 10.1001/jama.2009.1738

19. Larina VN, Kudina EV, Khalatova EA, Ushanova NA, Scherbakova ES, Ershov NS. Prevention of the consequences and risks of falls in the elderly. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2019; 1(22): 106-110. (In Russ.)

20. Stubbs B, Schofield P, Binnekade T, Patchay S., Sepehry A., Eggermont L. Pain is associated with recurrent falls in community-dwelling older adults: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2014; 15(7): 1115-11128. doi: 10.1111/pme.12462

21. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PH. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ*. 2016; 353: i1419. doi: 10.1136/bmj.i1419

22. Ilina ES, Doskina EV, Shalyigin VA, Trifonova GV, Golovina OV, Syichev DA. Falls in elderly comorbid patients in the hospital: Medicinal aspects. *Osteoporosis and osteopathy*. 2020; 2(23): 59. (In Russ.).

23. Sorond FA, Galica A, Serrador JM, Kiely DK, Iloputaife I, Cupples LA, et al. Cerebrovascular hemodynamics, gait, and falls in an elderly population: MOBILIZE Boston Study. *Neurology*. 2010; 74(20): 1627-1633. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181df0982

24. Berry SD, Quach L, Procter-Gray E, Kiel DP, Li W, Samelson EJ, et al. Poor adherence to medications may be associated with falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65(5): 553-558. doi: 10.1093/gerona/glq027

25. Tsutsunava MR, Podoprigora GM. Prospects for the prevention of falls in the elderly and senile age. *Health Specialist*. 2018; 17: 20-28. (In Russ.).

26. Visschedijk J, Achterberg W, Van Balen R, Hertogh C. Fear of falling after hip fracture: A systematic review of measurement instruments, prevalence, interventions, and related factors. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(9): 1739-1748. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03036.x

27. Golovina OV, Ishunina AS, Gorbatenkova SV, Chernyaeva MS, Ilina ES, Bogova OT, et al. Drug-induced falls in elderly and senile patients. *Moscow Medicine*. 2019; 2(30): 67-68. (In Russ.).

28. Sharashkina NV, Runikhina NK. Preventive technologies in geriatrics: Focus on falls. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 2(6): 186-190. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-186-190

29. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008; 23(3): 329-342. doi: 10.1002/mds.21720

30. Liu-Ambrose TY, Ashe MC, Graf P, Beattie BL, Khan KM. Increased risk of falling in older community-dwelling women with mild cognitive impairment. *Phys Ther*. 2008; 88(12): 1482-1491. doi: 10.2522/ptj.20080117

31. Vorobeva NM, Khovasova NO, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Selezneva EV, Ovcharova LN. Falls and fractures in persons over 65 years of age and their association with geriatric syndromes: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 2(6): 209-219. (In Russ.). doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-209-219

32. Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(7): 1244-1251. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01758.x

33. Montero-Odasso M, Bergman H, Phillips NA, Wong CH, Sourial N, Chertkow H. Dual-tasking and gait in people with mild cognitive impairment. The effect of working memory. *BMC Geriatr*. 2009; 9: 41. doi: 10.1186/1471-2318-9-41

34. Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, Moroz VI. Polypharmacy in elderly patients with falls syndrome. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2021; 1(24): 10-18. (In Russ.). doi: 10.14341/osteo12716

35. Karaeva EV. Dependence of the increase in the risk of falls on the number of drugs taken in elderly and senile patients. *Russian Family Doctor*. 2018; 1(22): 32-35. (In Russ.). doi: 10.17816/RFD2018132-35

36. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012(9): CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3

37. Levin OS, Vasenina EE, Chimagomedova ASh. Falls in the elderly: The role of cognitive impairment and the possibility of correction. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2020; 2: 14-18. (In Russ.).

38. Scherbina OA, Vasichkin SV, Garmanova AA. Gait and balance disorders in elderly patients. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2019; 9: 57-63. (In Russ.).

39. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Milto AS, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, et al. Falls in elderly patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 2(6): 148-174. (In Russ.). doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-148-174

40. Kiseleva GV, Frolova EV, Turusheva AV. Revealing of elderly people with high risk of falling using complex geriatric assessment. *Lechashchiy vrach*. 2019; (1): 66. (In Russ.).

41. Kharisova EM, Ahmadeeva LR. Postural balance disorders, falls and pain in elderly patients with neurological diseases in the hospital. *Russian Journal of Pain*. 2019; S1(17): 24-25. (In Russ.).

42. Damulin IV, Tardov MV. Falls in the elderly due to vestibular dysfunction: clinical and pathogenetic aspects. *Russian Medical Journal*. 2020; 2(26): 98-103. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Маховская Татьяна Григорьевна*** – профессор, доцент, врач-невролог, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6116-199X

***Щербина Ольга Анатольевна*** – кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru

***Гарманова Анна Александровна*** – врач-невролог отделения неврологии для больных с ОНМК, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1248-0545

***Васичкин Сергей Викторович*** – врач-невролог отделения неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru

***Морозов Артем Михайлович*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ammorozovv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4213-5379

***Минакова Юлия Евгеньевна*** – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5816-1681

**Information about the authors**

***Tatyana G. Makhovskaya*** – Professor, Docent, Neurologist, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6116-199X

***Olga A. Shcherbina*** – Cand. Sc. (Med.), Neurologist at the Department of Neurology, Manual Therapy, Reflexology, Polyclinic N 1 of Department of Presidential Affairs, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru

***Anna A. Garmanova*** – Neurologist at the Department of Neurology for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1248-0545

***Sergej V. Vasichkin*** – Neurologist at the Department of Neurology, Manual Therapy, Reflexology, Polyclinic N 1 of Department of Presidential Affairs, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru

***Artem M. Morozov*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Tver State Medical University, e-mail: ammorozovv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4213-5379

***Yulia E. Minakova*** – Student at the Medical Faculty, Tver State Medical University, e-mail: iulya.minakowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5816-1681

# ОНКОЛОГИЯ
# ONCOLOGY

## АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СУПЕРНАТАНТОВ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Гергенретер Ю.С.** [1],
**Захарова Н.Б.** [2],
**Барулина М.А.** [3],
**Масляков В.В.** [4],
**Федоров В.Э.** [2]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (143900, г. о. Балашиха, ул. Карбышева, 6, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Россия)
[3] Институт проблем точной механики и управления РАН (410028, г. Саратов, ул. Рабочая, 24, Россия)
[4] Саратовский медицинский университет «Реавиз» (410076, г. Саратов, ул. Дегтярная площадь, 1А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Гергенретер Юлия Сергеевна,**
e-mail: yuliya-gergenreter@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

***Актуальность***. *Решающую роль в развитии рака выполняет микроокружение опухоли (МкО) – микросреда, которая формируется в результате взаимодействия между опухолевой тканью и клетками макроорганизма. Концентрация цитокинов МкО в крови изменяется в зависимости от активности опухоли и наличия метастатического процесса. Существующий медиаторный дисбаланс МкО, его характерные особенности в процессе развития опухоли целесообразно изучать для диагностики и прогнозирования опухолевого процесса.*

***Цель****: выявить маркеры прогрессирования опухолевого процесса при изучении тканевых и сывороточных цитокинов у женщин с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ).*

***Материалы и методы.*** *Объект исследования – цитокины сыворотки крови и супернатантов опухоли (MCP-1, VEGF, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, G-CSF, GM-CSF). В исследовании участвовало 80 пациенток с РМЖ в возрасте 50-69 лет и 26 практически здоровых женщин в возрасте от 41 до 62 лет. Проведено стандартное обследование женщин; исследование цитокинового профиля проводилось до назначения терапии. Для изучения цитокинового профиля на тканевом уровне выполнялась инкубация биоптатов опухоли (n = 30) и биоптатов неизменённой ткани молочной железы (n = 6) с определением продукции MCP-1, VEGF, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, G-CSF, GM-CSF.*

***Результаты***. *Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между стадией заболевания и уровнем TGF-β1, MCP-1 сыворотки крови, слабая – с G-CSF. В инкубируемой опухолевой ткани высокая положительная корреляционная зависимость цитокинов от стадии заболевания отмечается у факторов роста: VEGF (R = 0,79; p > 0,05) и TGF-β1 (R = 0,61; p > 0,05).*

***Заключение***. *Проведённое исследование выявило характерные особенности цитокинового профиля сыворотки крови и опухолевой ткани при РМЖ на локальных и распространённых стадиях. Выявленные различия в уровне цитокинов целесообразно использовать в качестве дополнительных диагностических показателей степени активности и распространённости опухолевого процесса.*

***Ключевые слова****: микроокружение опухоли, цитокины, корреляционный анализ, рак молочной железы, сыворотка крови, инкубация культуры ткани*

Статья получена: 29.11.2021
Статья принята: 30.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Гергенретер Ю.С., Захарова Н.Б., Барулина М.А., Масляков В.В., Фёдоров В.Э. Анализ цитокинового профиля сыворотки крови и супернатантов опухоли при раке молочной железы. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 134-146. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.15

# ANALYSIS OF THE CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM AND TUMOR SUPERNATANTS IN BREAST CANCER

**Gergenreter Yu.S.** [1],
**Zakharova N.B.** [2],
**Barulina M.A.** [3],
**Maslyakov V.V.** [4],
**Fedorov V.E.** [2]

[1] Moscow Regional Oncologic Dispensary (Karbysheva str. 6, Balashikha 143900, Russian Federation)
[2] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy (Bolshaya Kazachia str. 112, Saratov 410012, Russia)
[3] Institute of Precision Mechanics and Control, Russian Academy of Sciences (Rabochaya str. 24, Saratov 410028, Russian Federation)
[4] Samara Medical University Reaviz (Degtyarnaya ploshchad str. 1A, Saratov 410076, Russian Federation)

Corresponding author:
**Yulia S. Gergenreter,**
e-mail: yuliya-gergenreter@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *A crucial role in the development of cancer is played by the tumor microenvironment (TM) – a microenvironment that is formed as a result of the interaction between the tumor tissue and macroorganism cells. The concentration of TM cytokines in the blood varies depending on the activity of the tumor and the presence of a metastatic process. It is advisable to study the existing mediator imbalance of TM, its characteristic features in the process of tumor development for the diagnosis and prognosis of the tumor process.*

***The aim.*** *To identify markers of tumor progression in the study of tissue and serum cytokines in women diagnosed with breast cancer.*

***Materials and methods.*** *The object of the study is blood serum cytokines and tumor supernatants (MCP-1, VEGF, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, G-CSF, GM-CSF). The study involved 80 patients with breast cancer aged 50–69 years and 26 practically healthy women aged 41 to 62 years. A standard examination of women was conducted; a cytokine profile study was conducted before the appointment of therapy. To study the cytokine profile at the tissue level, tumor biopsies (n = 30) and biopsies of unchanged breast tissue (n = 6) were incubated to determine the production of MCP-1, VEGF, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, G-CSF, GM-CSF.*

***Results.*** *There was a moderate positive correlation between the stage of the disease and the level of TGF-β1, MCP-1 blood serum, a weak one – with G-CSF. In the incubated tumor tissue, a high positive correlation of cytokines on the stage of the disease is observed in growth factors: VEGF ($R = 0.79$; $p > 0.05$) and TGF-β1 ($R = 0.61$; $p > 0.05$).*

***Conclusion.*** *The study revealed the characteristic features of the cytokine profile of blood serum and tumor tissue in breast cancer at local and widespread stages. The revealed differences in the level of cytokines should be used as additional diagnostic indicators of the degree of activity and prevalence of the tumor process.*

***Key words:*** *tumor microenvironment, cytokines, correlation analysis, breast cancer, blood serum, tissue culture incubation*

Received: 29.11.2021
Accepted: 30.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Gergenreter Yu.S., Zakharova N.B., Barulina M.A., Maslyakov V.V., Fedorov V.E. Analysis of the cytokine profile of blood serum and tumor supernatants in breast cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 134-146. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.15

## ВВЕДЕНИЕ

Решающую роль в развитии рака выполняет микроокружение опухоли (МкО) – микросреда, формирующаяся в результате взаимодействия между опухолевой тканью и клетками макроорганизма. МкО – сложная экосистема, состоящая из стромальных, иммунных клеток, макромолекул внеклеточного матрикса и ферментов [1, 2]. Основой для развития рака молочной железы (РМЖ) служат фенотипы клеток, способные к эпителиально-мезенхимальному переходу. К числу медиаторов, влияющих на развитие эпителиально-мезенхимального перехода, опухолевый рост и метастазирование, относят более 30 эндогенных молекул (цитокинов): «интерлейкины (IL), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF-α, TGF-β1), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), тромбоцитарный фактор роста эндотелия (PDGF), плацентарный фактор роста (PLGF), моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1) и другие медиаторы» [3, 4]. Общими свойствами цитокинов являются: синтез в процессе иммунного ответа, активность в низких концентрациях, плейотропность; возможность как синергизма, так и антагонизма действия. Цитокины могут участвовать в туморогенезе как факторы опухолевой прогрессии и в то же время тормозить развитие опухоли. Концентрация цитокинов МкО в крови изменяется в зависимости от активности опухоли и наличия метастатического процесса, поэтому они были рекомендованы в качестве иммуноонкологических маркеров [5, 6]. Трудность изучения этой темы связана не только с многообразием клеток системы иммунитета и продуктов их синтеза, но и способностью каждой из клеток оказывать противоположное действие, изменяя функции и фенотип иммунных клеток [5, 7]. До настоящего времени не полностью ясна роль иммунитета в агрессии МкО и в динамике опухолевого процесса. В мире проводятся многочисленные исследования МкО, однако данная тема находится в фазе накопления и анализа информации, и только лишь часть изученного материала вошла в практическую медицину. Благодаря исследованию МкО становится возможной иммунотерапия при различных злокачественных образованиях, в том числе и при триплекс-негативном раке молочной железы; ингибиторы ангиогенеза стали частью схем лечения при колоректальном раке, а колониестимулирующие факторы – компонентом сопроводительной терапии. Дальнейшее изучение МкО опухоли должно открыть новые возможности для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Для РМЖ пока не существует предиктивных биомаркеров иммунотерапии. Изучение МкО и системного иммунного ответа может облегчить поиск биомаркеров [5]. Важно изучить компоненты МкО, чтобы переориентировать последние в пользу макроорганизма для усиления противоопухолевой защиты. Активное изучение и разработка новых биомаркеров дают возможность прогнозировать поведение опухоли [8]. Мы мало знаем об изменении МкО во время прогрессирования рака [9]. Разработка стандартных наборов молекулярных маркеров важна для ранней диагностики, мониторинга и определения тактики лечения. Исследование МкО позволит открыть новые маркеры, контролирующие развитие метастатического процесса при РМЖ, и определять важные молекулярные мишени противоопухолевых препаратов [10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить маркеры прогрессирования опухолевого процесса при изучении тканевых и сывороточных цитокинов у женщин с диагнозом «рак молочной железы».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Саратова проведено научное исследование, объектом которого стали 80 пациенток с РМЖ, в возрасте 50-69 лет, проходивших лечение в 2017–2018 гг.

**Критерии включения:** возраст 50–69 лет, РМЖ I–IV стадий, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** злокачественные образования других локализаций, острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, суб- и декомпенсации.

**Критерии включения в группу сравнения (группу здоровых женщин):** подписанное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие клинических и инструментальных признаков обострения хронических, острых инфекционных и онкологических заболеваний.

Группу сравнения составили 26 практически здоровых женщин от 41 до 62 лет. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике в Филиале частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов (протокол № 7 от 21.07.2017).

Было проведено стандартное обследование пациенток и здоровых женщин группы сравнения. Разделение на стадии опухолевого процесса проведено согласно классификации TNM 7-го пересмотра (2012 г.). В первую исследуемую группу (локальный рак) вошли пациентки с I и II стадиями РМЖ, во вторую (распространённый рак) – с III и IV стадиями. Первую группу составили 37 (46 %) пациенток, вторую – 43 (54 %) пациентки.

До начала лечения в сыворотке крови пациенток ($n$ = 80) и у женщин группы сравнения ($n$ = 26) проведено исследование семи цитокинов – MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), TNF-α (фактора некроза опухоли альфа), IFN-γ (интерферона гамма), TGF-β1 (трансформирующего фактора роста бета 1), G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). Концентрацию MCP-1, VEGF, TNF-α, IFN-γ определяли методом твердофазного ИФА с помощью наборов

реагентов (АО «Вектор Бест», Новосибирск). Для исследования TGF-β1, G-CSF, GM-CSF применяли трёхстадийный «сэндвич»-вариант ИФА с использованием моно- и поликлональных антител к цитокинам (R&D Systems, Великобритания). Для активации латентной формы TGF-β1 сыворотку крови перед проведением ИФА активировали (выдерживали в течение 60 мин в среде с pH 1–2,0, а затем проводили нейтрализацию до pH 7,2–7,6) (рис. 1).

Следующим этапом проводили инкубацию биоптатов опухоли и биоптатов неизменённой ткани молочной железы с определением спонтанной продукции цитокинов: MCP-1, VEGF, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, G-CSF, GM-CSF. Для данного этапа исследования выделено 30 пациенток с РМЖ. Выделено две группы: первая – 15 пациенток с локальным РМЖ (I–II стадия), вторая – 15 пациенток с распространённым РМЖ (III–IV стадия). В контрольную группу вошли 6 практически здоровых женщин, у которых была получена здоровая ткань молочной железы во время проведения эстетической операции. Объём биоптата, как опухоли, так и здоровой ткани составлял 8 мм$^3$. Биоптаты опухолей помещали в питательную среду DMEM-F12 для инкубирования при 37 °C в течение 72 часов. В супернатантах после осаждения клеток крови и опухоли (центрифугирование при 2000 об./мин, 15 мин) методом ИФА определяли концентрацию TNF-α, IFN-γ, G-CSF, GM-CSF, VEGF, MCP-1, TGF-β1.

Для определения степени выраженности связи между вариационными рядами использовался метод корреляции, расчёт парных коэффициентов корреляций проводился по стандартной формуле. Нулевая гипотеза об отсутствии корреляции между исследуемыми значениями в различных группах отклонялась с уровнем статистической значимости 0,05 и доверительным интервалом 95 %. Оценка независимости выборок проводилась с помощью критерия Манна – Уитни, преимуществом которого является отсутствие необходимости в проверке нормальности распределения наборов данных и одинаковости их дисперсий. Корреляционная связь между параметрами признавалась умеренной при коэффициенте корреляции большем или равным 0,5 и при $p < 0,05$; слабой – при коэффициенте корреляции меньшим 0,5 и при $p < 0,05$. При $p > 0,05$ корреляционная связь признавалась несущественной при любом значении коэффициента корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация уровня цитокинов сыворотки крови (за исключением IFN-γ) на всех стадиях РМЖ была выше, чем у здоровых женщин группы сравнения. G-CSF, TNF-α статистически значимо повышались в группе с локальным ростом по сравнению с распространённым. MCP-1 повышался на распространённых стадиях по сравнению с локальными стадиями ($p < 0,05$). Содержание TGF-β1 в сыворотке крови у пациенток с распространённым ростом был повышен по сравнению с группой сравнения и женщинами с локальным ростом ($p < 0,05$) (табл. 1).

Проведён корреляционный анализ полученных результатов. Построены матрица и диаграммы корреляций с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (рис. 2, 3), наглядно показывающие наличие или отсутствие зависимости показателей при парном сравнении цитокинов, а также уровня цитокинов со стадией РМЖ.

Из рисунка 3 видно, что наблюдается положительная корреляционная связь между стадией заболевания и уровнем цитокинов сыворотки крови: TGF-β1 ($R = 0,58$; $p < 0,05$), MCP-1 ($R = 0,5$; $p < 0,05$), слабая с G-CSF ($R = 0,43$; $p < 0,05$). Следовательно, умеренное повышение уровня TGF-β1, в меньшей степени – MCP-1 характерно при прогрессии

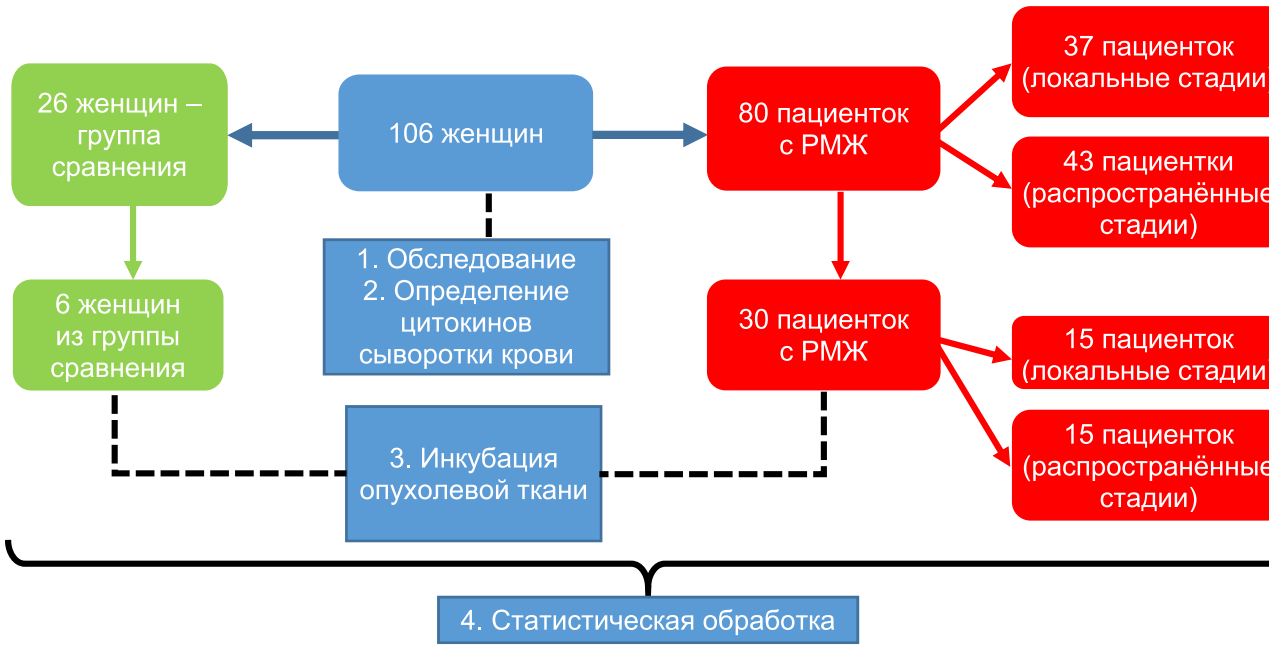



***РИС. 1.***
*Дизайн исследования*

***FIG. 1.***
*Study design*

**ТАБЛИЦА 1**

**КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ I–IV СТАДИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**TABLE 1**

**CONCENTRATION OF SERUM CYTOKINES IN STAGES I–IV OF BREAST CANCER**

| Цитокины сыворотки крови | Концентрации цитокинов (пг/мл), Me (25–75-й перцентили) [min–max значение] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Группа сравнения ($n$ = 26) | Стадии РМЖ | | | |
| | | Стадия 1 ($n$ = 11) | Стадия 2 ($n$ = 26) | Стадия 3 ($n$ = 26) | Стадия 4 ($n$ = 17) |
| G-CSF | 7,1<br>(5,3–10,9)<br>[4,7–14,5] | **172,6** [a]<br>(132,2–194,9)<br>[110,4–529,0] | 146,7 [a]<br>(121,3–201,3)<br>[68,5–372,0] | 161,9 [a]<br>(106,5–204,7)<br>[80,2–345,0] | 128,0 [a, b]<br>(80,6–182,2)<br>[4,7–529,0] |
| GM-CSF | 1,0<br>(0,8–1,2)<br>[0,7–1,2] | 8,3 [a]<br>(7,3–9,7)<br>[5,9–11,5] | **8,5** [a]<br>(6,8–11,2)<br>[5,6–33,0] | 7,9 [a]<br>(6,2–11,7)<br>[5,9–35,2] | 7,8 [a]<br>(5,9–9,7)<br>[0,7–35,2] |
| IFN-γ | **20,9**<br>(17,5–23,3)<br>[13,3–25,6] | 15,9<br>(14,8–2,6)<br>[13,2–27,7] | 15,7<br>(4,8–23,8)<br>[3,7–28,1] | 19,7<br>(16,2–24,7)<br>[10,1–29,3] | 18,7<br>(15,1–23,7)<br>[3,7–30,6] |
| TNF-α | 2,3<br>(1,9–2,7)<br>[1,1–6,5] | **8,9** [a]<br>(5,0–11,3)<br>[4,0–18,7] | 6,4 [a]<br>(3,4–9,6)<br>[1,0–19,4] | 7,5 [a]<br>(4,6–8,8)<br>[2,7–11,7] | 5,7 [a, b]<br>(3,3–8,7)<br>[1,0–19,4] |
| MCP-1 | 136,8<br>(119,9–294,6)<br>[66,9–331,2] | 326,0 [a]<br>(222,0–446,3)<br>[172,0–684,0] | 313,9 [a]<br>(228,7–421,8)<br>[92,8 – 864,2] | **394,8** [a, b]<br>(305,5–453,3)<br>[126,9–678,0] | 323,2 [a]<br>(193,0–428,0)<br>[66,9–1490,2] |
| VEGF | 349,5<br>(249,6–432,4)<br>[106,4–613,0] | 545,0 [a]<br>(419,2–616,3)<br>[287,4–613,0] | 493,7 [a]<br>(380,6–628,3)<br>[234,7–832,6] | **570,5** [a]<br>(457,3–627,1)<br>[342,3–745,5] | 495,0 [a]<br>(374,8–518,1)<br>[106,4–832,6] |
| TGF-β1 | 26675<br>(21300–29500)<br>[16500–96000] | 30800 [a]<br>(26730–32950)<br>[22200–38200] | 35750 [a]<br>(25617–40356)<br>[24450–63500] | **41800** [a, b]<br>(33250–54675)<br>[26850–77750] | 36400 [a, b]<br>(26735–49200)<br>[16500–96000] |

**Примечание.** [a] – $p < 0,05$ при сравнении с группой сравнения; [b] – $p < 0,05$ при сравнении групп локального роста (I и II стадии) с распространённым ростом (III и IV стадии); жирным шрифтом отмечено максимальное увеличение показателя.

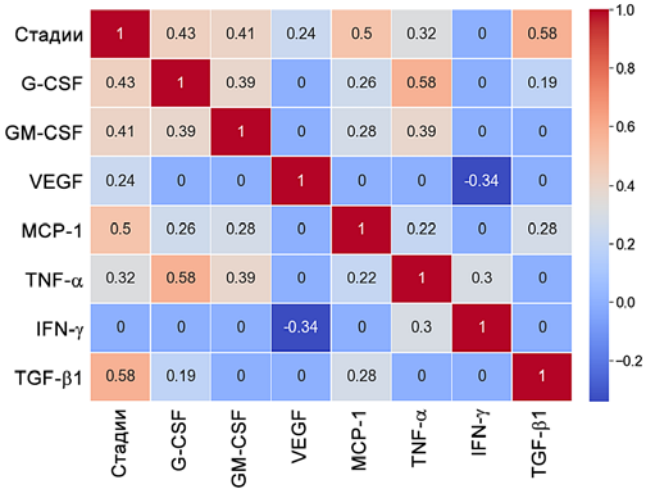



***РИС. 2.***

*Матрица корреляций цитокинов сыворотки крови и стадии заболевания*

***FIG. 2.***

*Matrix of correlations of blood serum cytokines and disease stage*

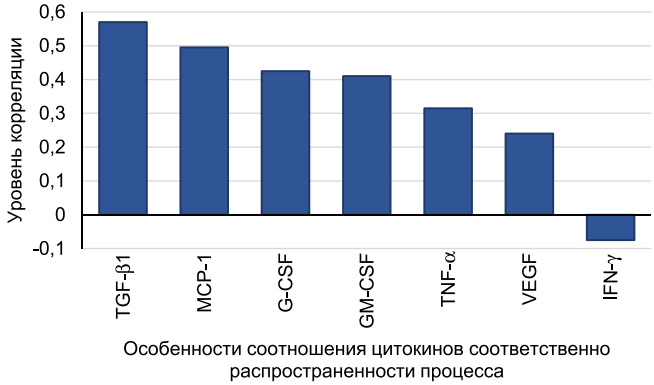



***РИС. 3.***

*Диаграмма корреляции уровня цитокинов сыворотки крови в динамике опухолевого процесса: ось x – особенности соотношения цитокинов соответственно распространённости процесса; ось y – уровень корреляции*

***FIG. 3.***

*Correlation diagram of serum cytokine levels in the dynamics of the tumor process: x-axis – features of the ratio of cytokines according to the prevalence of the process; y-axis – the level of correlation*

заболевания на распространённых стадиях. Для GM-CSF ($R = 0,41$; $p > 0,05$), TNF-α ($R = 0,32$; $p > 0,05$), VEGF ($R = 0,24$; $p > 0,05$) корреляционная связь со стадией заболевания носит нелинейный характер. Диаграмма корреляции показала положительную связь между этими цитокинами и стадией заболевания, но дальнейший расчёт с помощью критерия Манна – Уитни показал недостаточный уровень статистической значимости такой корреляции.

Колониестимулирующие факторы сыворотки крови имеют максимальные значения на локальных стадиях РМЖ, на распространённых стадиях отмечается их снижение. Фактор некроза опухоли TNF-α, обладающий своей двойственной природой, обеспечивающей как защитную роль, так и проонкогенный эффект, не показывает выраженной корреляционной зависимости от стадии в сыворотке. VEGF не коррелирует со стадией заболевания при исследовании цитокинов сыворотки крови. IFN-γ показал слабую отрицательную корреляционную зависимость со стадией заболевания с недостаточным уровнем статистической значимости ($R = –0,08$; $p = 0,3$).

Проведён корреляционный анализ при парном сравнении отдельных цитокинов сыворотки крови. Положительная корреляционная связь выявлена для G-CSF и TNF-α ($R = 0,58$; $p < 0,05$), приведённые цитокины могут проявлять синергетический эффект. Они осуществляют функцию иммунологической защиты на ранних стадиях РМЖ. Снижение уровня и нарушение соотношения данных провоспалительных цитокинов на распространённых стадиях может нарушать их взаимодействие и механизмы защиты. Незначительное отрицательное корреляционное взаимодействие демонстрируют IFN-γ и VEGF ($R = –0,34$; $p > 0,05$).

Диаграммы рассеивания при корреляционном анализе показывают распределение цитокинов в норме и при злокачественном процессе (рис. 4).

При уровне колониестимулирующего фактора G-CSF от 0 до 15 пг/мл и TNF-α от 0 до 2,6 пг/мл ни одного случая рака молочной железы не встречается, более высокие показатели цитокинов характерны для локальной и распространённой стадий РМЖ. Корреляционный анализ позволил определить пороговый уровень цитокинов сыворотки крови, при котором отсутствовал опухолевый рост (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 2**

**ПОРОГОВЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ, ПГ/МЛ**

**TABLE 2**

**THRESHOLD LEVEL OF CYTOKINE INDICES, PG/ML**

| Цитокины сыворотки крови | Пороговый уровень, пг/мл |
|---|---|
| INF-Y | 24 |
| MCP-1 | 180 |
| GM-CSF | 2 |
| G-CSF | 15 |
| VEGF | 100 |
| TGF-β1 | 20000 |
| TNF-α | 2,5 |

На основании корреляционного анализа цитокинов сыворотки крови получены следующие результаты:

1) положительная корреляционная связь выявлена между стадией заболевания и уровнями цитокинов сыворотки крови: TGF-β1 ($R = 0,58$; $p < 0,05$), MCP-1 ($R = 0,5$; $p < 0,05$), слабая – с G-CSF ($R = 0,43$; $p < 0,05$);

2) IFN-γ показал отрицательную корреляционную зависимость со стадией заболевания ($R = –0,08$; $p > 0,05$);

3) положительная корреляционная связь выявлена для G-CSF и TNF-α ($R = 0,58$; $p < 0,05$) – синергетический эффект.

TGF-β1 и MCP-1 повышаются на распространённых стадиях (имеют положительную корреляцию со стадией

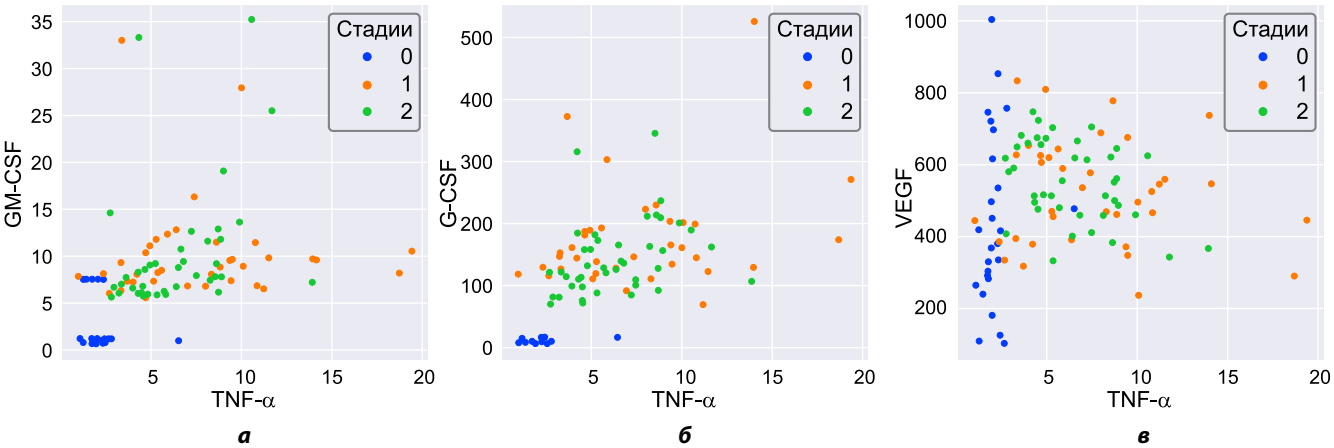



***РИС. 4.***

*Диаграммы зависимости TNF-α с GM-CSF (**а**), G-CSF (**б**), VEGF (**в**): 0 – группа здоровых женщин; 1 – группа локального роста; 2 – группа с распространённым ростом*

***FIG. 4.***

*Dependence diagrams of TNF-α with GM-CSF (**а**), G-CSF (**б**), VEGF (**в**): 0 – a group of healthy women; 1 – a group of local growth; 2 – a group with widespread growth*

процесса) и свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе; колониестимулирующие факторы и факторы некроза опухоли имеют более высокий уровень на ранних стадиях РМЖ и, соответственно, слабую корреляцию со стадией заболевания.

Следующим этапом проведён анализ цитокинового профиля супернатантов опухоли при спонтанной инкубации. Уровень сывороточных цитокинов и их корреляция отличались от показателей цитокинов супернатантов опухолевой ткани. Спонтанная продукция цитокинов биоптатами опухоли в обеих группах характеризовалась высокой активностью по сравнению с группой здоровых женщин. IFN-γ при спонтанной инкубации статистически значимо увеличивался при локальном росте по сравнению со здоровыми женщинами и между группами в отличие от сыворотки крови. В образцах опухоли из группы с локальным ростом отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение спонтанной продукции следующих цитокинов: TNF-α – в 4,2, IFN-γ – в 3,6, MCP-1 – в 6,7 раза, фактора роста TGF-β1 – в 2,2 раза, VEGF – в 11,9 раза; максимально увеличились колониестимулирующие факторы: GM-CSF – в 15,6 раза, G-CSF – в 96,8 раза по сравнению с группой здоровых женщин [11].

В биоптатах опухолевой ткани в группе с распространённым ростом концентрация следующих цитокинов была статистически значимо выше по сравнению с группой здоровых женщин: TNF-α – в 4,8 раза, MCP-1 – в 6,3 раза, TGF-β1 – в 2,5 раза, VEGF – в 14,6 раза, GM-CSF – в 13,4 раза, G-CSF – в 79,5 раза. При проведении сравнения между группами с локальным и распространённым ростом статистически значимые отличия выявлены для колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF) и IFN-γ – выше при локальном росте, VEGF и TGF-β1 – выше в группе с распространённым ростом (табл. 3) [11].

На диаграмме и матрице корреляций представлена зависимость уровня цитокинов при спонтанной инкубации от распространённости опухолевого процесса (рис. 5, 6). Как видно из рисунков, высокая положительная корреляционная зависимость со стадией заболевания выявлена у VEGF ($R = 0,79$; $p < 0,05$) и TGF-β1 ($R = 0,61$; $p < 0,05$), что ассоциировано с выраженностью пролиферативных процессов и ангиогенеза на распространённых стадиях.

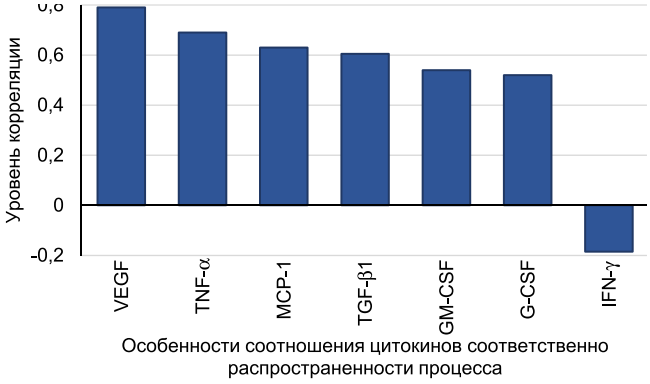



***РИС. 5.***

*Диаграмма корреляции цитокинов супернатантов опухоли в динамике опухолевого процесса: ось x – особенности соотношения цитокинов соответственно распространённости процесса; ось y – уровень корреляции*

***FIG. 5.***

*Correlation diagram of cytokines of tumor supernatants in the dynamics of the tumor process: x-axis – features of the ratio of cytokines according to the prevalence of the process; y-axis – correlation level*

Факторы роста максимально увеличиваются на распространённых стадиях в тканях. В сыворотке корреляция TGF-β1 со стадией заболевания менее выражена ($R = 0,58$, $p < 0,05$), а статистически значимой корреляционной зависимости VEGF от стадии заболевания выявлено не было. Максимальное повышение VEGF

**ТАБЛИЦА 3**

**ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ОПУХОЛИ (ЗДОРОВОЙ ТКАНИ) ПРИ СПОНТАННОЙ ИНКУБАЦИИ В ГРУППАХ С ЛОКАЛЬНЫМ РОСТОМ, РАСПРОСТРАНЁННЫМ РОСТОМ И В ГРУППЕ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН**

**TABLE 3**

**CYTOKINE PRODUCTION BY TUMOR CELLS (HEALTHY TISSUE) DURING SPONTANEOUS INCUBATION IN GROUPS WITH LOCAL GROWTH, WIDESPREAD GROWTH AND IN A GROUP OF HEALTHY WOMEN**

| Цитокин, пкг/мл | Содержание цитокинов в биоптате молочной железы (пкг/мл), Me [25–75-й перцентили] | | |
|---|---|---|---|
| | Группа здоровых женщин ($n = 6$) | Локальный рост опухоли ($n = 15$) | Распространённый рост опухоли ($n = 15$) |
| TNF-α | 3,0 [1,9–4,5] | 12,5 [2,95–16,1] [a] | 14,4 [13,75–18,91] [a] |
| IFN-γ | 2,85 [2,3–3,7] | 10,2 [4,6–26,7] [a] | 3,5 [2,3–4,9] [a, b] |
| MCP-1 | 212,3 [147,7–254,5] | 1426,25 [1337,3–1730,8] [a] | 1340,0 [1038–1925] [a] |
| GM-CSF | 1,30 [1,2–1,7] | 20,3 [12,5–25,4] [a] | 17,4 [12,2–26,4] [a, b] |
| G-CSF | 10,2 [4,7–26,7] | 987,0 [562,5–1138] [a] | 811,0 [668,1–1162,0] [a, b] |
| VEGF | 141,4 [64,9–204,5] | 1680,0 [1038–2450] [a] | 2060 [1765–3190] [a, b] |
| TGF-β1 | 25700 [21200–28987,5] | 57200 [47900–77712,5] [a] | 65000 [45000–118000] [a, b] |

**Примечание.** [a] – $p < 0,05$ при сравнении с группой здоровых женщин; [b] – $p < 0,05$ при сравнении групп с локальным и распространённым ростом.

и его влияние на ангиогенез проявляется на тканевом уровне [1, 2].

Также положительная корреляция при спонтанной инкубации в зависимости от распространённости процесса выявлена для фактора некроза опухоли TNF-α ($R$ = 0,69; $p$ < 0,05), хемокина MCP-1 ($R$ = 0,63; $p$ < 0,05). В сыворотке крови сохраняется умеренная корреляция MCP-1 со стадией заболевании ($R$ = 0,5), для TNF-α сыворотки крови корреляция статистически не значимая ($R$ = 0,32).

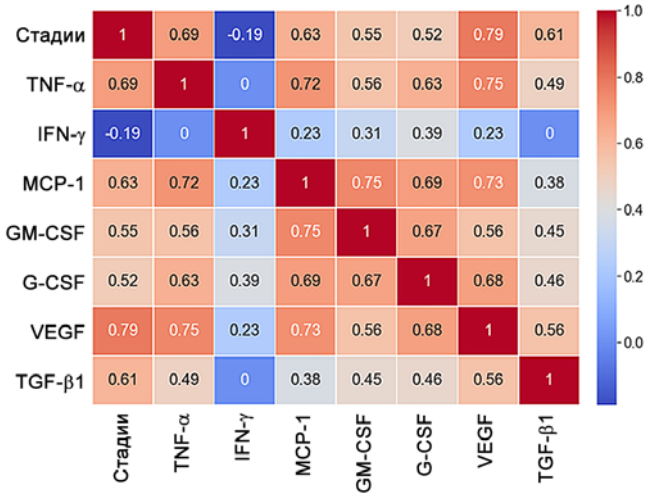



***РИС. 6.***

*Матрица корреляции цитокинов супернатантов опухоли и стадии рака молочной железы*

***FIG. 6.***

*Cytokine correlation matrix of tumor supernatants and the stage of breast cancer*

Колониестимулирующие факторы отличаются умеренной корреляционной зависимостью со стадией процесса: GM-CSF ($R$ = 0,55), G-CSF ($R$ = 0,52). В сыворотке крови корреляция GM-CSF ($R$ = 0,41), G-CSF ($R$ = 0,43) выражена слабо. IFN-γ отличается отрицательной корреляционной зависимостью со стадией заболевания как в супернатанте ($R$ = –0,19), так и в сыворотке крови ($R$ = –0,08).

Сравнение цитокинового профиля сыворотки и супернатантов опухоли свидетельствует, что на тканевом уровне отмечается более высокая корреляционная зависимость исследуемых цитокинов со стадией процесса (табл. 4).

Попарная корреляция цитокинов супернатантов опухоли максимально выражена между MCP-1 и G-CSF ($R$ = 0,75; $p$ < 0,05), MCP-1 и VEGF ($R$ = 0,73; $p$ < 0,05), MCP-1 и TNF-α ($R$ = 0,72; $p$ < 0,05), VEGF и TNF-α ($R$ = 0,75; $p$ < 0,05).

Построенные диаграммы рассеивания при попарном сравнении цитокинов наглядно показывают границы нормальных показателей и показателей злокачественного роста. Например, при GM-CSF от 1 до 2,5 и TGF-β1 от 20 000 до 30 000 пг/мл злокачественного роста не встречается (рис. 6). При корреляции VEGF с другими цитокинами на диаграммах рассеивания чётко определяются показатели группы сравнения и уровни, характерные для злокачественного процесса (рис. 7).

Особое значение приобретают диаграммы рассеивания IFN-γ в сочетании с другими цитокинами. Особенности корреляции изучаемых цитокинов с IFN-γ при спонтанной инкубации позволяет выделить уровни нормальных показателей, а также соответствующие локальной и распространённой стадиям процесса (рис. 8; табл. 2). Так, при корреляции IFN-γ с TGF-β1 выявлено, что для нормальной ткани характерны уровни TGF-β1 от 20 000 до 30 000 пг/мл; IFN-γ – от 2 до 4,0 пг/мл; для локальной стадии РМЖ – TGF-β1 от 45 000 до 75 000 пг/мл; IFN-γ – от 5 до 16 пг/мл; для распространённой стадии – TGF-β1 от 40 000 до 120 000 пг/мл; IFN-γ – от 2 до 3,8 пг/мл. Снижение уровня IFN-γ коррелирует с распространёнными стадиями и неблагоприятным прогнозом, особенно в сочетании с высоким уровнем факторов роста. На рисунке 9 наглядно представлено описанное распределение уровня IFN-γ при спонтанной инкубации с TGF-β1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF.

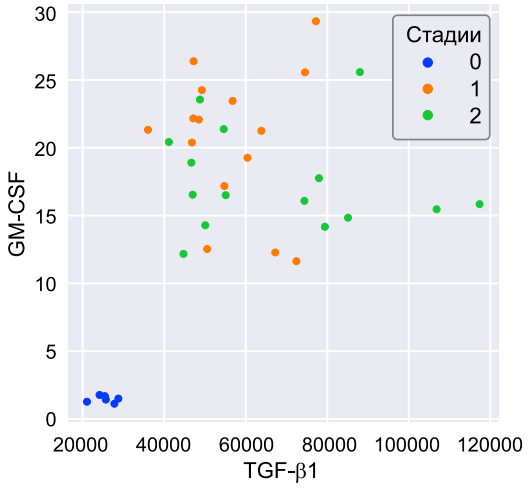
**ТАБЛИЦА 4**

**СРАВНЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА СЫВОРОТОЧНОМ УРОВНЕ И В СУПЕРНАТАНТЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

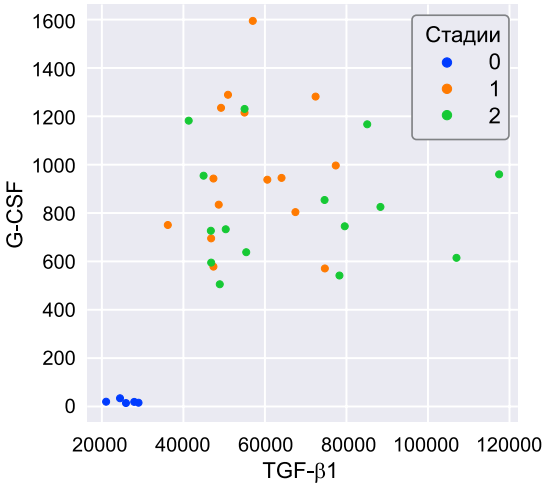
**TABLE 4**

**COMPARISON OF THE CORRELATION OF THE CYTOKINE PROFILE AND THE STAGE OF THE DISEASE AT THE SERUM LEVEL AND IN THE SUPERNATANT IN BREAST CANCER**

| Цитокины | Сыворотка крови | | Супернатант опухоли | |
|---|---|---|---|---|
| | Коэффициент корреляции | *p* | Коэффициент корреляции | *p* |
| TNF-α | 0,32 | > 0,05 | 0,69 | < 0,05 |
| MCP-1 | 0,50 | < 0,05 | 0,63 | < 0,05 |
| G-CSF | 0,43 | > 0,05 | 0,52 | < 0,05 |
| GM-CSF | 0,41 | > 0,05 | 0,55 | < 0,05 |
| IFN-γ | –0,08 | > 0,05 | –0,19 | > 0,05 |
| TGF-β1 | 0,58 | < 0,05 | 0,61 | < 0,05 |
| VEGF | 0,24 | < 0,05 | 0,79 | < 0,05 |



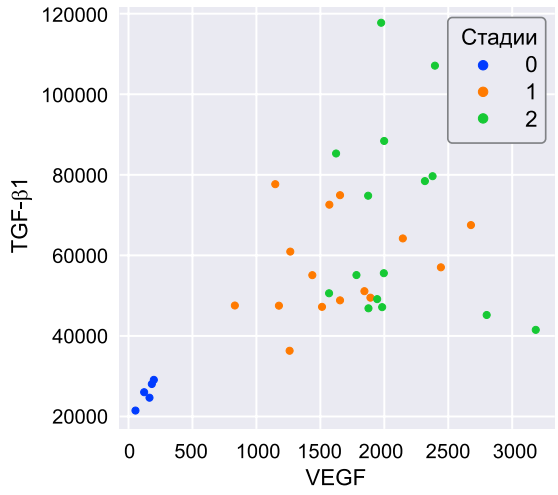

*а*

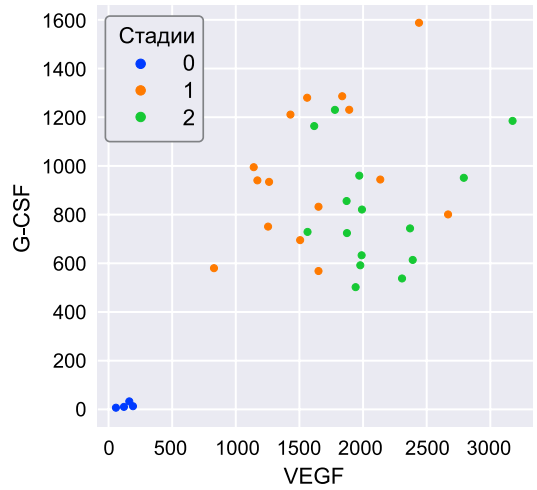


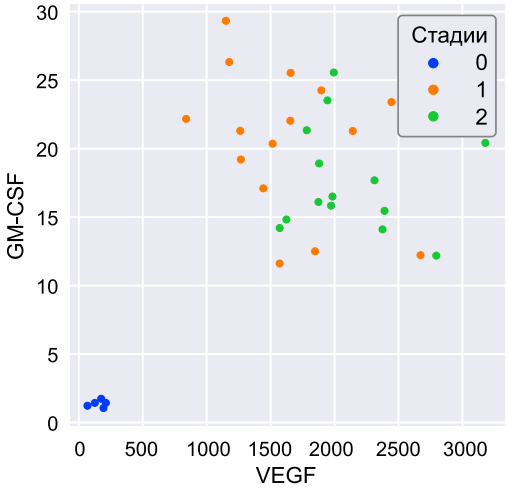

*б*

***РИС. 7.***
*Диаграммы корреляционной зависимости цитокинов супернатантов опухоли при спонтанной инкубации: TGF-β1 с GM-CSF (**а**), с G-CSF (**б**): 0 – группа здоровых женщин; 1 – группа локального роста; 2 – группа с распространённым ростом*

***FIG. 7.*** *Correlation diagrams of cytokines of tumor supernatants during spontaneous incubation: TGF-β1 with GM-CSF (**а**), with G-CSF (**б**): 0 – a group of healthy women; 1 – a group of local growth; 2 – a group with widespread growth*



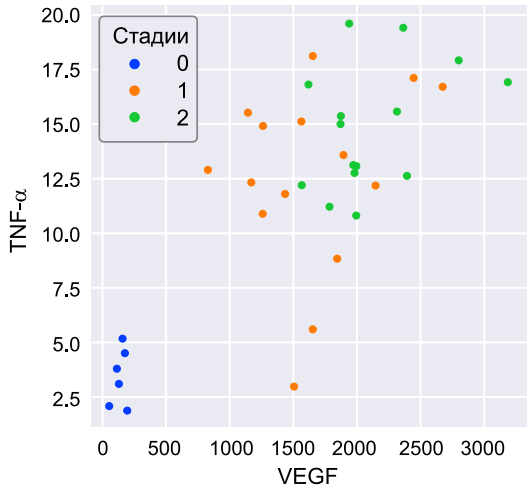




***РИС. 8.***
*Диаграммы корреляционной зависимости цитокинов супернатантов опухоли при спонтанной инкубации: VEGF с TGF-β1, GM-CSF, G-CSF, TNF-α: 0 – группа здоровых женщин; 1 – группа локального роста; 2 – группа с распространённым ростом*

***FIG. 8.***
*Correlation diagrams of cytokines of tumor supernatants during spontaneous incubation: VEGF with TGF-β1, GM-CSF, G-CSF, TNF-α: 0 – a group of healthy women; 1 – a group of local growth; 2 – a group with widespread growth*

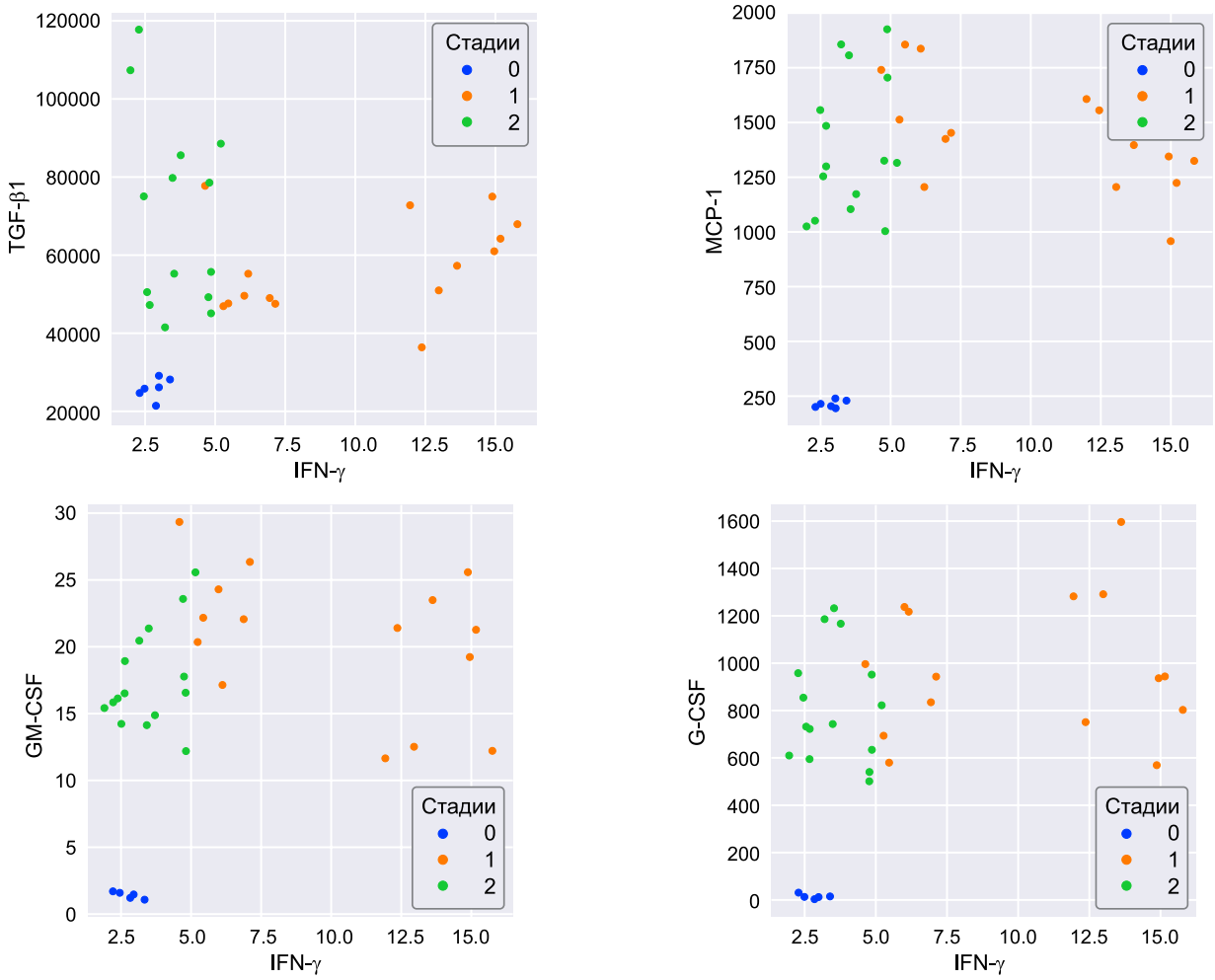



***РИС. 9.***
*Диаграммы корреляционной зависимости уровня IFN-γ при спонтанной инкубации с TGF-β1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF: 0 – группа здоровых женщин; 1 – группа локального роста; 2 – группа с распространённым ростом*

***FIG. 9.***
*Correlation diagrams of the level of IFN-γ during spontaneous incubation with TGF-β1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF: 0 – a group of healthy women; 1 – a group of local growth; 2 – a group with widespread growth*

**ТАБЛИЦА 5**

**УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ СУПЕРНАТАНТОВ В ГРУППЕ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН, ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ И РАСПРОСТРАНЁННЫХ ФОРМАХ РМЖ**

**TABLE 5**

**THE LEVEL OF CYTOKINES OF THE SUPERNATANTS IN A GROUP OF HEALTHY WOMEN, WITH LOCAL AND COMMON FORMS OF BREAST CANCER**

| Цитокины | Группа контроля (пг/мл), min–max | Группа с локальным ростом (пг/мл), min–max | Группа с распространённым ростом (пг/мл), min–max |
|---|---|---|---|
| TNF-α | 0–2,5 | 2,6–18 | 10–20,0 |
| MCP-1 | 0–250 | 1000–1750 | 1000–2000 |
| IFN-γ | 0–5,0 | 5,0–15,0 | 4,0–6,0 |
| G-CSF | 0–60 | 600–1500 | 600–1300 |
| GM-CSF | 0–2,5 | 10–27 | 10–28 |
| VEGF | 0–250 | 500–2500 | 1500–3000 |
| TGF-β1 | 0–30000 | 40 000–80 000 | 40 000–120 000 |

В результате корреляционного анализа цитокинового профиля инкубируемой опухолевой ткани выявлено, что самая высокая положительная зависимость цитокинов со стадией заболевания у факторов роста: VEGF ($R = 0,79$; $p < 0,05$) и TGF-β1 ($R = 0,61$; $p < 0,05$). IFN-γ супернатантов опухоли отличается незначительной отрицательной корреляционной зависимостью со стадией заболевания. Показатели уровня цитокинов (min-max) при спонтанной инкубации отражены в таблице 5.

Можно считать, что опухоль стимулирует воспалительный тип ответа в период локального роста с увеличением продукции TNF-α, IFN-γ, MCP-1, GM-CSF, G-CSF. Второй тип характеризуется максимальным подъёмом факторов роста, VEGF и TGF-β1, хемокина MCP-1, снижением IFN-γ и возникает на фоне диссеминации процесса при распространённых стадиях. Выявленная перестройка МкО является характерной особенностью течения рака молочной железы на начальных и распространённых стадиях. Проведённое исследование позволяет дополнить алгоритм диагностики при раке молочной железы исследованием цитокинов сыворотки крови (рис. 10).

Исследование цитокинов при раке молочной железы выявило различия между неизменённой и опухолевой тканью, локальным и распространённым опухолевым ростом. Защитные свойства микроокружения опухоли при локальном опухолевом росте связаны с повышением продукции провоспалительных цитокинов (TNF-α, MCP-1, GM-CSF, G-CSF). Однако длительное воспаление становится фактором иммуносупрессии и способствует прогрессии опухоли. Способность опухолевых клеток к уклонению от иммунного ответа на распространённых стадиях рака сопровождается подъёмом факторов роста (VEGF и TGF-β1), хемокина MCP-1, снижением IFN-γ. Данные изменения более выражены на тканевом уровне. Медиаторы МкО можно использовать в качестве диагностических показателей степени активности и распространённости опухолевого процесса, а также для построения прогностических моделей характера течения заболевания.

## ВЫВОДЫ

Для начальных стадий РМЖ характерно преимущественное повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α, MCP-1), колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF). Подъём факторов роста (VEGF и TGF-β1), хемокина MCP-1 на фоне низкого IFN-γ на распространённых стадиях свидетельствует о прогрессировании опухоли. Выявлены положительные корреляци-

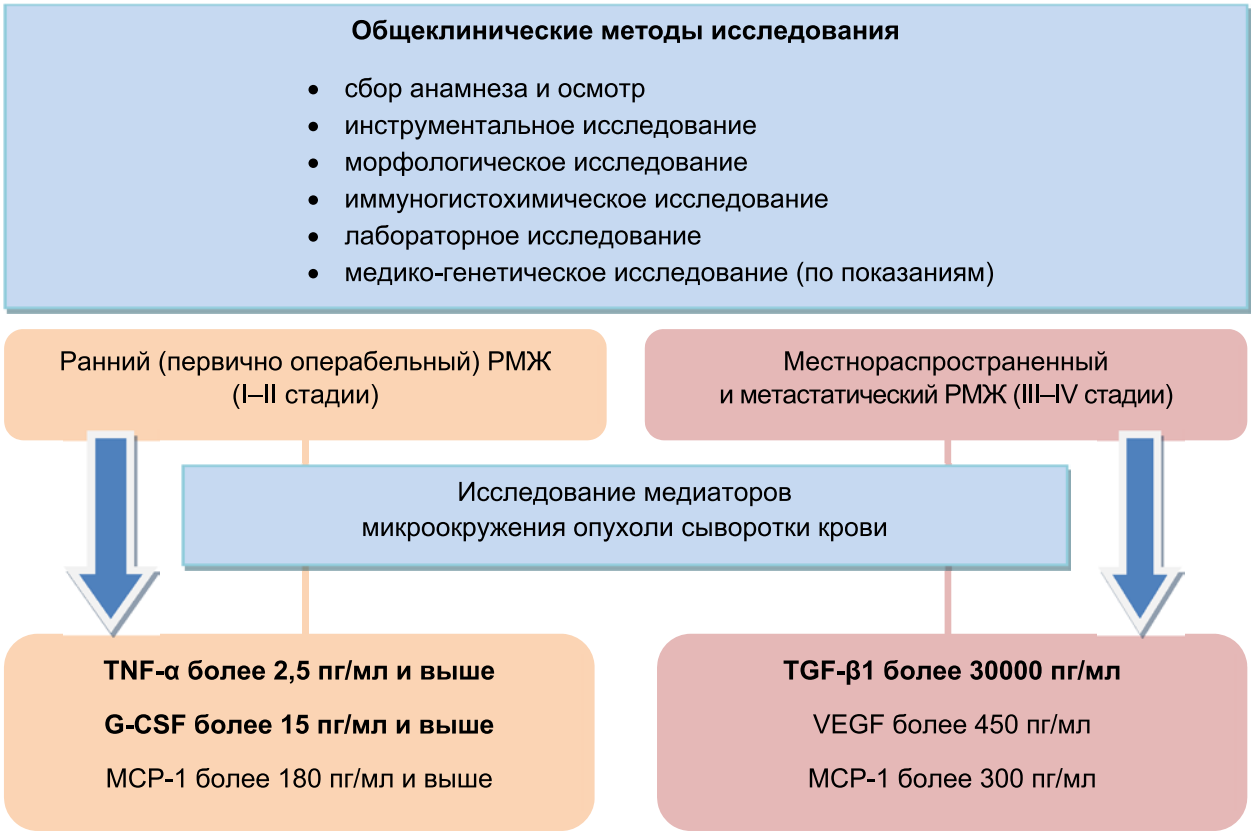



***РИС. 10.***
*Алгоритм исследования пациенток при раке молочной железы*

***FIG. 10.***
*Algorithm for the study of patients with breast cancer*

онные связи со стадией процесса для цитокинов TGF-β1 и MCP-1 в сыворотке крови, для VEGF и TGF-β1 – на уровне микроокружения. Установленные особенности продукции цитокинов в норме и при раке молочной железы представляют дополнительную информацию о прогрессировании заболевания. Медиаторы МкО можно рекомендовать в качестве диагностических показателей степени активности и распространённости опухолевого процесса, а также для построения прогностических моделей течения заболевания.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Korkaya H, Orsulic S. Editorial: The tumor microenvironment: recent advances and novel therapeutic approaches. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 586176. doi: 10.3389/fcell.2020.586176
2. Zumsteg A, Christofori G. Corrupt policemen: Inflammatory cells promote tumor angiogenesis. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(1): 60-70. doi: 10.1097/CCO.0b013e32831bed7e
3. Семиглазов В.Ф. *Иммунология рака молочной железы.* М.: СИМК; 2019.
4. Jain KK. Biomarkers personalized medicine. In: *The Handbook of Biomarkers*. New York: Humana Press; 2017.
5. Brockhoff G, Seitz S, Weber F, Zeman F, Klinkhammer-Schalke M, Ortmann O, et al. The presence of PD-1 positive tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancers is associated with a favorable outcome of disease. *Oncotarget*. 2017; 9(5): 6201-6212. doi: 10.18632/oncotarget.23717
6. Талахадзе Н.Т., Стефано З., Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В., Нечушкин М.И., Петровский А.В. и др. Классификация злокачественных опухолей молочной железы по системе TNM: необходимость перемен. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2012; 23(1): 69-76.
7. Осинский С.П. Микроокружение опухолевых клеток. *Здоров»я України.* 2012; (12): 34-36.
8. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. (ред.). *Маммология: национальное руководство.*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
9. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012; 21(3): 309-322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
10. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические маркеры в практической онкологии. *Лабораторная служба*. 2014; 3(1): 14-22.
11. Гергенретер Ю.С. Морозова О.Л., Захарова Н.Б. Маркеры опухолевого микроокружения при спонтанной и индуцированной инкубации биоптатов рака молочной железы. *Сеченовский вестник*. 2021; 12(1): 71-80. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59


## REFERENCES


1. Korkaya H, Orsulic S. Editorial: The tumor microenvironment: recent advances and novel therapeutic approaches. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 586176. doi: 10.3389/fcell.2020.586176
2. Zumsteg A, Christofori G. Corrupt policemen: inflammatory cells promote tumor angiogenesis. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(1): 60-70. doi: 10.1097/CCO.0b013e32831bed7e
3. Semiglazov VF. *Breast cancer immunology*. Moscow: SIMK; 2019. (In Russ.).
4. Jain KK. Biomarkers personalized medicine. In: *The Handbook of Biomarkers*. New York: Humana Press; 2017.
5. Brockhoff G, Seitz S, Weber F, Zeman F, Klinkhammer-Schalke M, Ortmann O, et al. The presence of PD-1 positive tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancers is associated with a favorable outcome of disease. *Oncotarget*. 2017; 9(5): 6201-6212. doi: 10.18632/oncotarget.23717
6. Talakhadze NT, Stefano Z, Vorotnikov IK, Chkhikvadze NV, Nechushkin MI, Petrovsky AV, et al. Classification of malignant breast tumors according to the TNM system: The need for change. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2012; 23(1): 69-76. (In Russ.).
7. Osinsky SP. Microenvironment of tumor cells. *Zdorov'ya Ukraïni.* 2012; (12): 34-36. (In Russ.).
8. Kaprin AD, Rozhkova NI (eds). *Mammology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
9. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012; 21(3): 309-322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
10. Nemtsova MV, Kushlinsky NE. Molecular biological markers in practical oncology. *Laboratory Service*. 2014; 3(1): 14-22. (In Russ.).
11. Gergenreter YuS, Morozova OL, Zakharova NB. Markers of tumor microenvironment during spontaneous and induced incubation of breast cancer biopsies. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(1): 71-80. (In Russ.). doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59



**Сведения об авторах**

***Гергенретер Юлия Сергеевна*** – врач-онколог, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», e-mail: yuliya-gergenreter@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4483-6163

***Барулина Марина Александровна*** – доктор физико-математических наук, заведующая лабораторией анализа и синтеза динамических систем в прецизионной механике, Институт проблем точной механики и управления РАН, e-mail: marina@barulina.ru, https://orcid.org/0000-0003-3867-648X

***Масляков Владимир Владимирович*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Саратовский медицинский университет «Реавиз», e-mail: maslyakov@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0001-6652-9140

***Захарова Наталия Борисовна*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: lipidgormon@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9410-2240

***Фёдоров Владимир Эдуардович*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и онкологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4586 6591

**Information about the authors**

***Yulia S. Gergenreter*** – oncologist, Moscow Regional Oncologic Dispensary, e-mail: yuliya-gergenreter@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4483-6163

***Marina A. Barulina*** – Dr. Sc. (Phys. and Math.), Head of Laboratory of the Analysis and Synthesis of Dynamic Systems in Precision Mechanics, Institute of Precision Mechanics and Control, Russian Academy of Sciences, e-mail: marina@barulina.ru, https://orcid.org/0000-0003-3867-648X

***Vladimir V. Maslyakov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Surgical Diseases, Samara Medical University Reaviz, e-mail: maslyakov@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0001-6652-9140

***Natalia B. Zakharova*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: lipidgormon@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9410-2240

***Vladimir E. Fedorov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4586-6591

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
# OPHTHALMOLOGY

## ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ВРОЖДЁННОЙ И ЮВЕНИЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

**Жукова С.И.** [1],
**Юрьева Т.Н.** [1, 2, 3]

[1] Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)
[2] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Жукова Светлана Ивановна,**
e-mail: zhukswetlana@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

*Оптическая когерентная томография (ОКТ) в повседневной рутинной практике является методом выбора инструментальной диагностики глаукомы у взрослых. Являясь неинвазивным и безопасным методом визуализации структурных изменений сетчатки и зрительного нерва, метод представляет особую ценность в педиатрической практике. Вместе с тем ОКТ-диагностика у детей сопряжена с определёнными трудностями как при проведении исследования, так и при интерпретации результатов сканирования. В этом обзоре обобщены данные литературы и собственных исследований в диагностике и мониторинге врождённой и ювенильной глаукомы с позиций собственного многолетнего клинического опыта использования оптической когерентной томографии. Рассмотрены физиологические изменения сетчатки и зрительного нерва, акцентировано внимание на необходимости создания педиатрической нормативной базы данных толщины сетчатки, обозначены факторы, определяющие нормальный диапазон полученных данных и позволяющие отличить физиологические процессы от патологических. В качестве примеров представлены клинические случаи, подтверждающие ценность ОКТ при сочетанной патологии.*

***Ключевые слова:*** *оптическая когерентная томография, врождённая глаукома, ювенильная глаукома, зрительный нерв, перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки, ганглиозный комплекс сетчатки*

Статья поступила: 07.09.2021
Статья принята: 16.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Жукова С.И., Юрьева Т.Н. Оптическая когерентная томография в диагностике и мониторинге врожденной и ювенильной глаукомы. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 147-166. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.16

# OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CONGENITAL AND JUVENILE GLAUCOMA

**Zhukova S.I.** [1],
**Iureva T.N.** [1, 2, 3]

[1] Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)
[2] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)
[3] Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
**Svetlana I. Zhukova,**
e-mail: zhukswetlana@yandex.ru

## ABSTRACT

*Optical coherence tomography (OCT) in everyday routine practice is the method of choice for the instrumental diagnosis of glaucoma in adults. As a non-invasive and safe method of visualizing structural changes in the retina and the optic nerve, the method is of particular value in pediatric practice. At the same time, OCT diagnostics in children is associated with certain difficulties, both during the study and when interpreting the scan results.*
*This review summarizes the data from the literature and our own research in the diagnosis and monitoring of congenital and juvenile glaucoma from the standpoint of our own long-term clinical experience in using optical coherence tomography. We consider the physiological changes of the retina and optic nerve, attention is focused on the need to create a pediatric regulatory database of retinal thickness, the factors that determine the normal range of the data obtained and allow distinguishing physiological processes from pathological ones are identified. Clinical cases confirming the value of OCT in combined pathology are presented as examples.*

***Key words:*** *optical coherence tomography, congenital glaucoma, juvenile glaucoma, optic nerve, peripapillary retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell complex*

Received: 07.09.2021
Accepted: 16.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Zhukova S.I., Iureva T.N. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of congenital and juvenile glaucoma. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 147-166. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.16

## ВВЕДЕНИЕ

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный и безопасный метод визуализации структурных изменений сетчатки и зрительного нерва. В повседневной рутинной практике ОКТ является методом выбора инструментальной диагностики глаукомы у взрослых. Качественная оценка морфологии, изменений рефлективности тканей и количественный анализ, интегрированный в программное обеспечение томографов, позволяют выявлять структурные изменения сетчатки и зрительного нерва с высокой повторяемостью и специфичностью.

Основной причиной снижения зрительных функций у больных глаукомой является развитие глаукомной оптической нейропатии. В связи с этим оценка стереометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН), толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и макулярного ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС) являются ведущими в определении структурных изменений при глаукоме как у взрослых, так и у детей. Будучи неинвазивным и бесконтактным методом визуализации, ОКТ представляет особую ценность в педиатрической практике. Однако ограничения при обследовании детей могут быть обусловлены размером приборов (несоответствием высоты и положения подголовника), временем сканирования, высокой чувствительностью приборов к небольшим движениям, создающим артефакты изображения. При оценке ОКТ-изображений необходимо понимать факторы, определяющие нормальный диапазон. Во всех томографах используется принцип сравнения с нормативными базами, основанный на закономерностях нормального распределения. Результаты сканирования отображаются в виде таблиц и графиков с цветовой кодировкой, указывающих, находятся ли полученные результаты в пределах нормы (зелёный цвет), на границе (жёлтый цвет) или за пределами нормативных значений (красный цвет). У детей количественная интерпретация полученных результатов может быть затруднена из-за того, что ни у одного производителя нет интегрированной базы референтных значений для детей и подростков до 18 лет. Ряд приборов автоматически выполняют сравнение с нормативными значениями группы 18–30 лет. Вопрос о правомерности такого сравнения остаётся открытым. Некоторые авторы предлагают использовать метод последовательного наблюдения, когда первое обследование является эталонным, а все последующие сравниваются с ним. При этом не всегда акцентируется внимание на изменениях структур, обусловленных ростом глазного яблока. Предпринимаются попытки создания нормативной базы данных здоровых детей.

В помощь практикующим врачам мы попытались обобщить и систематизировать имеющиеся в доступной литературе данные об использовании ОКТ в диагностике глаукомы у детей. Поиск публикаций был произведён в электронных базах библиотек PubMed, MEDLINE, EMBASE, опубликованных на английском языке, с января 2001 по июнь 2021 г. Поиск был проведён обоими авторами независимо друг от друга в соответствии с принципами систематических обзоров и метаанализа литературы (PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [1]. Поисковый запрос включал следующие слова: «оптическая когерентная томография», «врождённая глаукома», «ювенильная глаукома», «нормативная база данных», «дети» «сетчатка», «зрительный нерв», «слой нервных волокон сетчатки», ганглиозный комплекс сетчатки». Мы не использовали тип ОКТ-оборудования в качестве индикатора для отбора статей, и у нас нет конфликта интересов.

## ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ

Обследование детей в возрасте 7 лет и старше принципиально не отличается от обследования взрослых. Трудности могут возникнуть при обследовании детей младшего возраста из-за необходимости фиксации подбородка, устойчивой фиксации взора и сотрудничества с оператором во время исследования.

**ТАБЛИЦА 1**
**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕСЕНИЮ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОТОКОЛ ОКТ С УЧЁТОМ ВОЗРАСТА**

**TABLE 1**
**RECOMMENDATIONS FOR MAKING CHANGES TO THE OCT PROTOCOL TAKING INTO ACCOUNT THE AGE**

| Возраст | Пациент | ОКТ-протокол |
|---|---|---|
| < 3 лет | • Под общей анестезией или седацией | • Портативные модели<br>• Настройки для фокусировки изображений в коротких глазах |
| 3–5 лет | • На коленях у родителей<br>• Важно держать руки<br>• Использование внешней фиксации | • Меньшее время сканирования<br>• Меньшая плотность сканирования<br>• Меньшая длина сканов |
| 5–7 лет | • Исследование стоя<br>• Внутренняя фиксация | • Меньшая длина сканов<br>• Меньшая плотность сканирования<br>• Перерывы во время исследования |
| > 7 лет | • Исследование сидя | • Параметры сканирования для взрослых<br>• Стандартный протокол |

Для уменьшения артефактов движения при обследовании детей возможна корректировка параметров сканирования, позволяющих сократить время исследования (табл. 1) [2]. Появление приборов с более высокой скоростью сканирования (1100 сканов/с и выше), использование технологии слежения и компенсации микродвижений глаза пациента (eye-tracking) расширили показания к исследованию у детей младшего возраста. Внедрение в рутинную практику портативных моделей со свободно поворачивающейся камерой, которые были разработаны и оптимизированы для использования в педиатрической практике позволили преодолеть эти ограничения у младенцев и детей младшего возраста [3]. Достижением технологии стала интеграция ОКТ-устройств в хирургические микроскопы, позволившая проводить интраоперационное обследование [4].

## ОЦЕНКА ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Большинство современных томографов предлагают пользователю автоматизированный алгоритм анализа ДЗН, основанный на трёхмерной реконструкции диска, измерении его стереометрических параметров и сравнении полученных результатов с данными нормативной базы. Основными вычисляемыми параметрами ДЗН являются площадь диска, площадь нейроретинального пояска (НРП), объём экскавации, усреднённое отношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН (Э/Д), соотношение Э/Д в вертикальном и горизонтальном направлениях. Дополнительным преимуществом алгоритма является оценка угла наклона зрительного нерва по отношению к глазному яблоку при трёхмерной реконструкции и проведение измерений в соответствующей плоскости. Это обеспечивает получение корректных данных при так называемом «косом» ходе канала зрительного нерва.

Размер ДЗН на ОКТ определяется как диаметр отверстия мембраны Бруха (BMO, Bruch's Membrane Openinig) [5]. Среднестатистические размеры ДЗН у взрослых находятся в пределах от 1,9 до 2,8 мм$^2$. Диски площадью менее 1,5 мм$^2$ классифицируют как маленькие, от 1,51 до 2,5 мм$^2$ – как средние, более 2,51 мм$^2$ – как большие. Выделяют экстремально большие (≥ 4,09 мм$^2$ – макродиски) и экстремально маленькие (≤ 1,29 мм$^2$ – микродиски) [6].

У младенцев и детей раннего возраста размер ДЗН отличается от такового у взрослых [6, 7]. При рождении он составляет 75 % от размера диска взрослого. Причём этих размеров он достигает к 31-й неделе внутриутробного развития. Выяснено, что вес ребёнка при рождении не имеет статистически значимых различий для параметров ДЗН в гестационном возрасте от 31 до 40 недель [7]. К году размер ДЗН составляет 95 % от размера ДЗН взрослого человека. В течение первых трёх лет увеличение поперечного сечения диска происходит за счёт миелинизации, формирование его заканчивается к 3-м годам [8–11].

Недоношенные дети, родившиеся в гестационном возрасте до 30 недель, имеют большую глубину экскавации по сравнению с их нормальными сверстниками [7, 10, 12]. Чем меньше вес ребёнка, тем ниже гестационный возраст, тем больше экскавация и тем меньше площадь НРП у них будет после 3 лет. Это предполагает необходимость длительного мониторинга таких детей.

Размер ДЗН коррелирует с размером экскавации. Чем крупнее диск, тем больше экскавация и шире НРП. Поэтому большие диски у здоровых людей, как правило, имеют большие экскавации. Соответственно, большая экскавация в большом ДЗН может быть физиологической, в то время как маленькая экскавация на маленьком ДЗН может свидетельствовать о глаукомном повреждении зрительного нерва [13].

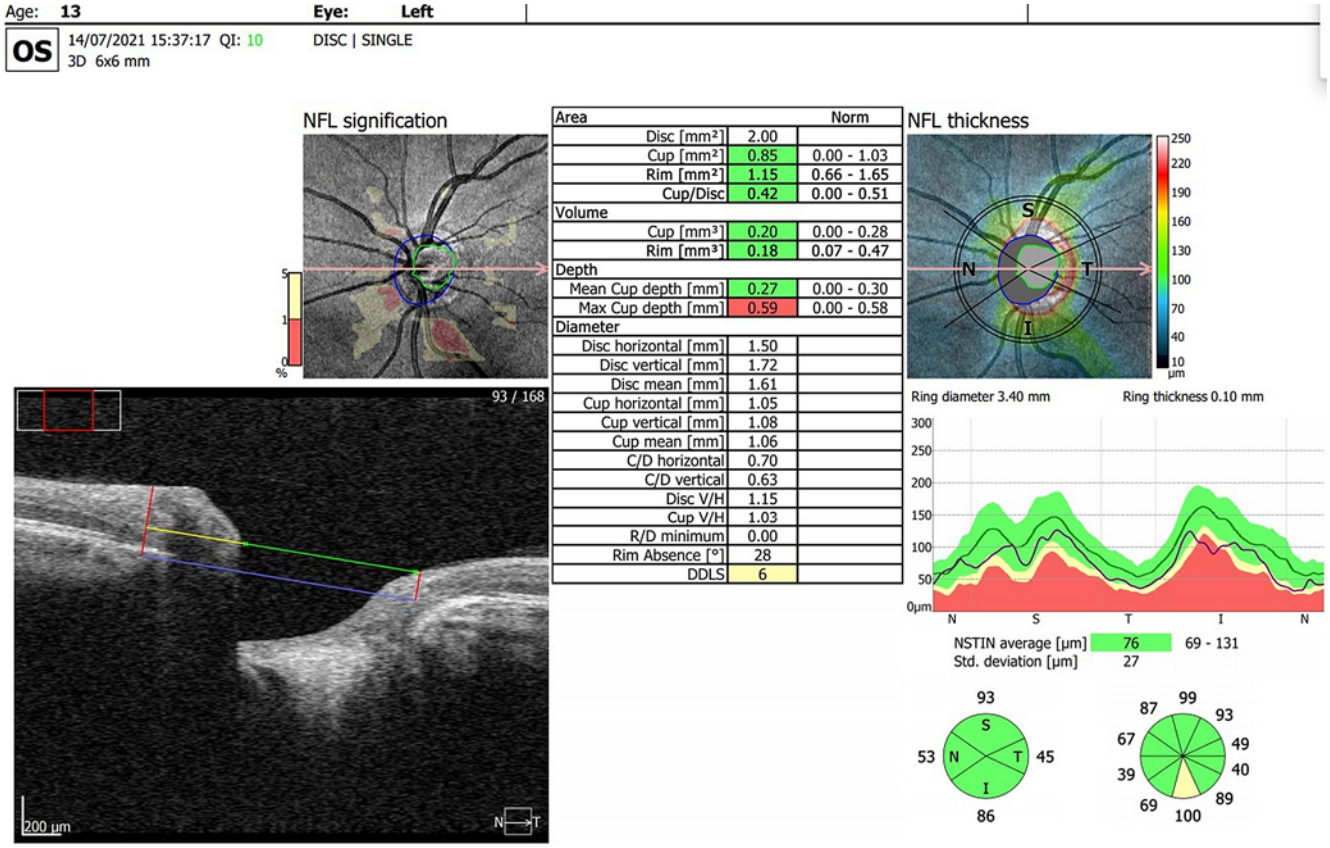
Увеличенная физиологическая экскавация при большом размере диска чаще имеет округлую форму. При интерпретации результатов сканирования следует учитывать нормальную вариабельность межокулярной симметрии (≤ 0,02 мм для диаметра ДЗН и ≤ 0,04 мм для экскавации и НРП) [14, 15]. Отношение площади экскавации к площади ДЗН является наиболее симметричным параметром ДЗН. Поэтому асимметрия экскавации, превышающая 0,25 между глазами, является показанием для дообследования пациента и дальнейшего его наблюдения [15].

С развитием технологии метода за последние годы изменилась парадигма оценки ДЗН. В настоящее время приоритетной является оценка не параметров экскавации, а ширины НРП [16–18]. Наибольшую диагностическую ценность имеет показатель его минимальной ширины [19].

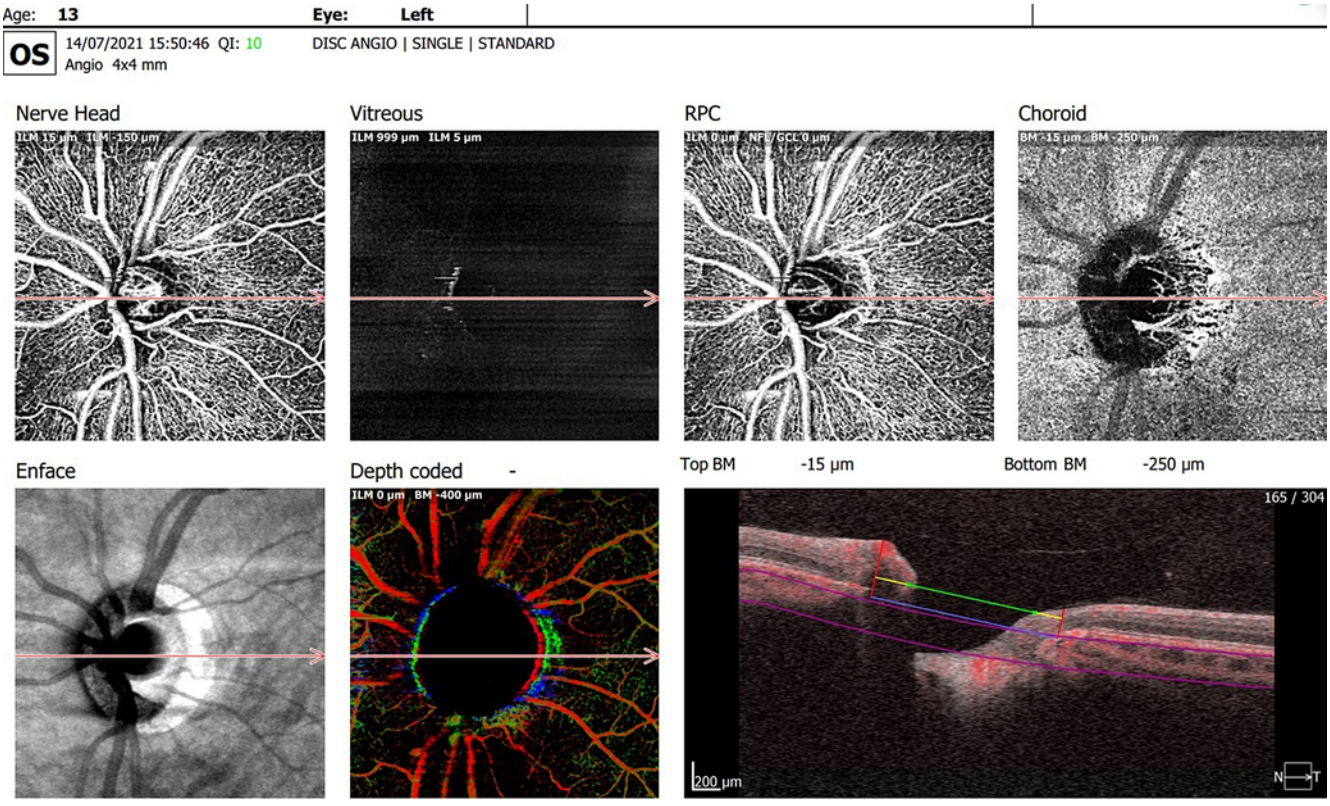
У здоровых людей, как правило, наибольшая ширина НРП – в нижнем квадранте (Inferior), далее следуют верхний (Superior), носовой (Nasal) и темпоральный (Temporal) – правило ISNT. Толщину НРП в каждом квадранте определяет толщина нервных волокон перипапиллярной сетчатки [20]. Конфигурация НРП обусловливает форму экскавации, которая у здоровых людей либо круглая, либо горизонтально-овальная.

При развитии глаукомы происходит уменьшение ширины НРП, которое может быть диффузным или локальным. Очаговые дефекты могут быть недостаточно велики, чтобы вызвать пограничные и/или выходящие за пределы нормальных границ сектора на классификационных картах.

У пациентов с миопией, наклонными дисками и перипапиллярной атрофией автоматическая оценка границ ДЗН и экскавации может быть некорректной (рис. 1а). При интерпретации протоколов следует помнить о согласованности изменений НРП и перепапиллярного СНВС [21]. При отсутствии согласованных изменений этих показателей следует подумать о неверной оценке в автоматическом режиме. В таких случаях следует прибегать к трёхмерной реконструкции ДЗН, анализу анфас-изображений и/или исследованию в режиме ангиографии (рис. 1б). На рисунке 1 обращает на себя внимание несогласованность показателей структурного анализа – прорыв экскавации к краю и нормальная толщина перипапиллярного СНВС соответственно. На протоколе ангио-ОКТ отчётливо видны: конфигурация ДЗН, центральная




*а*




*б*

***РИС. 1.***

*Протоколы структурного анализа (**а**) и ангио-ОКТ (**б**) ДЗН и СНВС левого глаза 13-летнего ребёнка с миопией (передне-задняя ось – 24,6 мм) (Revo NX, Optopol)*

***FIG. 1.***

*Protocols of structural analysis (**а**) and angio-OCT (**б**) optic nerve head (ONH) and retinal nerve fiber layer (RNFL) of the left eye of a 13-year-old child with myopia (APO 24,6 mm) (Revo NX, Optopol)*

экскавация и сохранный НРП, отсутствие каких-либо нарушений кровотока ДЗН (Nerve Head) и перипапиллярной сетчатки как на уровне радиального перипапиллярного сплетения (RPS), так и на уровне хориоидеи (Choroid), позволяющие исключить патологические изменения ДЗН.

Однако существуют клинические ситуации (высокая миопия, большой угол наклона ДЗН, его смещение и др.), когда автоматическая оценка параметров ДЗН из-за неточного определения склерального кольца и краёв диска невозможна (рис. 2).

При врождённой глаукоме вследствие растяжения глаза чаще встречаются большие ДЗН. При прогрессировании врождённой глаукомы с высоким уровнем внутриглазного давления (ВГД) уже при развитой стадии формируется довольно объёмная экскавация (значительно увеличиваются объём, максимальная глубина и площадь экскавации, уменьшаются объём и площадь НРП) (рис. 3). Расширение экскавации при глаукоме обычно происходит во всех направлениях, однако чаще всего – в вертикальном за счёт истончения НРП в верхнем и нижнем квадрантах ДЗН, что связано с особенностями строения решетчатой пластинки [22]. При нормализации ВГД у детей с врождённой глаукомой может наблюдаться регресс изменений ДЗН (уменьшение размеров экскавации и увеличение размеров НРП), что объясняется возрастными биомеханическими особенностями детского глаза [13].

В норме глубина экскавации зависит от площади экскавации и размеров диска, а при врождённой глаукоме – от уровня ВГД. Самые глубокие экскавации наблюдаются в глазах с высоким уровнем ВГД. На глаукоматозный характер экскавации указывает обнажение решетчатой пластинки в верхнем и нижнем сегментах. При обследовании пациента с повышенным уровнем ВГД следует придерживаться принципа: чем больше экскавация, тем больше вероятность, что она глаукоматозная [13, 22].

Глубокую экскавации у детей с врождённой глаукомой следует отличать от колобомы ДЗН (перипапиллярной стафиломы). Считается, что колобома ДЗН возникает в результате неполного закрытия фетальной щели [23]. При том и другом заболеваниях на структурных ОКТ выявляются большие диски с широкой экскавацией. В отличие от конусовидной экскавации при глаукоме, экскавация при колобоме – цилиндрическая. На дне колобомы возможна визуализация границ зрительного нерва и расширенного пространства цереброспинальной жидкости (рис. 4). Перипапиллярные слои сетчатки, окружающие колобому, не изменены, нет деформации мембраны Бруха, не изменён перипапиллярный кровоток. Отсутствие изменений перипапиллярной сетчатки позволяет предположить, что развитие её было завершено до начала формирования стафиломы. Результаты ОКТ-исследований подтверждают гипотезу о том, что перипапиллярная стафилома вызвана грыжей внутриглазных тканей через дефект задней склеры [24]. Показатели ширины НРП при глаукоме всегда коррелируют с показателями толщины СНВС. На глазах с колобомой такая согласованность показателей по данным ОКТ отсутствует. Как и в случае с наклонными ДЗН, при миопии при интерпретации полученных данных следует прибегать к тщательной детализации выявленных изменений. Наиболее информативными могут быть трёхмерная реконструкция ДЗН, анализ радиальных сканов и исследование в режиме ангиографии.

Дети с перипапиллярной колобомой ДЗН должны быть под постоянным наблюдением офтальмолога, т. к. осложнением перипапиллярной стафиломы может быть отслойка сетчатки (рис. 5). Считается, что причиной отслойки является дисбаланс внутриглазного и внутричерепного давления [25], в результате чего жидкость из цереброспинального канала попадает под сетчатку, отслаивая её. Имеются данные о наличии вокруг ДЗН тон-

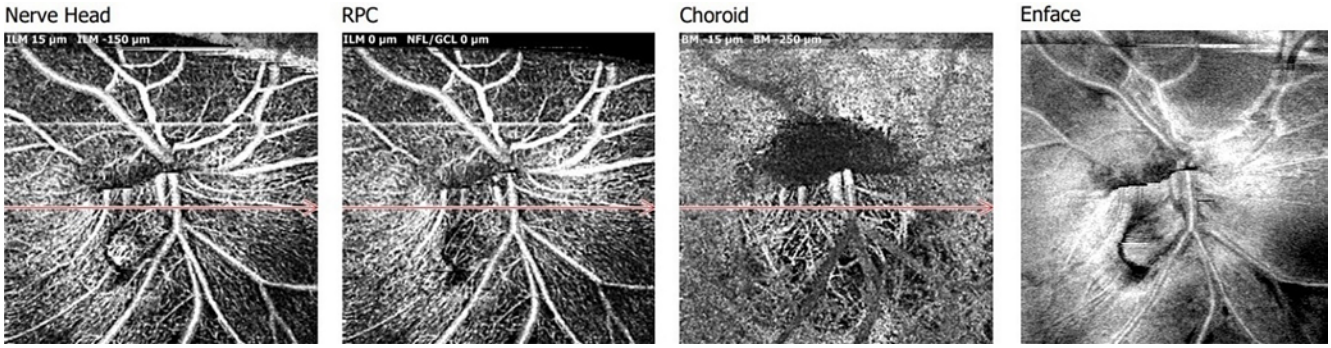
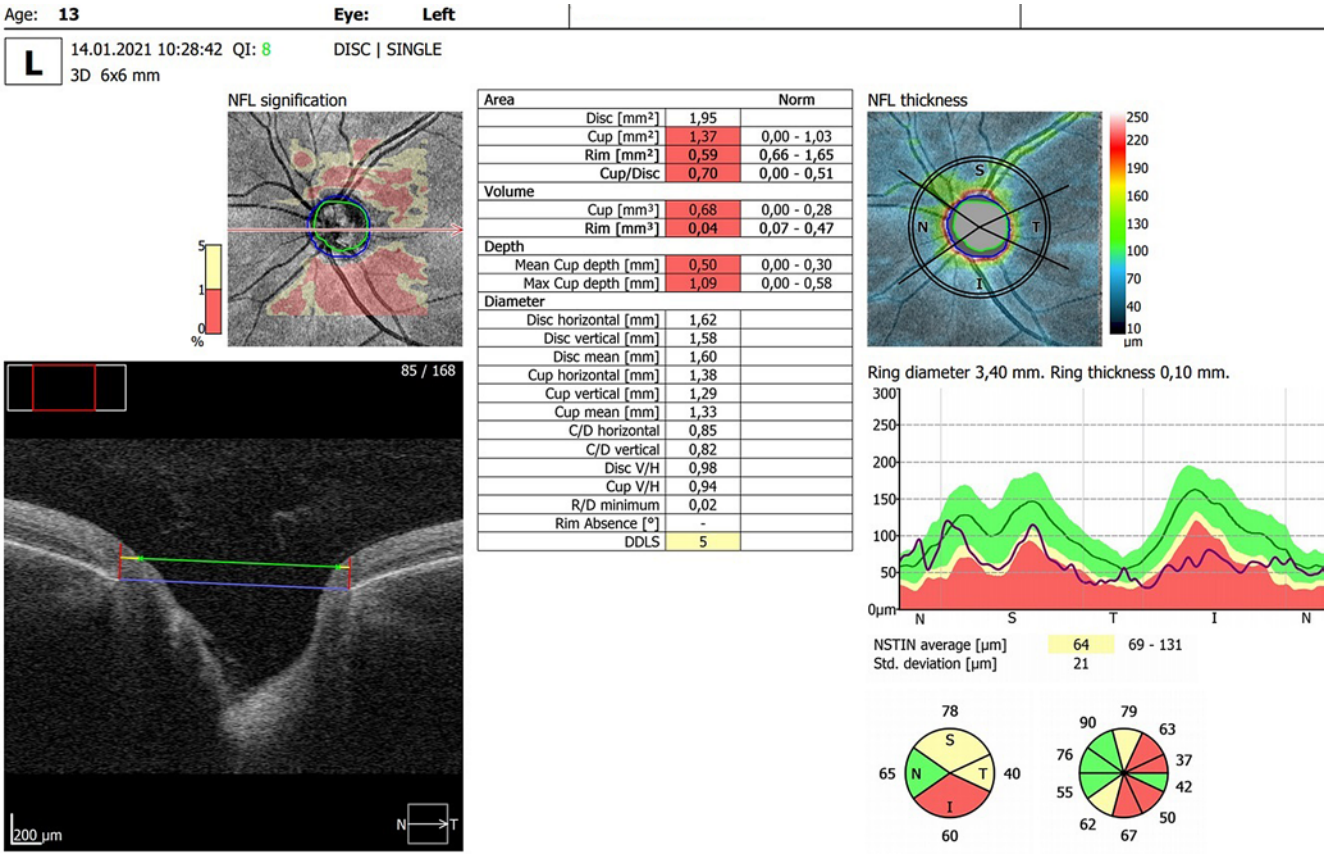



***РИС. 2.***

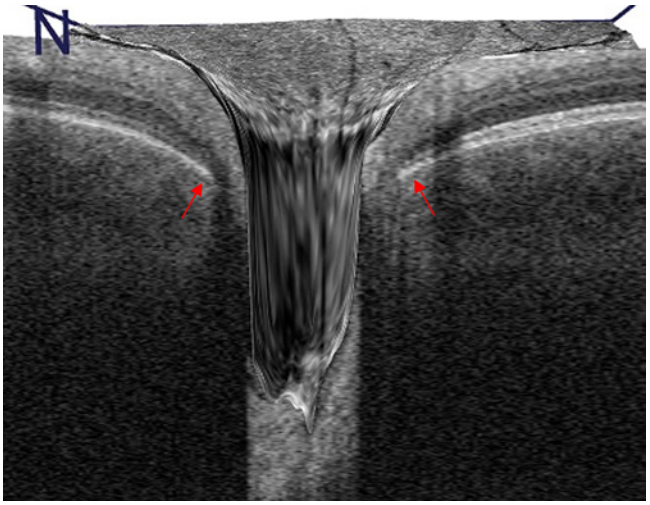
*ОКТ-ангиография ДЗН и перипапиллярной сетчатки 3 × 3 мм на уровне поверхности ДЗН (Nerve Head), радиального перипапиллярного сплетения (RPC), хориоидеи (Choroid) и анфас-изображение (enface). Выраженный наклон ДЗН вниз и кзади. Верхний край диска проминирует в полость стекловидного тела, нижний смещён кзади в пространство канала зрительного нерва. Обширная зона перипапиллярной атрофии, ямка перипапиллярной сетчатки. Стереометрическая оценка такого диска затруднена*

***FIG. 2.***

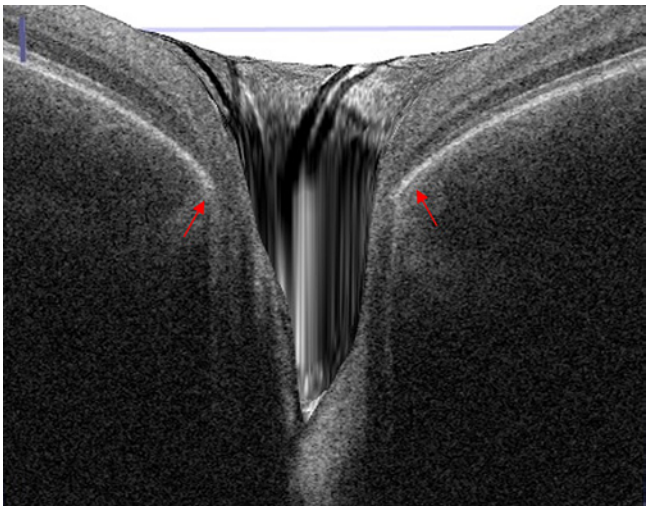
*OCT-angiography of the optic nerve and peripapillary retina 3 × 3 mm at the level of the surface of the nerve head, radial peripapillary plexus (RPP), choroid and enface image. Pronounced slope of the ONH down and posteriorly. The upper edge of the disc penetrates into the vitreous cavity; the lower one is shifted posteriorly into the space of the optic nerve channel. Extensive zone of peripapillary atrophy, fossa of the peripapillary retina. The stereometric evaluation of such a disk is difficult*




***а***



***б***



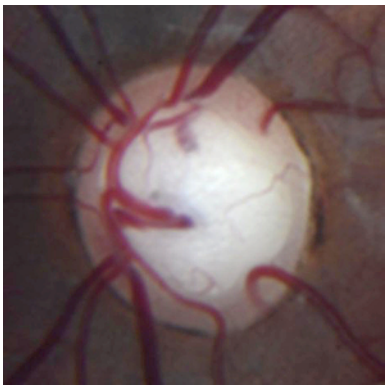
***в***

***РИС. 3.***

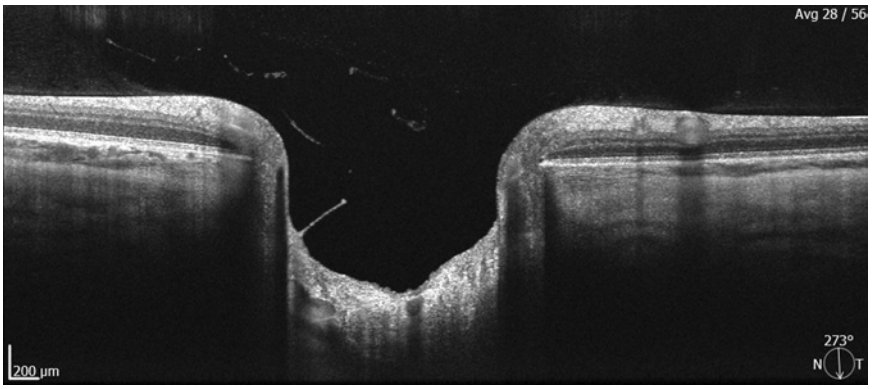
*Протокол анализа ДЗН и СНВС (**а**), трёхмерная реконструкция (**б, в**) левого глаза 13-летнего ребёнка с врождённой глаукомой (Revo NX, Optopol). Выраженное увеличение объёма экскавации (Cup Volume), максимальной глубины (Max Cup Depth) и уменьшение объёма НРП (Rim Volume) и его площади (Rim Area), истончение СНВС. Форма экскавации конусовидная. Обращает на себя внимание различный профиль экскавации в горизонтальном (**а**) и вертикальном (**б**) направлениях, а также отличается профиль мембраны Бруха и перипапиллярной сетчатки. Более выраженные деформирующие изменения сетчатки и мембраны Бруха визуализируются верхнем и нижнем сегментах (**в**) (стрелки)*

***FIG. 3.***

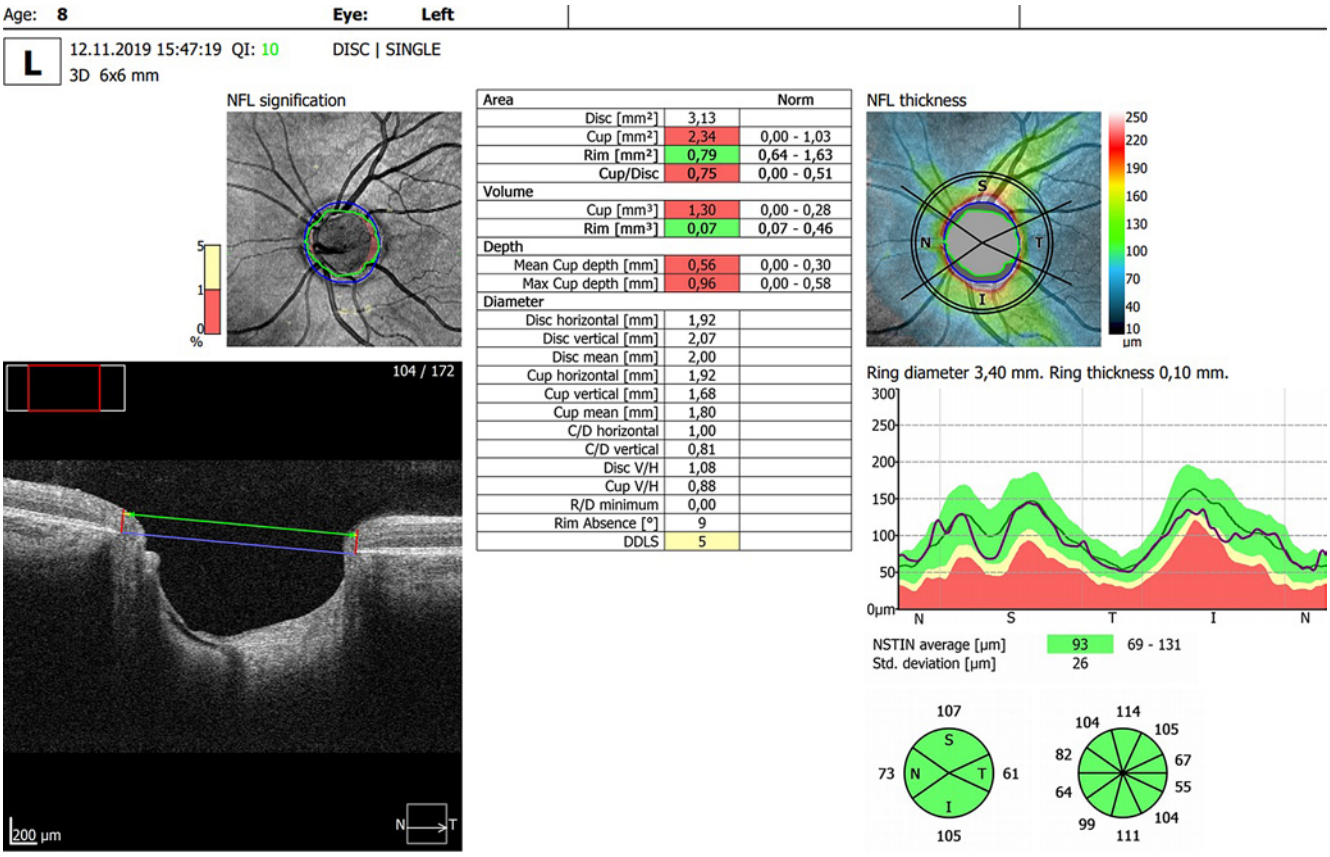
*Protocol for the analysis of ONH and RNFL (**а**), three-dimensional reconstruction (**б, в**) of the left eye of a 13-year-old child with congenital glaucoma (Revo NX, Optopol). A pronounced increase in the volume of excavation (Cup Volume), the maximum depth (Max Cup Depth) and a decrease in the volume (Rim Volume) and its area (Rim Area), thinning of the RNFL. The excavation is cone-shaped. Attention is drawn not only to the different profile of the excavation in both the horizontal (**а**) and vertical (**б**) directions, the profile of the Bruch's membrane and the peripapillary retina differs. More pronounced deforming changes in the retina and Bruch's membrane are visualized in the upper and lower segments (**в**) (arrows)*



*а*




*б*



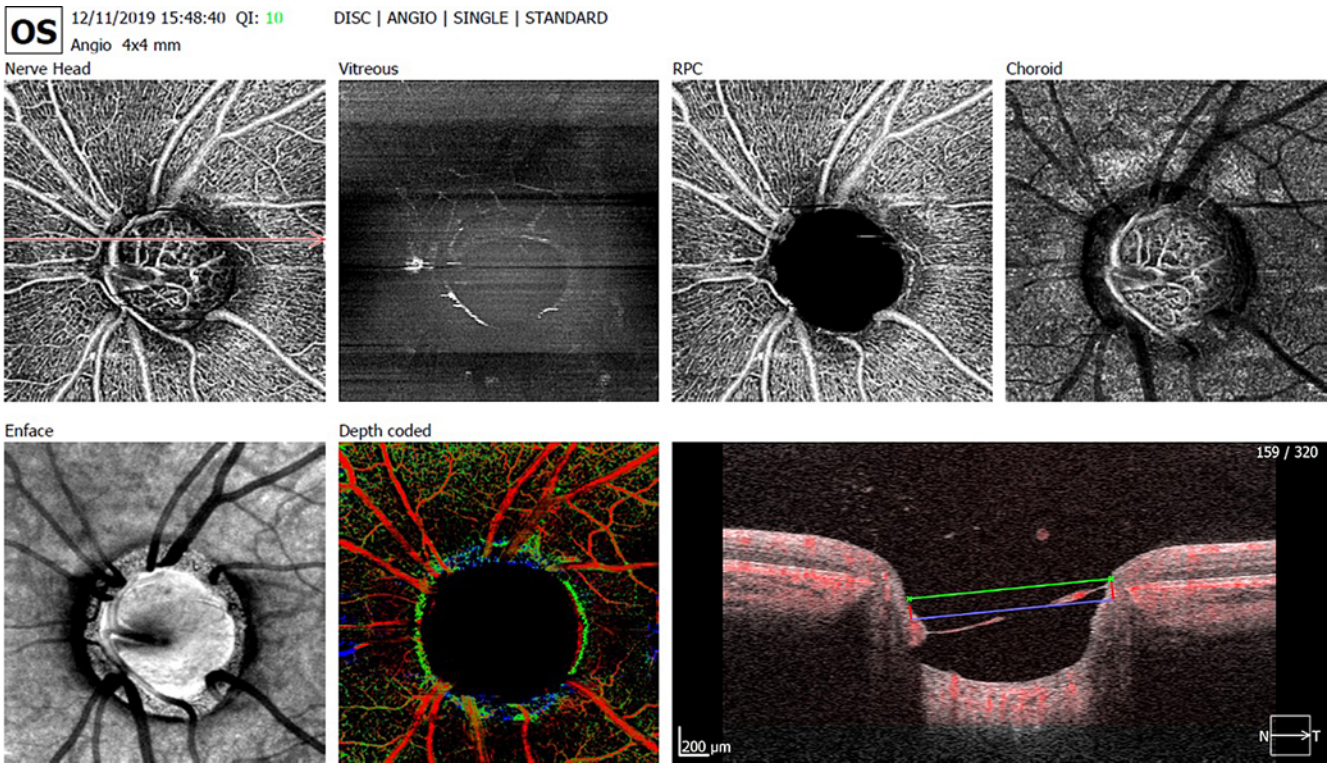

*в*

***РИС. 4.***

*Колобома ДЗН у 8-летнего ребёнка.* ***а*** *– офтальмоскопия: ДЗН офтальмоскопируется в виде кратерообразного углубления серого цвета с чёткими границами и гиперпигментацией по краю; ретинальная ткань выстилает края и частично дно колобомы, создаёт ощущение сохранённого нейроретинального пояска.* ***б*** *– радиальный скан: широкая экскавация цилиндрической формы; перипапиллярная сетчатка не изменена; деформация решетчатой мембраны отсутствует; признаки дисгенеза; широкий канал; зрительный нерв меньшего диаметра на дне колобомы; визуализируется край зрительного нерва; расширенный канал цереброспинальной жидкости.* ***в*** *– протокол структурного анализа ДЗН и СНВС: при автоматической оценке выявлены большой ДЗН и широкая экскавация с прорывом к краю, при этом толщина СНВС – в пределах референтных значений и не согласуется с параметрами ДЗН*

***FIG. 4.***

*ONH coloboma in an 8-year-old child.* ***а*** *– ophthalmoscopy: NH is ophthalmoscoped in the form of a crater-shaped depression of gray color with clear borders and hyperpigmentation along the edge; retinal tissue lines the edges and partially the bottom of the coloboma, creates a feeling of a preserved neuroretinal rim.* ***б*** *– radial scan: a wide excavation of a cylindrical shape; the peripapillary retina is not changed; there is no deformation of the lamina cribrosa membrane; signs of dysgenesis; a wide channel; ONH of a smaller diameter at the bottom of the coloboma; the edge of the ONH is visualized; an expanded channel of cerebrospinal fluid.* ***в*** *– protocol of structural analysis of ONH and RNFL: structural analysis of the RNFL of ONH with automatic assessment; a large ONH and a wide excavation with a breakthrough to the edge were revealed, at the same time, the thickness of the RNFL is within the reference values and does not agree with the parameters of the ONH*




**г**

***РИС. 4. (продолжение)***

*Колобома ДЗН у 8-летнего ребёнка.* ***г*** *– протокол сканирования ДЗН и перипапиллярной сетчатки в режиме ангиографии (Revo NX, Optopol): перипапиллярный кровоток не нарушен – неизменённая капиллярная сеть и крупные ретинальные сосуды огибают край колобомы, переходя на её стенки*

***FIG. 4. (continued)***

*ONH coloboma in an 8-year-old child.* ***г*** *– protocol of scanning of ONH and peripapillary retina in angiography mode (Revo NX, Optopol): peripapillary blood flow is not disturbed – the unchanged capillary network and large retinal vessels bend around the edge of the coloboma, passing to its walls*

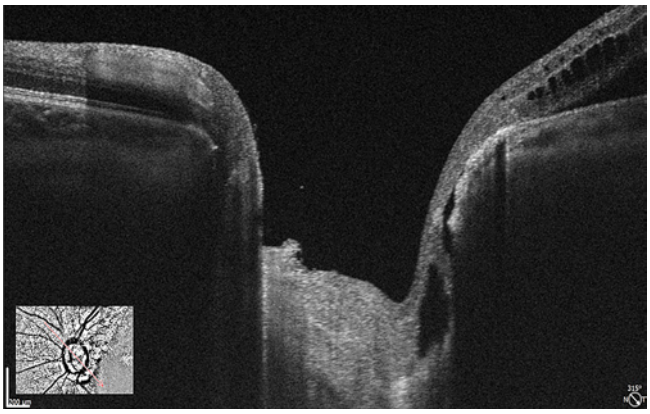


***РИС. 5.***

*Отслойка сетчатки у пациента с перипапиллярной стафиломой. Радиальный скан ДЗН 6 мм (Revo NX, Optopol). Широкая экскавация цилиндрической формы. В нижнетеморальном сегменте пространство цереброспинальной жидкости сообщается с субретинальным пространством, отёк нейросенсорной сетчатки*

***FIG. 5.***

*Retinal detachment in a patient with peripapillary staphyloma. A 6 mm radial scan of the ONH (Revo NX, Optopol). Wide cylindrical-shaped excavation. In the lower temporal segment, the space of the cerebrospinal fluid communicates with the subretinal space, edema of the sensorineural retina*

кой твёрдой мозговой оболочки, гиперпластичной жировой ткани и гладкомышечных волокон [26, 27], которые являются результатом дисгенеза мезодермальной дифференцировки окружающих его тканей.

## ОЦЕНКА ТОЛЩИНЫ СЛОЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН СЕТЧАТКИ

Измерение толщины СНВС проводится по результатам сканирования перипапиллярной зоны диаметром 3,4 мм концентричной окружности ДЗН против часовой стрелки в направлении от височного квадранта (T, temporal) к верхнему (S, superior), носовому (N, nasal), нижнему (I, inferior) и обратно к височному (T). В протоколах, кроме среднего показателя толщины слоя нервных волокон и абсолютных значений в 4 квадрантах (верхнем, нижнем, темпоральном, назальном) и 12 сегментах, профиль СНВС представлен в виде графика-развёртки TSNIT или NSTIN. Профиль TSNIT представлен таким образом, что данные о толщине СНВС от носовой половины ДЗН находятся в центре, а от височной – по краям графика. Недостатком профиля TSNIT является сложность сопоставления повреждения СНВС с периметрическими дефектами. При использовании профиля NSTIN показатели толщины СНВС от височной полови-

ны диска представлены в середине графика. Такое представление профиля СНВС в отчёте способствует лучшему пониманию пространственного соответствия структурных и функциональных показателей [28]. Чтобы сравнить структуру и функции, карты толщины СНВС и ГКС накладываются на тестовые точки поля зрения (24-2 местоположения на карте толщины СНВС и 10-2 на картах толщины ГКС). Это позволяет объективно сравнить аномальные области на ОКТ с аномальными местоположениями на картах вероятности/отклонения поля зрения.

В здоровых глазах профиль толщины СНВС «двухгорбый». Толщина слоя в верхнем и нижнем квадрантах больше, чем в носовом и височном. Это обусловлено анатомией сосудистого пучка. Следует иметь в виду, что местоположение сосудистого пучка может менять конфигурацию профиля СНВС [29].

Попытки создания нормативной базы данных здоровых детей предпринимались многочисленными исследователями (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРИПАПИЛЛЯРНОГО СНВС**

**TABLE 2**

**STUDY RESULTS OF PERIPAPILLARY RETINAL NERVE FIBER LAYER**

| Авторы | Оборудование | Возраст, лет | Классификационные критерии групп | Среднее значение толщины СНВС, μm |
|---|---|---|---|---|
| Elia N. et al. [30] | Cirrus OCT | 9,16 ± 1,7 (6–13) | < 7 лет | 96,29 ± 9,86 |
| | | | 7–8 лет | 97,98 ± 13,09 |
| | | | 8–9 лет | 99,13 ± 11,05 |
| | | | 9–10 лет | 97,98 ± 12,35 |
| | | | 10–11 лет | 100,06 ± 9,00 |
| | | | > 11 лет | 98,66 ± 9,05 |
| Barrio-Barrio J. et al. [31] | Cirrus OCT | 9,58 ± 3,12 (4–17) | 4–7 лет | 99,0 (83,8–115,3) |
| | | | 8–12 лет | 97,2 (81,6–113,2) |
| | | | 13–17 лет | 95,7 (82,5–113,5) |
| Rao A. et al. [32] | Cirrus OCT | 10 ± 3,4 (4–17) | < 7 лет | 92 ± 8,6 |
| | | | 7–13 лет | 94 ± 11,4 |
| | | | 14–17 лет | 92 ± 11,7 |
| Altemir I. et al. [33] | Cirrus OCT | 9 ± 1,7 (6,11–13,58) | OD | 98,5 |
| | | | OS | 97,76 |
| Öner V. et al. [34] | Cirrus OCT | 10,9 ± 1,6 | Миопия | 89,0 ± 6,6 |
| | | 10,8 ± 3 | Эметропия | 93,3 ± 7,9 |
| | | 10,3 ± 2,2 | Гиперметропия | 98,6 ± 9,1 |
| Al-Haddad C. et al. [35] | Cirrus | 10,7 ± 3,1 (6–17) | 6–9 лет | 98 (84–111) |
| | | | 9–12 лет | 93(80–106) |
| | | | 12–15 лет | 98 (82–111) |
| | | | 15–17 лет | 92 (80–101) |
| Queirós T. et al. [36] | Cirrus OCT | 9,54 ± 3,35 (4–17) | – | 97,9 ± 9,32 |
| Gürağaç F.B. et al. [37] | Cirrus OCT | 10,2 ± 4,1 (3–17) | 3–6 лет | 99,33 (85,5–118) |
| | | | 7–11 лет | 95,45 (80–114) |
| | | | 12–17 лет | 95,78 (78–112) |
| Goh J.P. et al. [38] | Cirrus OCT | 9,47 ± 3,4 (3–18) | – | 99 ± 11,45 |
| Pawar N. et al. [39] | Cirrus OCT | 11,83 ± 3,3 (5–17) | OD | 93,6 ± 9,5 |
| | | | OS | 94,7 ± 8 |
| Bueno-Gimeno I. et al. [40] | Cirrus HD-OCT | 10,8 ± 3,1 (6–17) | Миопия | 95,2 ± 10,04 |
| | | | Эметропия | 100,39 ± 11,31 |
| | | | Гиперметропия | 103,2 ± 10,91 |
| | | | ПЗО < 22 мм | 104,78 ± 10,59 |
| | | | ПЗО 22–25 мм | 98,75 ± 10,85 |
| | | | ПЗО > 25 мм | 93,17 ± 10,19 |

**ТАБЛИЦА 2** *(продолжение)*

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРИПАПИЛЛЯРНОГО СНВС**

**TABLE 2** *(continued)*

**STUDY RESULTS OF PERIPAPILLARY RETINAL NERVE FIBER LAYER**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Larsson E. Et al. [41] | Cirrus OCT | 10,7 ± 2,8 (6–15) | – | 99,2 ± 8,8 |
| Gama R. Et al. [42] | Cirrus HD-OCT | 6,41 ± 1,66 (4–11) | – | 100,19 ± 10,1 |
| Turk A. Et al. [43] | Spectralis OCT | 10,46 ± 2,94 (6–16) | Мальчики<br>Девочки | 104,75 ± 9,13<br>108,12 ± 9,47 |
| Yanni S.E. et al. [44] | Spectralis OCT | 5–15 | Мальчики<br>Девочки | 107,7 ± 1,6<br>107,4 ± 1,7 |
| Dave P. et al. [45] | Spectralis OCT | 11,42 ± 3,59 (5–18) | – | 100,3 ± 8,3 |
| Lee J.W.Y. et al. [46] | Spectralis OCT | 7,9 ± 3,6 (4–18) | – | 102,5 ± 14,3 |
| Perez-Garcia D. et al. [47] | Spectralis OCT | 8,1 ± 3,03 (3–14) | – | 100,45 ± 1,98 |
| Eslami Y. et al. [48] | Spectralis OCT | 12,44 ± 2,52 (8–17) | – | 101,01 ± 7,74 |
| Rotruck J.C. et al. [49] | Portable HRA + OCT Spectralis | 2,28 ± 1,50 (0–5) | – | 107,6 ± 10,3 |
| Tsai D.C. et al. [50] | RTVue-100 OCT<br>Optovue | 9,2<br>6,5–12,5 | Эметропия<br>Миопия | 111,2 (110–112,4)<br>107 (105,6–108,3) |
| Chen L. Et al. [51] | iVue 100 (Optovue) | 12,82 ± 3,11 (6–17) | OD<br>OS<br>Мальчики<br>Девочки | 108,28 ± 13,97<br>107,01 ± 11,41<br>104,67 ± 11,04<br>109,24 ± 14,13 |
| Zhu B.D. et al. [52] | iVue 100 (Optovue) | 12,34 ± 0,58 (10–16) | – | 103,08 ± 9,01 |
| Bhoiwala D.L. et al. [53] | RTVue Avanti (Optovue) | 5,08 | – | 103,92 ± 10,59 |
| Kang M.T. et al. [54] | iVue 100 (Optovue) | 7,1 ± 0,4 (5–9) | Мальчики<br>Девочки<br>Миопия<br>Эметропия<br>Гиперметропия | 101,98 ± 0,25<br>102,08 ± 0,28<br>99,17 ± 7,69<br>100,81 ± 7,18<br>102,45 ± 8,13 |
| Grundy S.J. et al. [55] | iScan OCT (Optovue) | 6,4 ± 1,5 (3–11) | Бутан<br>OD<br>OS<br>Кения<br>OD<br>OS | <br>108,6 ± 11,5<br>108,8 ± 9,2<br><br>108,1 ± 9,2<br>108,5 ± 10,4 |
| Yabas Kiziloglu O. et al. [56] | iVue 100 (Optovue) | 10,4 ± 3,4 (5–17) | – | 103,9 ± 8,2 |
| Ayala M. et al. [57] | Topcon 3D OCT 2000 | 9,1 (3,8–16,7) | – | 105 ± 10,3 |
| Ali A.N. et al. [58] | Triton Plus OCT | 10,96 ± 2,75 (6–17) | – | 111,26 ± 20,46 |

**Примечание.** OD – правый глаз; OS – левый глаз; ПЗО – передне-задняя ось

Как видно из таблицы, диапазон толщины СНВС у детей аналогичен диапазону младшей возрастной группы взрослых. Считается, что возраст в детской популяции не влияет на толщину СНВС [59]. Поэтому на сегодняшний день сравнение толщины СНВС у детей с референтными значениями младшей взрослой группы можно считать правомерным. Очевидно, что по мере дальнейшего набора педиатрической базы данных критерии оценки параметров СНВС будут совершенствоваться.

Максимальной информативностью в диагностике глаукомы у взрослых обладает показатель средней толщины СНВС как наиболее воспроизводимый. При наблю-

дении за пациентами в динамике, кроме среднего показателя, высока информативность изменения толщины СНВС в нижнетемпоральном и верхнетемпоральном сегментах, поскольку именно верхние и нижние участки зрительного нерва чаще всего поражаются при глаукоме [60].

При врождённой глаукоме наиболее значимым фактором атрофии, как и у взрослых, является показатель, характеризующий среднюю толщину СНВС. У детей отмечается выраженное его снижение. При сравнительном анализе морфометрических параметров в начальной и далекозашедшей стадиях врождённой глаукомы с учётом размера глаз в ряде случаев выявляется менее выраженное увеличение глубины и площади экскавации при далекозашедших стадиях на значительно растянутых глазах, чем на ранних стадиях в глазах с менее растянутыми оболочками. Это можно объяснить характером структурных изменений глаз на поздних стадиях врождённой глаукомы, когда растяжение оболочек приводит к увеличению размеров глаза, но снижает патологическое воздействие на нервные волокна в зоне ДЗН [13].

Диффузное истончение СНВС при врождённой глаукоме следует дифференцировать с гипоплазией зрительного нерва, которая является аномалией его развития, характеризуется уменьшением размера диска, толщины СНВС и сочетается с гипоплазией макулярной области [61].

У детей так же, как и у взрослых, сложности может представлять количественная оценка результатов ОКТ при миопии. Причиной изменения топографии СНВС, прогрессирующего наклона ДЗН, развития/увеличения перипапиллярной атрофии (ППА) является растяжение склеры, связанное с удлинением оси глаза при миопическом сдвиге [62]. При интерпретации результатов сканирования необходимо учитывать изменения архитектоники сетчатки, которые происходят во время миопического сдвига (рис. 6). Оптимальным решением этой проблемы является набор специальных «миопических» баз.

У детей при увеличении передне-задней оси изменения перипапиллярного СНВС выражены в меньшей степени, чем изменения ганглиозного комплекса, посколь-

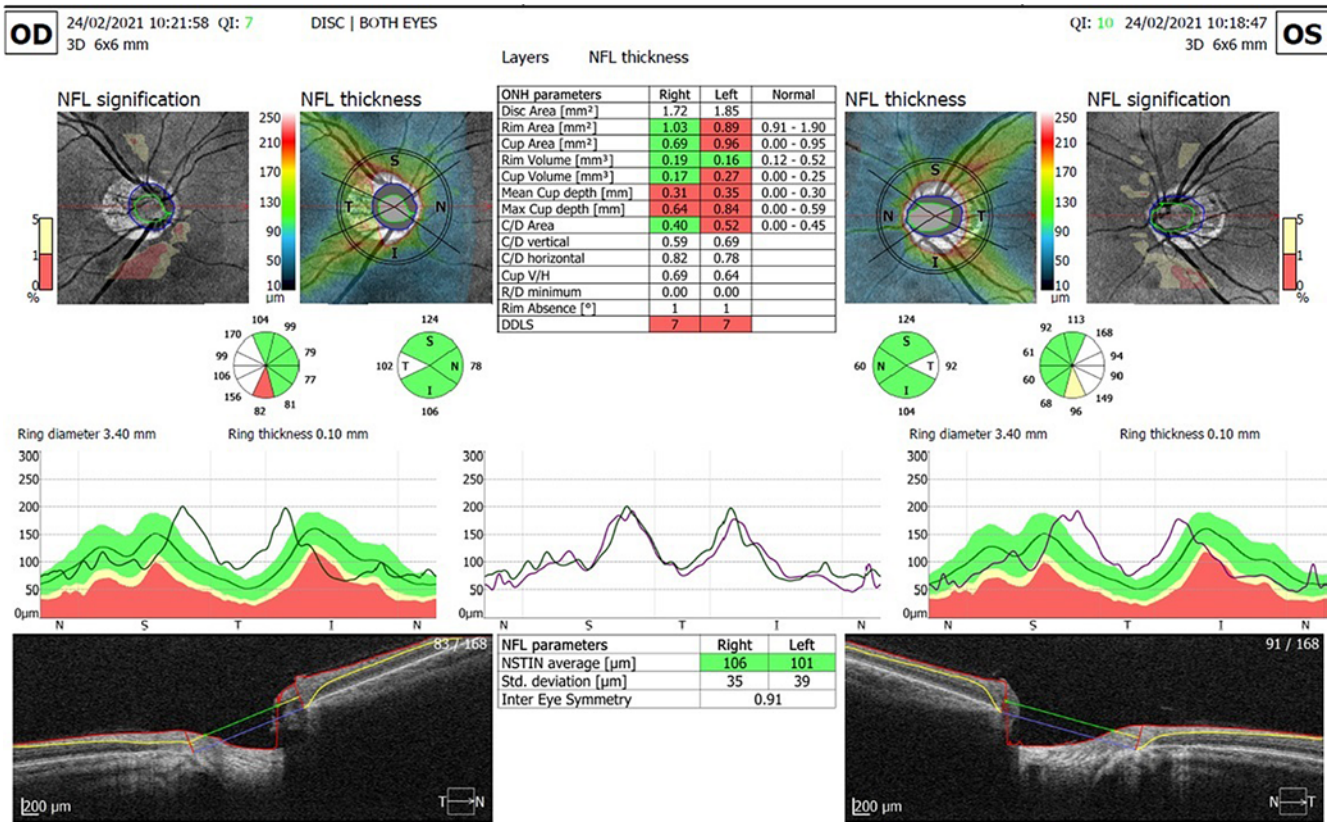



***РИС. 6.***

*Протокол структурного анализа ДЗН и СНВС обоих глаз (Revo NX, Optopol). Мальчик 16 лет, миопия высокой степени обоих глаз (максимально корригированная острота зрения – 1,0/1,0; ПЗО – 25,8/25,4 мм). В результате сдвига сосудистого пучка в темпоральную сторону изменилась топография пучков нервных волокон. При сопоставлении результатов сканирования с нормативными показателями толщина СНВС с темпоральной стороны превышает референтные значения, а в меридиане 6 часов – ниже таковых*

***FIG. 6.***

*The protocol of structural analysis of ONH and RNFL of both eyes (Revo NX, Optopol). A 16-year-old boy, high myopia of both eyes (best corrected visual acuity of 1.0/1.0; APA of 25.8/25.4 mm). As a result of the shift of the vascular bundle to the temporal side, the topography of the bundles of nerve fibers changed. When comparing the scan results with the normative indicators, the thickness of the RNFL from the temporal side exceeds the reference values, and in the meridian 6 hours is lower*

ку при осевом удлинении глазного яблока перипапилярная область менее уязвима, чем задний полюс [40, 54, 63].

Локальные дефекты СНВС у детей чаще сопряжены с аномалиями развития ДЗН (ямки ДЗН, ямки перипапиллярной сетчатки, патологический ход сосудов), нежели с глаукомой.

Погрешности при сканировании ДЗН у маленьких детей могут быть при неправильном центрировании кольца на ДЗН. Если сразу повторно провести правильное сканирование не удаётся, то при наблюдении за ребёнком в динамике повторное сканирование может быть выполнено с тем же сохранённым неоптимальным значением для сравнения, но затем следует выполнить новое, более центрированное сканирование, которое будет референтным для последующих исследований.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГАНГЛИОЗНОГО КОМПЛЕКСА

Самая высокая плотность ганглиозных клеток находится в макулярной области. Макула, занимая менее 2 % области сетчатки, содержит 30 % ганглиозных клеток [64]. Три внутренних слоя сетчатки – слой ганглиозных клеток, слой нервных волокон (аксоны ганглиозных клеток) и внутренний плексиформный слой (дендриты ганглиозных клеток) – составляют ганглиозный комплекс сетчатки. Измерение толщины ГКС производится при сканировании макулярной области в радиусе 3 мм от центра фовеа и автоматическом сегментировании сетчатки.

Потеря синапсов и дендритов, уменьшение толщины и гибель аксонов с последующим сморщиванием и потерей клеточной сомы ганглиозных клеток при глаукоме будут определяющим фактором при оценке абсолютных значений толщины сетчатки в целом и её слоёв.

Измерение толщины сетчатки производится с помощью автоматизированного программного обеспечения сегментации от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). При измерении толщины сетчатки в зависимости от используемого оборудования могут быть различия в расположении сегментационных линий, определяющих её толщину. Первый маркер соответствует витреоретинальному интерфейсу и одинаков для всех устройств, так как разделяет две контрастные структуры – арефлективное стекловидное тело и гиперрефлективный слой нервных волокон. Наружная граница сетчатки может варьировать, т. к. ПЭС визуализируется как неоднородная структура со слоями высокой (фагосомная зона) и низкой (миелосомная зона) рефлективности [65]. В зависимости от алгоритма программного обеспечения вторым маркером может быть наружная (Spectralis) либо внутренняя (Cirrus) граница РПЭ. Таким образом, нормативное значение толщины сетчатки является уникальным для используемой машины [66], что препятствует сравнению данных, полученных на различных томографах.

Сегментация изображения даёт возможность распознавать как отдельные слои, так и группы слоёв, оценивать толщину и объём внутренней и наружной сетчатки. Маркером, разделяющим сетчатку на наружную и внутреннюю, является внутренний плексиформный слой.

Схема топографической оценки макулярной области, впервые предложенная для оценки эффективности лечения диабетической ретинопатии в рамках исследования ETDRS [67], подразделена на секторы с обозначением средней толщины в каждом из них: центральное кольцо диаметром 1 мм вокруг центральной ямки, внутреннее кольцо диаметром 3 мм и наружное кольцо диаметром 6 мм, раздёленные на 4 квадранта (верхний, височный, нижный и носовой).

Оценка толщины сетчатки у детей должна учитывать продолжающееся развитие макулы после рождения, максимальные изменения которой происходят в первые 5 лет жизни [68] и продолжаются до раннего подросткового возраста [69]. Ремоделирование фовеолярного профиля включает в себя: центробежную миграцию внутренних слоёв сетчатки (слоя нервных волокон, слоя ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного слоя, внутреннего ядерного слоя) и наружного плексиформного слоя от центральной ямки, а также центростремительную миграцию колбочковых фоторецепторов в центральную ямку и увеличение толщины наружных слоёв сетчатки, наружного ядерного слоя, удлинение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов [70]. При этом толщина слоя фоторецепторов в центре увеличивается, а ганглиозного и внутреннего ядерного слоёв – уменьшается [71, 72].

В отличие от взрослых, когда наблюдается возрастная потеря толщины ганглиозного комплекса сетчатки, у детей его толщина с возрастом увеличивается [73, 74].

В связи с этим целесообразно толщину макулы и её отдельных слоёв рассматривать отдельно для детей в возрасте младше и старше 5 лет.

Создание нормативной педиатрической базы детей от 0 до 17 лет облегчит распознавание структурных нарушений и дальнейшее наблюдение за ними, но на сегодняшний день видится перспективой отдалённого будущего.

У недоношенных детей могут быть выявлены признаки незрелости фовеолярного профиля (отсутствующая или неглубокая центральная ямка, сохранение внутренних слоёв сетчатки в центре и тонкий слой фоторецепторов) [75] (рис. 7).

Повреждение ГКС является важным звеном патогенеза глаукомы в общем каскаде событий, ведущих к необратимым изменениям зрительного нерва. У взрослых изменение толщины ГКС отражает потерю ганглиозных клеток при глаукоме и имеет решающее значение в начальной стадии заболевания [76]. Обзор литературных данных продемонстрировал статистически значимое уменьшение макулярного объёма в целом и толщины внутренних слоёв сетчатки у детей с глаукомой в сравнении со здоровыми детьми [77, 78]. Собственные наблюдения за детьми с врождённой и ювенильной глаукомой позволяют говорить о том, что изменения в макулярной области появляются гораздо позднее изменений ДЗН и перипапиллярного СНВС [79].

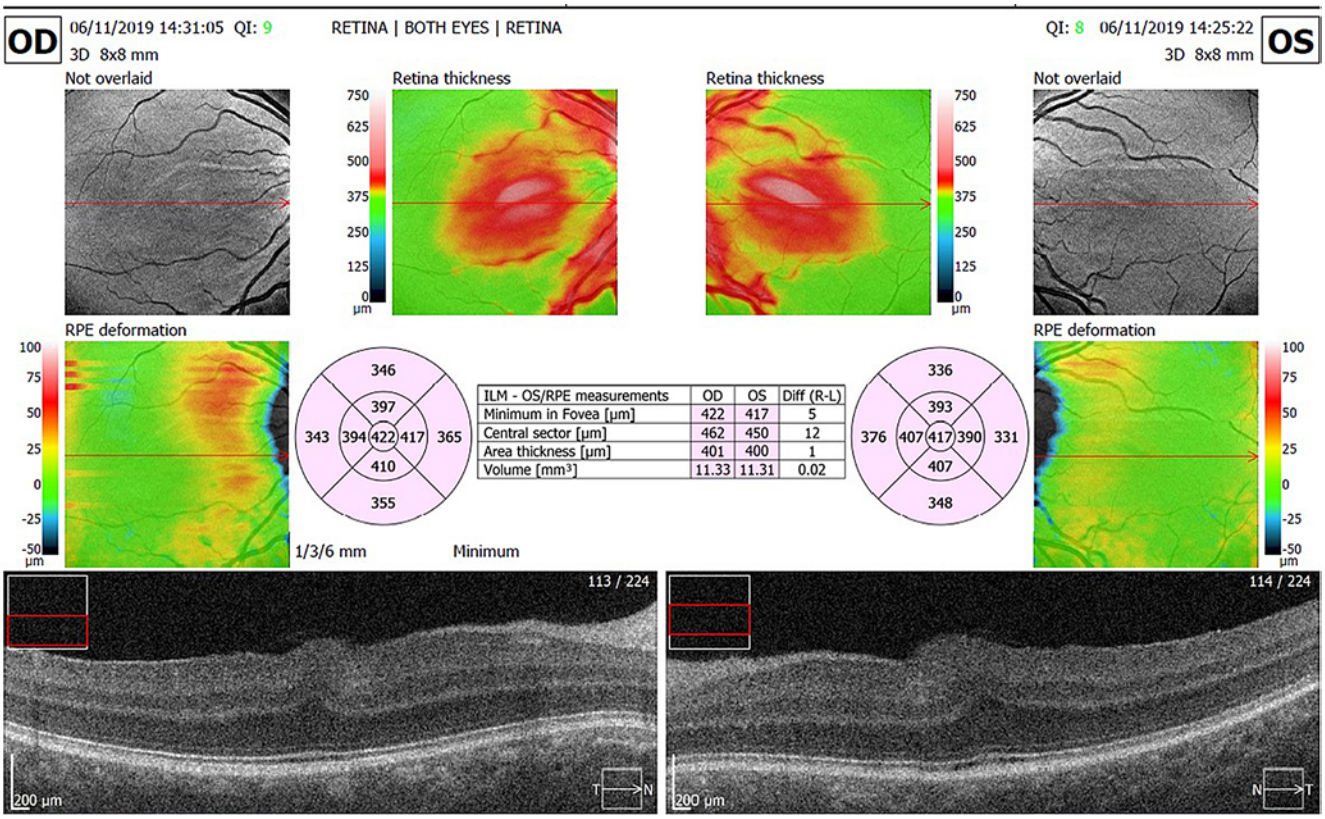
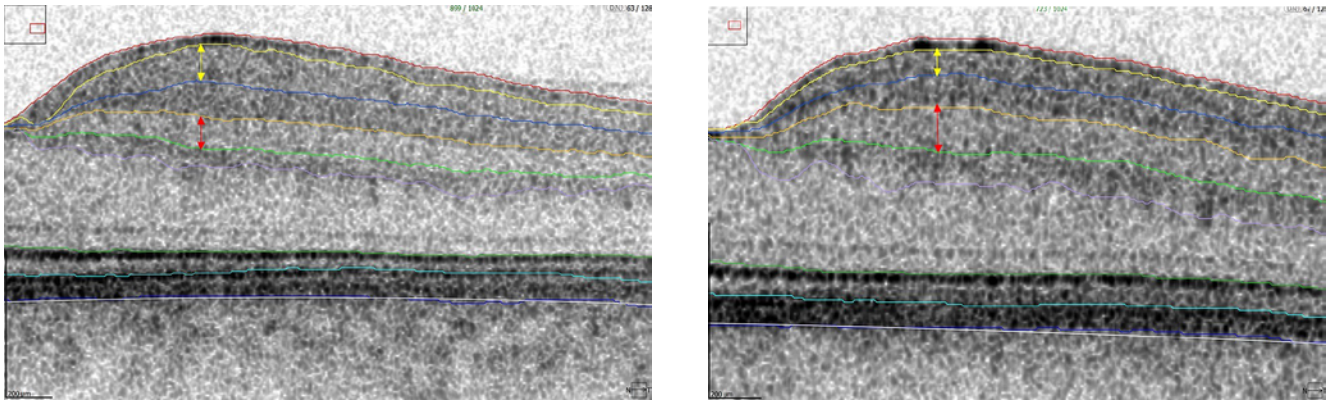



***РИС. 7.***

*Протокол исследования макулярной области обоих глаз 4-летнего ребёнка (Revo NX, Optopol). Гестационный возраст при рождении – 28 недель. Острота зрения – 0,2/0,2. С обеих сторон отсутствует депрессия фовеолярного свода, в центре сохранены внутренние слои сетчатки в виде складки, тонкий слой фоторецепторов субфовеолярно*

***FIG. 7.***

*The examination protocol of the macular area of both eyes of a 4-year-old child (Revo NX, Optopol). The gestational age at birth is 28 weeks. Visual acuity is 0.2/0.2. There is no depression of the foveolar arch on both sides, the inner layers of the retina are preserved in the center in the form of a fold, a thin layer of photoreceptors is subfoveolar*



***а*** ***б***

***РИС. 8.***

*Линейные автоматически сегментированные сканы макулярной области здорового ребёнка (**а**) и ребёнка с врождённой глаукомой (**б**). Возраст детей – 13 лет. Выраженное уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток (жёлтая стрелка) и увеличение толщины внутреннего ядерного слоя у ребёнка с глаукомой*

***FIG. 8.***

*Linear automatically segmented scans of the macular area of a healthy child (**а**) and a child with congenital glaucoma (**б**). The age of children is 13 years. A marked decrease in the thickness of the ganglion cell layer (yellow arrow) and an increase in the thickness of the inner nuclear layer in a child with glaucoma*

Интересным, на наш взгляд, является факт увеличения толщины внутреннего ядерного слоя у детей с глаукомой (рис. 8), развивающегося вторично по отношению к гибели ганглиозных клеток в результате ретроградной транссинаптической дегенерации [80].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения ДЗН и перипапиллярного СНВС у детей с врождённой и ювенильной глаукомой менее вариабельны и более информативны, нежели изменения ГКС.

Толщину макулы и её отдельных слоёв необходимо оценивать отдельно для детей в возрасте младше и старше 5 лет. Интерпретацию карт значимости у маленьких детей следует проводить с осторожностью.

Изменение внутреннего ядерного слоя у детей с глаукомой может быть надёжным диагностическим маркером прогрессирования заболевания.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

2. Maccora KA, Sheth S, Ruddle JB. Optical coherence tomography in paediatric clinical practice. *Clin Exp Optom*. 2019; 102: 300-308. doi: 10.1111/cxo.12909

3. Monroy GL, Won J, Spillman DR, Dsouza R, Boppart SA. Clinical translation of handheld optical coherence tomography: Practical considerations and recent advancements. *J Biomed Opt*. 2017; 22(12): 1-30. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121715

4. Siebelmann S, Bachmann B, Lappas A, Dietlein T, Hermann M, Roters S, et al. Intraoperative optical coherence tomography in corneal and glaucoma surgical procedures. *Ophthalmologe*. 2016; 113(8): 646-650. doi: 10.1007/s00347-016-0320-y

5. Enders Ph, Schaub F, Adler W, Nikoluk R, Hermann MM, Heindl LM, et al. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(4): 530-535. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308957

6. Wikstrand MH, Hård A-L, Niklasson A, Hellström A. Birth weight deviation and early postnatal growth are related to optic nerve morphology at school age in children born preterm. *Pediatr Res*. 2010; 67: 325-329. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181ca9f43

7. Feng X, Nan Y, Pan J, Zou R, Shen L, Chen F. Comparative study on optic disc features of premature infants and full-term newborns. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21(1): 120. doi: 10.1186/s12886-021-01833-6

8. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res*. 1991; 23(2): 67-72. doi: 10.1159/000267091

9. Mansour AM. Racial variation of optic disc parameters in children. *Ophthalmic Surg*. 1992; 23(7): 469-471.

10. Rimmer S, Keating C, Chou T, Farb MD, Christenson PD, Foos RY, et al. Growth of the human optic disk and nerve during gestation, childhood, and early adulthood. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(6): 748-753. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73476-2

11. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Crowston JG, Mitchell P. Distribution of optic disc parameters measured by OCT: Findings from a population-based study of 6-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(8): 3276-3285. doi: 10.1167/iovs.06-0072

12. Belghith A, Bowd Ch, Medeiros FA, Hammel N, Yang Zh, Weinreb RN, et al. Does the location of Bruch's Membrane opening change over time? Longitudinal analysis using San-Diego automated layer segmentation algorithm (SALSA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(2): 675-682. doi: 10.1167/iovs.15-17671

13. Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О., Сайдашева Э.И., Бржеский В.В., Володин П.Л., и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой». *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11(1): 33-51. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-1-33-51

14. Elía N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5): 665-670. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300916

15. Altemir I, Oros D, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 1238-1243. doi: 10.1016/j. ajo. 2013.07.021

16. Park K, Kim J, Lee J. Reproducibility of Bruch's membrane opening-minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2017; 26(11): 1041-1050. doi: 10.1097/IJG.0000000000000787

17. Kromer R, Spitzer MS. Bruch's membrane opening minimum rim width measurement with SD-OCT: A method to correct for the opening size of Bruch's membrane. *Hindawi J Ophthalmol*. 2017; 2017: 8963267. doi: 10.1155/2017/8963267

18. Rhodes LA, Huisingh CE, Quinn AE, McGwin Jr G, LaRussa F, Box D, et al. Comparison of Bruch's membrane opening-minimum rim width among those with normal ocular health by race. *Am J Ophthalmol*. 2017; 174(2): 113-118. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.022

19. Enders Ph, Adler W, Schaub F, Hermann MM, Diestelhorst M, Dietlein Th, et al. Optimization strategies for Bruch's membrane opening minimum rim area calculation: Sequential versus simultaneous minimization. *Sci Rep*. 2018; 32(2): 314-323. doi: 10.1038/eye.2017.306

20. Stowell Ch, Burgoyne C, Tamm ER, Ethier CR. Biomechanical aspects of axonal damage in glaucoma: A brief review. *Exp Eye Res*. 2017; 157: 13-19. doi: 10.1016/j.exer.2017.02.005

21. Жукова С.И. *ОКТ и ОКТА: случаи клинической практики. Атлас с интерактивным контентом.* М.: Апрель; 2019.

22. Hess DB, Asrani SG, Bhide MG, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(3): 509-517. doi: 10.1016/j.ajo.2004.10.047

23. Pagon RA. Ocular coloboma. *Surv Ophthalmol*. 1981; 25(4): 223-236. doi: 10.1016/0039-6257(81)90092-8

24. Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Evaluation of congenital excavated optic disc anomalies with spectral-domain and swept-source

optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(11): 1853-1860. doi: 10.1007/s00417-014-2680-9

25. Gottlieb JL, Prieto DM, Vander JF, Brown GC, Tasman WS. Peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124(2): 249-251. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70796-2

26. May CA. Non-vascular smooth muscle cells in the human choroid: Distribution, development and further characterization. *J Anat*. 2005; 207(4): 381-390. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00460.x

27. Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019; 13: 66-69. doi: 10.1016/j.ajoc. 2018.12.002

28. Hood DC, De Cuir N, Blumberg DM, Liebmann JM, Jarukasetphon R, Ritch R, et al. A single wide-field OCT protocol can provide compelling information for the diagnosis of early glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2016; 5(6): 4. doi: 10.1167/tvst.5.6.4

29. Kim YW, Choi JJ, Girard MJA, Mari JM, Choi DG, Park KH. Longitudinal observation of border tissue configuration during axial elongation in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021; 62(4): 10. doi: 10.1167/iovs.62.4.10

30. Elía N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5): 665-670. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300916

31. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, et al. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(1): e56-63. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02562.x

32. Rao A, Sahoo B, Kumar M, Varshney G, Kumar R. Retinal nerve fiber layer thickness in children <18 years by spectral-domain optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol*. 2013; 28(2): 97-102. doi: 10.3109/08820538.2012.760626

33. Altemir I, Oros D, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(6): 1238-1243.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.07.021

34. Öner V, Özgür G, Türkyilmaz K, Şekeryapan B, Durmus M. Effect of axial length on retinal nerve fiber layer thickness in children. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(2): 265-272. doi: 10.5301/ejo.5000345

35. Al-Haddad C, Antonios R, Tamim H, Noureddin B. Interocular symmetry in retinal and optic nerve parameters in children as measured by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(4): 502-506. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304345

36. Queirós T, Freitas C, Guimarães S. Valores de referência da tomografia de coerência optica na idade pediátrica [Normative database of optical coherence tomography parameters in childhood]. *Acta Med Port*. 2015; 28(2): 148-157.

37. Gürağaç FB, Totan Y, Güler E, Tenlik A, Ertuğrul İG. Normative spectral domain optical coherence tomography data in healthy Turkish children. *Semin Ophthalmol*. 2017; 32(2): 216-222. doi: 10.3109/08820538.2015.1053625

38. Goh JP, Koh V, Chan YH, Ngo C. Macular ganglion cell and retinal nerve fiber layer thickness in children with refractive errors – An optical coherence tomography study. *J Glaucoma*. 2017; 26(7): 619-625. doi: 10.1097/IJG.0000000000000683

39. Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Interocular symmetry of retinal nerve fiber layer and optic nerve head parameters measured by Cirrus high-definition optical coherence tomography in a normal pediatric population. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65(10): 955-962. doi: 10.4103/ijo.IJO_71_17

40. Bueno-Gimeno I, Espana-Gregori E, Gene-Sampedro A, Ondategui-Parra JC, Zapata-Rodriguez CJ. Variations of OCT measurements corrected for the magnification effect according to axial length and refractive error in children. *J Innov Opt Health Sci*. 2018; 1: 185001.

41. Larsson E, Molnar A, Holmström G. Repeatability, reproducibility and interocular difference in the assessments of optic nerve OCT in children – A Swedish population-based study. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 270. doi: 10.1186/s12886-018-0940-x

42. Gama R, Santos JC, Costa RS, Costa DC, Eiro N. Optical coherence tomography analysis of the inner retinal layers in children. *Can J Ophthalmol*. 2018; 53: 614-620. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.02.025

43. Turk A, Ceylan OM, Arici C, Keskin S, Erdurman C, Durukan AH, et al. Evaluation of the nerve fiber layer and macula in the eyes of healthy children using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153: 552-559.

44. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(2): 354-360. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.010

45. Dave P, Jethani J, Shah J. Applicability of the ISNT and IST rules on retinal nerve fiber layer measurement on spectral-domain optical coherence tomography in normal Indian children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253: 1795-1799. doi: 10.1007/s00417-015-2980-8

46. Lee JWY, Yau GSK, Woo TTY, Lai JSM. The association between macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in Chinese children. *Medicine*. 2015; 94: e567. doi: 10.1097/MD.0000000000000567

47. Perez-Garcia D, Ibanez-Alperte J, Remon L, Cristobal JA, Sanchez-Cano A, Pinilla I. Study of spectral-domain optical coherence tomography in children: normal values and influence of age, sex, and refractive status. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26: 135-141.

48. Eslami Y, Vahedian Z, Moghimi S, Bazvand F, Salari H, Sha-habinejad M, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in normal Iranian children measured with optical coherence tomography. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13: 453-457. doi: 10.4103/jovr.jovr_186_17

49. Rotruck JC, House RJ, Freedman SF, Kelly MP, Enyedi LB, Prakalapakorn SG, et al. Optical coherence tomography normative peripapillary retinal nerve fiber layer and macular data in children ages 0–5 years. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 323-330. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.025

50. Tsai DC, Huang N, Hwu JJ, Jueng RN, Chou P. Estimating retinal nerve fiber layer thickness in normal schoolchildren with spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56: 362-370. doi: 10.1007/s10384-012-0142-7

51. Chen L, Huang J, Zou H, Xue W, Ma Y, He X, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal Chinese students aged 6 to 17 years. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 7990-7997. doi: 10.1167/iovs.12-11252

52. Zhu BD, Li SM, Li H, Liu LR, Wang Y, Yang Z, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: The Anyang Childhood Eye Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 8104-8111. doi: 10.1167/iovs.13-11958

53. Bhoiwala DL, Simon JW, Raghu P, Krishnamoorthy M, Todani A, Gandham SB, et al. Optic nerve morphology in normal children. *J AAPOS*. 2015; 19: 531-534. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.09.008

54. Kang MT, Li SM, Li H, Li L, Li SY, Zhu BD, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and its association with refractive error in Chinese children: The Anyang Childhood Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 701-709. doi: 10.1111/ceo.12764

55. Grundy SJ, Tshering L, Wanjala SW, Diamond MB, Audi MS, Prasad S, et al. Retinal parameters as compared with head circumference, height, weight, and body mass index in children in Kenya and Bhutan. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99: 482-488. doi: 10.4269/ajtmh.17-0943

56. Yabas Kiziloglu O, Toygar O, Toygar B, Hacimustafaoglu AM. Retinal nerve fiber layer and macula thickness with spectral domain optical coherence tomography in children: Normal values, repeatability and the influence of demographic and ocular parameters. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2018; 27: 28-34. doi: 10.5336/ophthal.2016-53972

57. Ayala M, Ntoula E. Retinal fiber layer thickness measurement in normal paediatric population in Sweden using optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 4160568. doi: 10.1155/2016/4160568

58. Ali AN, Farag RK, El Wahab TAA, Ghanem AA, Hababeh M. Macular and retinal nerve fiber layer analysis by optical coherence tomography in normal children. *ARC J Ophthalmol.* 2018; 3: 17-28.

59. Banc A, Ungureanu MI. Normative data for optical coherence tomography in children: A systematic review. *Eye (Lond)*. 2021; 35(3): 714-738. doi: 10.1038/s41433-020-01177-3

60. Kai-Shun Leung Ch, Cheung Carol Y-L, Weinreb RN, Qiu Q, Liu Sh, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: A variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1257-1263. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.10.010

61. Brodsky MC. Optic nerve hypoplasia: "Neural guidance" and the role of mentorship. *J Neuroophthalmol*. 2020; 40(1): S21-S28. doi: 10.1097/WNO.0000000000001003

62. Kim YW, Choi JJ, Girard MJA, Mari JM, Choi DG, Park KH. Longitudinal observation of border tissue configuration during axial elongation in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021; 62(4): 10. doi: 10.1167/iovs.62.4.10

63. Samarawickrama C, Wang XY, Huynh SC, Burlutsky G, Stapleton F, Mitchell P. Effects of refraction and axial length on childhood optic disk parameters measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(3): 459-461. doi: 10.1016/j.ajo.2007.05.010

64. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990; 300(1): 5-25. doi: 10.1002/cne.903000103

65. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology*. 2018; 125(3): 407-422. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.016

66. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(7): 3432-3437. doi: 10.1167/iovs.08-2970

67. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology*. 1991; 98(Suppl 5): 834-840.

68. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the avascular zone. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 35: 63-81. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.01.005

69. Lee H, Purohit R, Patel A, Papageorgiou E, Sheth V, Maconachie G, et al. In vivo foveal development using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(8): 4537-4545. doi: 10.1167/iovs.15-16542

70. Rotruck JC, House RJ, Freedman SF, Kelly MP, Enyedi LB, Prakalapakorn SG, et al. Optical coherence tomography normative peripapillary retinal nerve fiber layer and macular data in children 0–5 years of age. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 323-330. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.025

71. Alabduljalil T, Westall CA, Reginald A, Farsiu S, Chiu SJ, Arshavsky A, et al. Demonstration of anatomical development of the human macula within the first 5 years of life using handheld OCT. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(7): 1533-1542. doi: 10.1007/s10792-018-0966-3

72. Yoo YJ, Hwang JM, Yang HK. Inner macular layer thickness by spectral domain optical coherence tomography in children and adults: A hospital-based study. *Br J Ophthalmol*. 2019; 103(11): 1576-1583. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312349

73. Galdos M, Barrio-Barrio J, Noval S, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, et al. Multicenter macular ganglion cell analysis: Normative paediatric reference range. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(4): e326-7.47. doi: 10.1111/aos.12316

74. Totan Y, Gürağaç FB, Güler E. Evaluation of the retinal ganglion cell layer thickness in healthy Turkish children. *J Glaucoma*. 2015; 24(5): e103-e108. doi: 10.1097/IJG.0000000000000168

75. Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, Cotton CM, et al. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology*. 2011; 118(12): 2315-2325. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.028

76. Hood DC, Raza AS, Gustavo V de Moraes C, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. Prog Retin Eye Res. 2013; 32: 1-21. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.003

77. Fujihara FMF, de Arruda Mello PA, Lindenmeyer RL, Pakter HM, Lavinsky J, et al. Individual macular layer evaluation with spectral domain optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 1591-1599. doi: 10.2147/OPTH.S256755

78. Go MS, Barman NR, Kelly MP, House RJ, Rotruck JC, El-Dairi MA, et al. Overhead mounted optical coherence tomography in childhood glaucoma evaluation. *J Glaucoma.* 2020; 29(9): 742-749. doi: 10.1097/IJG.0000000000001567

79. Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Чекмарева Л.Т., Малышев В.В. *Глаукома и патология радужки.* М.; 2009.

80. Wolff B, Azar G, Vasseur V, Sahel JA, Vignal C, Mauget-Faÿsse M. Microcystic changes in the retinal internal nuclear layer associated with optic atrophy: A prospective study. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 395189. doi: 10.1155/2014/395189

## REFERENCES

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-

analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

2. Maccora KA, Sheth S, Ruddle JB. Optical coherence tomography in paediatric clinical practice. *Clin Exp Optom*. 2019; 102: 300-308. doi: 10.1111/cxo.12909

3. Monroy GL, Won J, Spillman DR, Dsouza R, Boppart SA. Clinical translation of handheld optical coherence tomography: Practical considerations and recent advancements. *J Biomed Opt*. 2017; 22(12): 1-30. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121715

4. Siebelmann S, Bachmann B, Lappas A, Dietlein T, Hermann M, Roters S, et al. Intraoperative optical coherence tomography in corneal and glaucoma surgical procedures. *Ophthalmologe*. 2016; 113(8): 646-650. doi: 10.1007/s00347-016-0320-y

5. Enders Ph, Schaub F, Adler W, Nikoluk R, Hermann MM, Heindl LM, et al. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(4): 530-535. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308957

6. Wikstrand MH, Hård A-L, Niklasson A, Hellström A. Birth weight deviation and early postnatal growth are related to optic nerve morphology at school age in children born preterm. *Pediatr Res*. 2010; 67: 325-329. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181ca9f43

7. Feng X, Nan Y, Pan J, Zou R, Shen L, Chen F. Comparative study on optic disc features of premature infants and full-term newborns. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21(1): 120. doi: 10.1186/s12886-021-01833-6

8. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res*. 1991; 23(2): 67-72. doi: 10.1159/000267091

9. Mansour AM. Racial variation of optic disc parameters in children. *Ophthalmic Surg*. 1992; 23(7): 469-471.

10. Rimmer S, Keating C, Chou T, Farb MD, Christenson PD, Foos RY, et al. Growth of the human optic disk and nerve during gestation, childhood, and early adulthood. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(6): 748-753. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73476-2

11. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Crowston JG, Mitchell P. Distribution of optic disc parameters measured by OCT: Findings from a population-based study of 6-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(8): 3276-3285. doi: 10.1167/iovs.06-0072

12. Belghith A, Bowd Ch, Medeiros FA, Hammel N, Yang Zh, Weinreb RN, et al. Does the location of Bruch's Membrane opening change over time? Longitudinal analysis using San-Diego automated layer segmentation algorithm (SALSA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(2): 675-682. doi: 10.1167/iovs.15-17671

13. Katargina LA, Mazanova EV, Tarasenkov AO, Saydasheva EI, Brzheskiy VV, Volodin PL, et al. The federal clinical guidelines on "Diagnostics, medicamentous and surgical treatment of the children presenting with congenital glaucoma". *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2016; 11(1): 33-51. (In Russ.). doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-1-33-51

14. Elía N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5): 665-670. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300916

15. Altemir I, Oros D, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 1238-1243. doi: 10.1016/j. ajo. 2013.07.021

16. Park K, Kim J, Lee J. Reproducibility of Bruch's membrane opening-minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2017; 26(11): 1041-1050. doi: 10.1097/IJG.0000000000000787

17. Kromer R, Spitzer MS. Bruch's membrane opening minimum rim width measurement with SD-OCT: A method to correct for the opening size of Bruch's membrane. *Hindawi J Ophthalmol*. 2017; 2017: 8963267. doi: 10.1155/2017/8963267

18. Rhodes LA, Huisingh CE, Quinn AE, McGwin Jr G, LaRussa F, Box D, et al. Comparison of Bruch's membrane opening-minimum rim width among those with normal ocular health by race. *Am J Ophthalmol*. 2017; 174(2): 113-118. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.022

19. Enders Ph, Adler W, Schaub F, Hermann MM, Diestelhorst M, Dietlein Th, et al. Optimization strategies for Bruch's membrane opening minimum rim area calculation: Sequential versus simultaneous minimization. *Sci Rep*. 2018; 32(2): 314-323. doi: 10.1038/eye.2017.306

20. Stowell Ch, Burgoyne C, Tamm ER, Ethier CR. Biomechanical aspects of axonal damage in glaucoma: A brief review. *Exp Eye Res*. 2017; 157: 13-19. doi: 10.1016/j.exer.2017.02.005

21. Zhukova SI. *OCT and OCTA: Clinical cases. Atlas with interactive content.* Moscow: Aprel; 2019. (In Russ.).

22. Hess DB, Asrani SG, Bhide MG, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(3): 509-517. doi: 10.1016/j.ajo.2004.10.047

23. Pagon RA. Ocular coloboma. *Surv Ophthalmol*. 1981; 25(4): 223-236. doi: 10.1016/0039-6257(81)90092-8

24. Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Evaluation of congenital excavated optic disc anomalies with spectral-domain and swept-source optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(11): 1853-1860. doi: 10.1007/s00417-014-2680-9

25. Gottlieb JL, Prieto DM, Vander JF, Brown GC, Tasman WS. Peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124(2): 249-251. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70796-2

26. May CA. Non-vascular smooth muscle cells in the human choroid: Distribution, development and further characterization. *J Anat*. 2005; 207(4): 381-390. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00460.x

27. Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019; 13: 66-69. doi: 10.1016/j.ajoc. 2018.12.002

28. Hood DC, De Cuir N, Blumberg DM, Liebmann JM, Jarukasetphon R, Ritch R, et al. A single wide-field OCT protocol can provide compelling information for the diagnosis of early glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2016; 5(6): 4. doi: 10.1167/tvst.5.6.4

29. Kim YW, Choi JJ, Girard MJA, Mari JM, Choi DG, Park KH. Longitudinal observation of border tissue configuration during axial elongation in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021; 62(4): 10. doi: 10.1167/iovs.62.4.10

30. Elía N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5): 665-670. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300916

31. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, et al. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(1): e56-63. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02562.x

32. Rao A, Sahoo B, Kumar M, Varshney G, Kumar R. Retinal nerve fiber layer thickness in children <18 years by spectral-domain

optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol*. 2013; 28(2): 97-102. doi: 10.3109/08820538.2012.760626

33. Altemir I, Oros D, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(6): 1238-1243.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.07.021

34. Öner V, Özgür G, Türkyilmaz K, Şekeryapan B, Durmus M. Effect of axial length on retinal nerve fiber layer thickness in children. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(2): 265-272. doi: 10.5301/ejo.5000345

35. Al-Haddad C, Antonios R, Tamim H, Noureddin B. Interocular symmetry in retinal and optic nerve parameters in children as measured by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(4): 502-506. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304345

36. Queirós T, Freitas C, Guimarães S. Valores de referência da tomografia de coerência optica na idade pediátrica [Normative database of optical coherence tomography parameters in childhood]. *Acta Med Port*. 2015; 28(2): 148-157.

37. Gürağaç FB, Totan Y, Güler E, Tenlik A, Ertuğrul İG. Normative spectral domain optical coherence tomography data in healthy Turkish children. *Semin Ophthalmol*. 2017; 32(2): 216-222. doi: 10.3109/08820538.2015.1053625

38. Goh JP, Koh V, Chan YH, Ngo C. Macular ganglion cell and retinal nerve fiber layer thickness in children with refractive errors – An optical coherence tomography study. *J Glaucoma*. 2017; 26(7): 619-625. doi: 10.1097/IJG.0000000000000683

39. Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Interocular symmetry of retinal nerve fiber layer and optic nerve head parameters measured by Cirrus high-definition optical coherence tomography in a normal pediatric population. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65(10): 955-962. doi: 10.4103/ijo.IJO_71_17

40. Bueno-Gimeno I, Espana-Gregori E, Gene-Sampedro A, Ondategui-Parra JC, Zapata-Rodriguez CJ. Variations of OCT measurements corrected for the magnification effect according to axial length and refractive error in children. *J Innov Opt Health Sci*. 2018; 1: 185001.

41. Larsson E, Molnar A, Holmström G. Repeatability, reproducibility and interocular difference in the assessments of optic nerve OCT in children – A Swedish population-based study. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 270. doi: 10.1186/s12886-018-0940-x

42. Gama R, Santos JC, Costa RS, Costa DC, Eiro N. Optical coherence tomography analysis of the inner retinal layers in children. *Can J Ophthalmol*. 2018; 53: 614-620. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.02.025

43. Turk A, Ceylan OM, Arici C, Keskin S, Erdurman C, Durukan AH, et al. Evaluation of the nerve fiber layer and macula in the eyes of healthy children using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153: 552-559.

44. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(2): 354-360. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.010

45. Dave P, Jethani J, Shah J. Applicability of the ISNT and IST rules on retinal nerve fiber layer measurement on spectral-domain optical coherence tomography in normal Indian children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253: 1795-1799. doi: 10.1007/s00417-015-2980-8

46. Lee JWY, Yau GSK, Woo TTY, Lai JSM. The association between macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in Chinese children. *Medicine*. 2015; 94: e567. doi: 10.1097/MD.0000000000000567

47. Perez-Garcia D, Ibanez-Alperte J, Remon L, Cristobal JA, Sanchez-Cano A, Pinilla I. Study of spectral-domain optical coherence tomography in children: normal values and influence of age, sex, and refractive status. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26: 135-141.

48. Eslami Y, Vahedian Z, Moghimi S, Bazvand F, Salari H, Sha-habinejad M, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in normal Iranian children measured with optical coherence tomography. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13: 453-457. doi: 10.4103/jovr.jovr_186_17

49. Rotruck JC, House RJ, Freedman SF, Kelly MP, Enyedi LB, Prakalapakorn SG, et al. Optical coherence tomography normative peripapillary retinal nerve fiber layer and macular data in children ages 0–5 years. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 323-330. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.025

50. Tsai DC, Huang N, Hwu JJ, Jueng RN, Chou P. Estimating retinal nerve fiber layer thickness in normal schoolchildren with spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56: 362-370. doi: 10.1007/s10384-012-0142-7

51. Chen L, Huang J, Zou H, Xue W, Ma Y, He X, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal Chinese students aged 6 to 17 years. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 7990-7997. doi: 10.1167/iovs.12-11252

52. Zhu BD, Li SM, Li H, Liu LR, Wang Y, Yang Z, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: The Anyang Childhood Eye Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 8104-8111. doi: 10.1167/iovs.13-11958

53. Bhoiwala DL, Simon JW, Raghu P, Krishnamoorthy M, Todani A, Gandham SB, et al. Optic nerve morphology in normal children. *J AAPOS*. 2015; 19: 531-534. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.09.008

54. Kang MT, Li SM, Li H, Li L, Li SY, Zhu BD, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and its association with refractive error in Chinese children: The Anyang Childhood Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 701-709. doi: 10.1111/ceo.12764

55. Grundy SJ, Tshering L, Wanjala SW, Diamond MB, Audi MS, Prasad S, et al. Retinal parameters as compared with head circumference, height, weight, and body mass index in children in Kenya and Bhutan. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99: 482-488. doi: 10.4269/ajtmh.17-0943

56. Yabas Kiziloglu O, Toygar O, Toygar B, Hacimustafaoglu AM. Retinal nerve fiber layer and macula thickness with spectral domain optical coherence tomography in children: Normal values, repeatability and the influence of demographic and ocular parameters. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2018; 27: 28-34. doi: 10.5336/ophthal.2016-53972

57. Ayala M, Ntoula E. Retinal fiber layer thickness measurement in normal paediatric population in Sweden using optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 4160568. doi: 10.1155/2016/4160568

58. Ali AN, Farag RK, El Wahab TAA, Ghanem AA, Hababeh M. Macular and retinal nerve fiber layer analysis by optical coherence tomography in normal children. *ARC J Ophthalmol.* 2018; 3: 17-28.

59. Banc A, Ungureanu MI. Normative data for optical coherence tomography in children: A systematic review. *Eye (Lond)*. 2021; 35(3): 714-738. doi: 10.1038/s41433-020-01177-3

60. Kai-Shun Leung Ch, Cheung Carol Y-L, Weinreb RN, Qiu Q, Liu Sh, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: A variability and diag-

nostic performance study. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1257-1263. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.10.010

61. Brodsky MC. Optic nerve hypoplasia: "Neural guidance" and the role of mentorship. *J Neuroophthalmol*. 2020; 40(1): S21-S28. doi: 10.1097/WNO.0000000000001003

62. Kim YW, Choi JJ, Girard MJA, Mari JM, Choi DG, Park KH. Longitudinal observation of border tissue configuration during axial elongation in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021; 62(4): 10. doi: 10.1167/iovs.62.4.10

63. Samarawickrama C, Wang XY, Huynh SC, Burlutsky G, Stapleton F, Mitchell P. Effects of refraction and axial length on childhood optic disk parameters measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(3): 459-461. doi: 10.1016/j.ajo.2007.05.010

64. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990; 300(1): 5-25. doi: 10.1002/cne.903000103

65. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology*. 2018; 125(3): 407-422. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.016

66. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(7): 3432-3437. doi: 10.1167/iovs.08-2970

67. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology*. 1991; 98(Suppl 5): 834-840.

68. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the avascular zone. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 35: 63-81. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.01.005

69. Lee H, Purohit R, Patel A, Papageorgiou E, Sheth V, Maconachie G, et al. In vivo foveal development using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(8): 4537-4545. doi: 10.1167/iovs.15-16542

70. Rotruck JC, House RJ, Freedman SF, Kelly MP, Enyedi LB, Prakalapakorn SG, et al. Optical coherence tomography normative peripapillary retinal nerve fiber layer and macular data in children 0–5 years of age. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 323-330. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.025

71. Alabduljalil T, Westall CA, Reginald A, Farsiu S, Chiu SJ, Arshavsky A, et al. Demonstration of anatomical development of the human macula within the first 5 years of life using handheld OCT. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(7): 1533-1542. doi: 10.1007/s10792-018-0966-3

72. Yoo YJ, Hwang JM, Yang HK. Inner macular layer thickness by spectral domain optical coherence tomography in children and adults: A hospital-based study. *Br J Ophthalmol*. 2019; 103(11): 1576-1583. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312349

73. Galdos M, Barrio-Barrio J, Noval S, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, et al. Multicenter macular ganglion cell analysis: Normative paediatric reference range. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(4): e326-7.47. doi: 10.1111/aos.12316

74. Totan Y, Gürağaç FB, Güler E. Evaluation of the retinal ganglion cell layer thickness in healthy Turkish children. *J Glaucoma*. 2015; 24(5): e103-e108. doi: 10.1097/IJG.0000000000000168

75. Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, Cotton CM, et al. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology*. 2011; 118(12): 2315-2325. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.028

76. Hood DC, Raza AS, Gustavo V de Moraes C, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. Prog Retin Eye Res. 2013; 32: 1-21. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.003

77. Fujihara FMF, de Arruda Mello PA, Lindenmeyer RL, Pakter HM, Lavinsky J, et al. Individual macular layer evaluation with spectral domain optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 1591-1599. doi: 10.2147/OPTH.S256755

78. Go MS, Barman NR, Kelly MP, House RJ, Rotruck JC, El-Dairi MA, et al. Overhead mounted optical coherence tomography in childhood glaucoma evaluation. *J Glaucoma.* 2020; 29(9): 742-749. doi: 10.1097/IJG.0000000000001567

79. Shchuko AG, Iureva TN, Chekmareva LT, Malyshev VV. *Glaucoma and pathology of the iris.* Moscow; 2009. (In Russ.).

80. Wolff B, Azar G, Vasseur V, Sahel JA, Vignal C, Mauget-Faÿsse M. Microcystic changes in the retinal internal nuclear layer associated with optic atrophy: A prospective study. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 395189. doi: 10.1155/2014/395189

**Сведения об авторах**

***Жукова Светлана Ивановна*** – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0227-7682

***Юрьева Татьяна Николаевна*** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0547-7521

**Information about the authors**

***Svetlana I. Zhukova*** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0227-7682

***Tatiana N. Iureva*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0547-7521

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ИМПЛАНТАЦИИ ФАКИЧНОЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ

**Чупров А.Д.,**
**Ким В.Л.,**
**Воронина А.Е.**

Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Ким Виталий Леонидович,**
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Миопия – это аномалия клинической рефракции глаза, встречающаяся наиболее часто. При этом в Российской Федерации насчитывается около 15 млн людей с миопией. На сегодняшний день, помимо традиционной коррекции (очки, мягкие контактные линзы), активно развивается кераторефракционная хирургия, однако ввиду исходных параметров роговицы или величины рефракционной ошибки пациенту она может быть противопоказана. Альтернативой данным методам коррекции для пациентов молодого возраста с аномалиями рефракции высоких и сверхвысоких степеней на сегодняшний день является метод имплантации факичной интраокулярной линзы (ФИОЛ).*

***Цель исследования.*** *Оценить эффективность коррекции аномалий рефракции с помощью имплантации факичной интраокулярной линзы.*

***Материалы и методы.*** *Проведён ретроспективный анализ амбулаторных карт 56 пациентов (110 глаз), получивших оперативное лечение по поводу миопии и сложного миопического астигматизма в Оренбургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России в период с 2019 по 2020 г. Всем пациентам выполнялась имплантация факичных интраокулярных линз IPCL V2.0, IPCL V2.0 TORIC (Care Group, Индия). Диагностическое обследование выполнено пациентам до операции, а также на первые сутки после хирургического вмешательства. Кроме стандартных исследований, применяли специальные клинико-функциональные методы исследования: оптическую биометрию на IOL-Master 700 (Carl Zeiss, Германия), определение плотности эндотелиальных клеток с использованием эндотелиального микроскопа, осмотр глазного дна в условиях циклоплегии; при необходимости перед расчётами факичных интраокулярных линз выполнялась периферическая лазеркоагуляция сетчатки.*

***Результаты.*** *Все операции и ранний послеоперационный период протекали без осложнений. Целевая максимально корригированная острота зрения (0,75–1,0) достигнута на 90 (81,8 %) глазах. Все пациенты были удовлетворены результатами лечения.*

***Заключение.*** *Имплантация ФИОЛ IPCL V2.0 и IPCL V2.0 TORIC является эффективным методом коррекции аномалий рефракции независимо от степени миопии и наличия астигматизма.*

***Ключевые слова:*** *миопия, астигматизм, хирургическая коррекция миопии, факичные интраокулярные линзы*

Статья поступила: 17.06.2021
Статья принята: 04.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Чупров А.Д., Ким В.Л., Воронина А.Е. Оценка эффективности коррекции аномалий рефракции с помощью имплантации факичной интраокулярной линзы. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 167-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.17

# EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF REFRACTIVE ERROR CORRECTION USING PHAKIC INTRAOCULAR LENS IMPLANTATION

**Chuprov A.D.,**
**Kim V.L.,**
**Voronina A.E.**

Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (460047, Salmyshskaya str. 17, Orenburg, Russia)

Corresponding author:
**Vitaliy L. Kim,**
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Myopia is the most common clinical refractive error of the eye. Only in Russia, there are about 15 million myopic people. Currently, in addition to traditional correction (glasses, soft contact lenses), keratorefractive surgery actively develops; however, due to the initial parameters of the cornea or the magnitude of the refractive error, it may be contraindicated to the patient. Nowadays an alternative to these correction methods for young patients with refractive errors of high and ultra-high degrees is the implantation of a phakic intraocular lens.*
***The aim.*** *To evaluate the efficiency of refractive errors correction using phakic IOL implantation.*
***Materials and methods.*** *We carried out a retrospective analysis of outpatient records of 56 patients who received surgical treatment for myopia and complex myopic astigmatism at the Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in the period from 2019 to 2020 (110 eyes), all patients underwent implantation of a phakic intraocular lens IPCL V2.0, IPCL V2.0 TORIC. Patients were examined before surgery and on the first day after surgery. In addition to standard, special clinical and functional examination methods were used: optical biometry on the IOL-Master 700, determination of the density of endothelial cells using an endothelial microscope, examination of the fundus under cycloplegia; if necessary, peripheral laser coagulation of the retina was performed before calculating phakic IOLs.*
***Results.*** *All operations and the early postoperative period went without complications. The target BCVA (0.75–1.0) was achieved in 90 (81.8 %) eyes. All patients were satisfied with the treatment results.*
***Conclusion.*** *Implantation of IPCL V2.0 and IPCL V2.0 TORIC phakic IOLs is an effective method for correcting refractive errors, regardless of the degree of myopia and the presence of astigmatism.*

***Key words:*** *myopia, astigmatism, surgical correction of myopia, phakic intraocular lenses*

Received: 17.06.2021
Accepted: 04.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Chuprov A.D., Kim V.L., Voronina A.E. Evaluation of the efficiency of refractive error correction using phakic intraocular lens implantation. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 167-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.17

## ВВЕДЕНИЕ

Миопия – это аномалия клинической рефракции глаза, встречающаяся наиболее часто. При этом в Российской Федерации насчитывается примерно 15 млн людей с миопией [1].

К традиционным методам коррекции аномалий рефракции относится коррекция с помощью очков, которая относительно безопасна и очень проста в использовании. Однако этот метод, как и другие, имеет некоторые недостатки: сужение поля зрения; при высоких степенях аметропии – сложность максимальной коррекции, которая также наблюдается при анизометропии, смешанном астигматизме, в связи с чем пациенты несколько ограничены в повседневной жизни и профессиональной ориентации [2]. Внедрение контактной коррекции позволило минимизировать данные недостатки. При этом и контактная коррекция имеет свои недостатки, связанные с неправильным использованием, – воспалительные и дистрофические осложнения [3].

Решение вопросов о коррекции аномалий рефракции производится с учётом персонализированного подхода к каждому пациенту. Наряду с керато- и факорефракционной хирургией, к хирургической коррекции аномалий рефракции на сегодняшний день также относится имплантация факичных интраокулярных линз (ФИОЛ).

В свою очередь в числе вмешательств на роговой оболочке можно выделить поверхностные (фоторефракционная кератэктомия (ФРК), ЛАСИК (LASIK, laser in situ keratomileusis), эпи-ЛАСИК, рефракционная кератэктомия), интрастромальные (ReLex FLEx, ReLex SMILE), клапанные (ЛАСИК с использованием микрокератома и фемтосекундного лазера (ФемтоЛАСИК)) методики [4–8].

Однако возможности достижения эмметропии ограничены топографией и толщиной роговицы.

При экстракции прозрачного хрусталика происходит потеря аккомодационной способности глазного яблока, что впоследствии не поддаётся коррекции мультифокальными интраокулярными линзами [9].

Альтернативой для пациентов молодого возраста с аномалиями рефракции высоких и сверхвысоких степеней на сегодняшний день является имплантация ФИОЛ.

Данный метод коррекции имеет много преимуществ, таких как быстрая реабилитация пациентов, сохранение аккомодационной способности, а также обратимость оперативного вмешательства.

Факичные интраокулярные линзы подразделяются на переднекамерные и заднекамерные. Единственная переднекамерная линза, разрешённая на сегодняшний день к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) – это интраокулярная линза Artisan [7, 9].

К наиболее распространённым заднекамерным ФИОЛ относится IPCL V2.0 (Care Group, Индия).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность коррекции аномалий рефракции с помощью имплантации факичной интраокулярной линзы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ амбулаторных карт 56 пациентов (110 глаз), получивших оперативное лечение по поводу миопии и сложного миопического астигматизма в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России в период с 2019 по 2020 г. Всем пациентам выполнялась имплантация факичной интраокулярной линзы IPCL V2.0 (Care Group, Индия) или IPCL V2.0 TORIC (Care Group, Индия).

Имплантируемые ФИОЛ представляют собой моноблочные заднекамерные факичные линзы, изготовленные из гибридного акрилового материала; общий размер линзы может составлять от 11,0 до 14,0 мм; гаптический элемент участвует в акте аккомодации; диаметр оптики – 6,6 мм с центральной толщиной 80 мкм; центральное отверстие диаметром 0,38 мм имеет коническую форму, благодаря чему рассеивание света в фотопических условиях составляет менее 10 %, в мезопических – менее 15 %.

Показаниями к операции явились: осевая и рефракционная миопия разных степеней, в том числе со сложным миопическим или смешанным астигматизмом; возраст старше 18 лет; стабильная рефракция на протяжении 1 года; невозможность проведения лазерной коррекции.

Противопоказания к операции были следующими: нестабильная рефракция; дистрофия роговицы; малое количество эндотелиальных клеток (< 2000 клеток/мм$^2$); наличие в анамнезе увеитов, иритов, синехий; макулярная дегенерация; диабетическая ретинопатия; глаукома; офтальмогипертензия; катаракта; сублюксация хрусталика; период беременности и грудного вскармливания; глубина передней камеры (ACD, anterior chamber depth) (внутренний размер) менее 2,8 мм; выполненные ранее хирургические вмешательства на глазном яблоке.

Всем пациентам в до- и послеоперационном периодах выполняли следующие обследования: визометрия с помощью проектора знаков; авторефрактометрия на авторефрактометре HRT-7000 (Huvitz, Южная Корея), по рекомендации производителя пациентам, имеющим близорукость выше –15,0 дптр, авторефрактометрия проводилась в условиях циклоплегии; кинетическая периметрия с помощью периметра Фёрстера; тонометрия по Маклакову; оптическая биометрия на IOL-Master 700 (Carl Zeiss, Германия); эндотелиальная биомикроскопия (ЭБМ) на микроскопе EM 3000 (Tomey, Япония); биомикроскопия с помощью щелевой лампы KSL-Z (Keeler, США); осмотр глазного дна в условиях циклоплегии; при необходимости перед расчётами

ФИОЛ выполнялась периферическая лазерная коагуляция сетчатки, ультразвуковая биомикроскопия (УБМ). После этого данные обследований вносились в специальную форму на сайте производителя (https://ipcl1.ipcliol.com), далее производитель на электронную почту высылал расчёт факичной ФИОЛ, после подтверждения хирургом данная ФИОЛ изготавливалась персонализированно.

Средний возраст пациентов составил 28,4 года, самому молодому пациенту было 19 лет, максимальный возраст составил 38 лет; количество мужчин и женщин составило 38 и 18 человек соответственно.

По данным оценки рефракции оперируемые пациенты разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с осевой или рефракционной миопией – до 23 дптр, cyl до –1,25 дптр; во вторую группу вошли пациенты с осевой или рефракционной миопией – до 24 дптр, cyl –1,5 дптр и более (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛАЗ ПАЦИЕНТОВ 1-Й И 2-Й ГРУПП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ МИОПИИ**

**TABLE 1**

**DISTRIBUTION OF THE EYES OF THE PATIENTS FROM GROUPS 1 AND 2 DEPENDING ON MYOPIA DEGREE**

| Степень аметропии | Количество оперированных глаз | |
|---|---|---|
| | 1-я группа | 2-я группа |
| до –3 дптр | 5 | 2 |
| от –3,25 до –6 дптр | 12 | 1 |
| более –6 дптр | 64 | 26 |

В первой группе выполнялась имплантация ФИОЛ IPCL V2.0 в 81 глаз.

Во второй группе имплантированы ФИОЛ IPCL V2.0 TORIC в 29 глаз.

Операция выполнялась по технологии, рекомендованной производителем:

1. Тоннельный разрез 2,2 мм с темпоральной стороны. Два дополнительных парацентеза.
2. Введение анестетика в переднюю камеру.
3. Введение вискоэластика (Аппависк) в переднюю камеру.
4. Имплантация ФИОЛ в переднюю камеру, далее – позиционирование линзы за радужку (в цилиарную борозду).
5. Ирригация-аспирация вискоэластика.
6. Гидратация корнеоцентезов.

Статистическая обработка материала включала методы описательной статистики, расчёт средних величин. Количественные переменные описывались при предварительной их оценке на соответствие закону Гаусса – Лапласа (закон нормального распределения вероятностей) с использованием критериев нормальности Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Так как переменные не соответствовали закону нормального распределения, данные представлялись в виде Me (Q25–Q75). Статистическая значимость различий между сравниваемыми группами проверялась с помощью критерия Вилкоксона. Расчёты проведены с использованием программного обеспечения Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты обследования до операции в 1-й группе: максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) составила от 0,15 до 1,0 (табл. 2); по данным рефрактометрии cyl – от –0,5 до –1,25 дптр на 46 глазах; плотность эндотелиальных клеток по данным ЭБМ – от 2146 до 3341 кл/мм$^2$; величина передне-задней оси (ПЗО) глаза – от 23,24 до 33,78 мм; ACD – от 2,8 до 3,66 мм; по результатам оценки толщина роговицы в центре – от 417 до 604 мкм; внутриглазное давление (ВГД) по данным тонометрии – от 10 до 22 мм рт. ст. по Маклакову.

Результаты обследования до операции во 2-й группе: МКОЗ – от 0,2 до 1,0; по данным рефрактометрии cyl – от –1,5 до –5,5 дптр по всей группе; плотность эндотелиальных клеток по данным ЭБМ – от 2214 до 3152 кл/мм$^2$; ПЗО – от 23,18 до 32,79 мм, ACD – от 2,8 до 3,85 мм; толщина роговицы – от 428 до 557 мкм; ВГД по данным тонометрии – от 14 до 21 мм рт. ст. (табл. 2).

В обеих группах показатель «white-to-white» составил от 11 до 12,6 мм.

**ТАБЛИЦА 2**

**МКОЗ ДО ОПЕРАЦИИ В 1-Й И 2-Й ГРУППАХ**

**TABLE 2**

**BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY BEFORE THE SURGERY IN GROUPS 1 AND 2**

| МКОЗ | Количество глаз | |
|---|---|---|
| | 1-я группа | 2-я группа |
| 0,1–0,3 | 5 (6,17 %) | 3 (10,34 %) |
| 0,4–0,7 | 28 (34,57 %) | 12 (41,38 %) |
| 0,75–1 | 48 (59,26 %) | 14 (48,28 %) |

В первой группе на 1-е сутки после операции остаточная рефракция выявлена на 21 (25,9 %) глазу, при этом целевая МКОЗ была достигнута с sph от –0,5 до –1 дптр на 4 глазах, со sph до +2,5 дптр. на 6 глазах, с cyl до –1,25 дптр на 11 глазах, что связано с исходными данными топографии роговицы, наличием остатков вискоэластика в передней камере и за ФИОЛ в раннем послеоперационном периоде (табл. 3).

Во второй группе на 1-е сутки после операции остаточная рефракция выявлена на 4 (13,7 %) глазах, при этом МКОЗ со sph –2 дптр. была достигнута на 2 глазах, с cyl от –1 до –1,5 дптр – на 2 глазах (табл. 4).

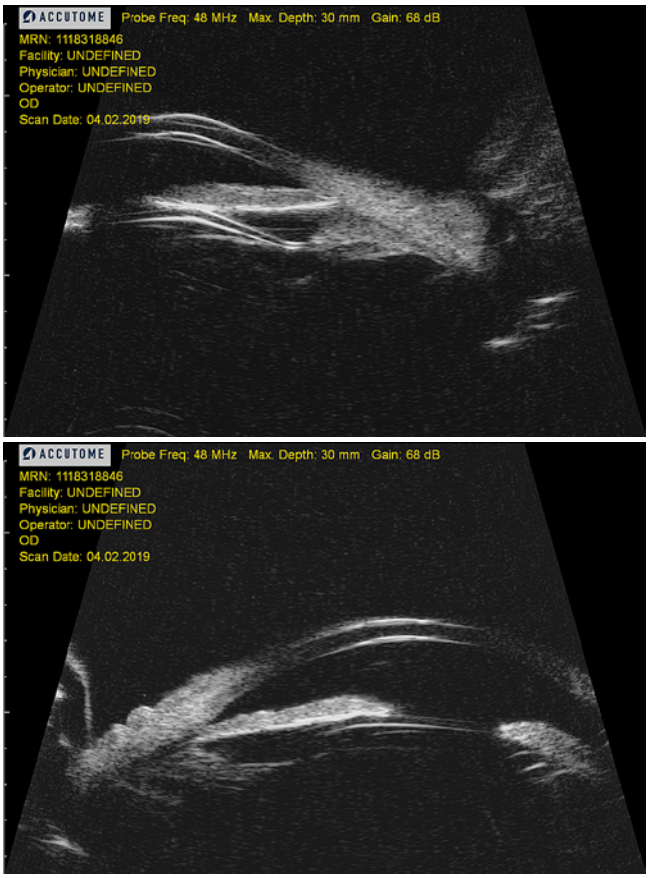



***РИС. 1.***
*Ультразвуковая биомикроскопия: общий вид с ФИОЛ IPCL V2.0*

***FIG. 1.***
*Ultrasound biomicroscopy: general view in phakic IOL IPCL V2.0*

**ТАБЛИЦА 3**

**ОСТРОТА ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОЙ ГРУППЫ (1-Е СУТКИ)**

**TABLE 3**

**VISUAL ACUITY IN GROUP 1 ON DAY 1**

| Острота зрения | Количество глаз | |
|---|---|---|
| | НКОЗ | МКОЗ |
| 0,1–0,3 | 1 (1,2 %) | 1 (1,2 %) |
| 0,4–0,7 | 22 (27,2 %) | 12 (14,8 %) |
| 0,75–1 | 58 (71,6 %) | 68 (84 %) |

**Примечание.** НКОЗ – некорригированная острота зрения

**ТАБЛИЦА 4**

**ОСТРОТА ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ВТОРОЙ ГРУППЫ (1-Е СУТКИ)**

**TABLE 4**

**VISUAL ACUITY IN GROUP 2 ON DAY 2**

| Острота зрения | Количество глаз | |
|---|---|---|
| | НКОЗ | МКОЗ |
| 0,1–0,3 | 1 (3,45 %) | 0 (0 %) |
| 0,4–0,7 | 7 (24,14 %) | 7 (24,14 %) |
| 0,75–1 | 21 (72,41 %) | 22 (75,86 %) |

В послеоперационном периоде осложнений со стороны переднего отрезка выявлено не было, центральное отверстие ФИОЛ центрировано относительно зрачка.

При проведении УБМ положение ФИОЛ – в задней камере (в цилиарной борозде), расстояние – от 240 до 716 мкм (рис. 1, 2).

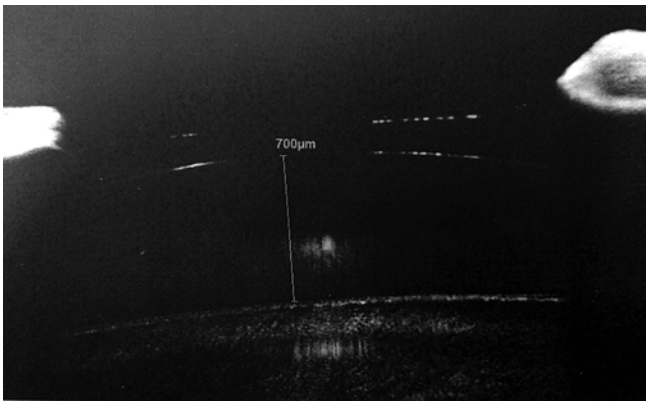



***РИС. 2.***
*Ультразвуковая биомикроскопия: расстояние от задней поверхности ФИОЛ IPCL V2.0 до передней капсулы хрусталика – 700 мкм*

***FIG. 2.***
*Ultrasound biomicroscopy: distance from the posterior surface of phakic IOL IPCL V2.0 to the anterior lens capsule is 700 µm*

Целевая МКОЗ (0,75–1,0) в обеих группах достигнута на 90 (81,8 %) глазах.

При этом количество глаз с МКОЗ в первой группе менее 0,3 уменьшилось с 6,17 до 1,2 %. Количество глаз с МКОЗ 0,4–0,7 в первой группе уменьшилось на 19,7 %. Целевая МКОЗ в первой группе увеличилась на 24,7 % (рис. 3). Среднее значение темпа прироста МКОЗ в первой группе пациентов составило 141,6 % (рис. 4). Проведённый непараметрический дисперсионный анализ показал, что установленные различия между сравниваемыми группами статистически не значимы ($p < 0,05$).

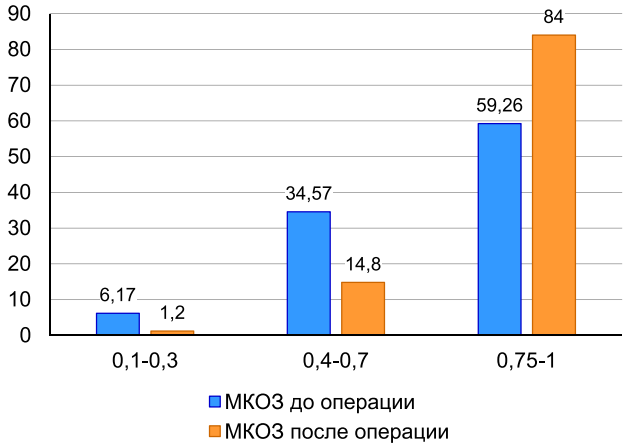



***РИС. 3.***
*Динамика МКОЗ до и после операции в 1-й группе*
***FIG. 3***
*Dynamics of BCVA before and after surgery in group 1*

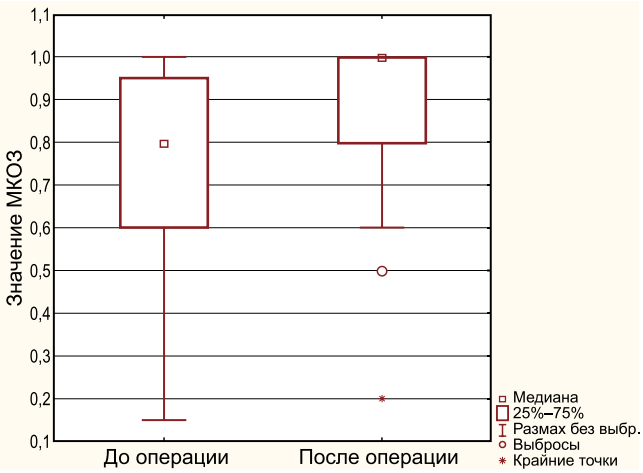



***РИС. 4.***
*Среднее значение величины темпа прироста МКОЗ у пациентов 1-й группы*
***FIG. 4.***
*Average value of the growth rate of BCVA in patients of group 1*

Во второй группе количество глаз с МКОЗ 0,1–0,3 уменьшилось до 0. При этом количество глаз с МКОЗ 0,4–0,7 уменьшилось на 20,2 %, а количество глаз с целевой МКОЗ – увеличилось на 27,6 % (рис. 5). Среднее значение темпа прироста МКОЗ во второй группе пациентов составило 157,1 % (рис. 6). Проведённый непараметрический дисперсионный анализ показал, что установленные различия между сравниваемыми группами статистически не значимы ($p < 0,05$).

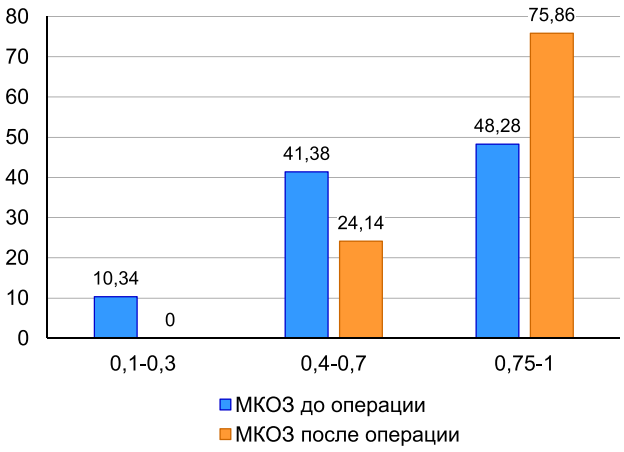



***РИС. 5.***
*Динамика МКОЗ до и после операции во 2-й группе*
***FIG. 5.***
*Dynamics of BCVA before and after surgery in group 2*

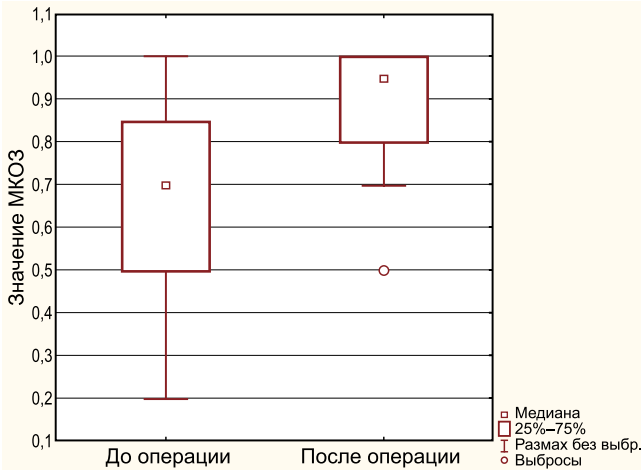



***РИС. 6.***
*Среднее значение величины темпа прироста МКОЗ у пациентов 2-й группы*
***FIG. 6.***
*Average value of the growth rate of BCVA in patients of group 2*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация факичных ИОЛ IPCL V2.0 и IPCL V2.0 TORIC является эффективным методом коррекции аномалий

рефракции независимо от степени миопии и наличия астигматизма.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Либман Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. В: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В. (ред.). *Офтальмология. Национальное руководство.* М.; 2008: 19-31.
2. Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Иванов М.Н., Рыжкова Е.Г., Школяренко Н.Ю. Современные методы коррекции астигматизма в хирургии катаракты. *Вестник офтальмологии.* 2014; 130(1): 91-95.
3. Киваев А.А., Шапиро Е.И. *Контактная коррекция зрения.* М.: ЛДМ Сервис; 2000.
4. Балашевич Л.И. *Хирургическая коррекция аномалий рефракции и аккомодации.* СПб.: Человек; 2009.
5. Костенев С.В. *Современная концепция хирургии роговицы на основе использования фемтосекундного лазера:* автореф. дис. … докт. мед. наук. М.; 2014.
6. Щуко А.Г., Писаревская О.В., Букина В.В., Юрьева Т.Н. Фемтосекундые технологии в коррекции миопии. *Офтальмохирургия.* 2014; (2): 33-38.
7. Sekundo W, Kunert K, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, et al. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: Six-month results. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34(9): 1513-1520. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.033
8. Мушкова И.А. *Инфракрасная лазерная кератопластика в коррекции гиперметропии, гиперметропического и смешанного астигматизма:* автореф. дис. … докт. мед. наук. М.; 2011.
9. Терещенко Ю.А., Кривко С.В., Сорокин Е.Л. Анализ качества зрения пациентов с различными видами мультифокальных ИОЛ в позднем послеоперационном периоде. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: сборник научных статей.* М.; 2013: 185-190.


## REFERENCES


1. Libman ES. Blindness and disability due to the eye pathology in Russia. In: Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Neroev VV (eds). *Ophthalmology. National guidelines.* Moscow; 2008: 19-31. (In Russ.).
2. Iusef IuN, Iusef SN, Ivanov MN, Ryzhkova EG, Shkoliarenko NIu. Modern methods of astigmatism correction in cataract surgery. *Vestnik Oftalmologii.* 2014; 130(1): 91-95. (In Russ.).
3. Kivaev AA, Shapiro EI. *Contact vision correction.* Moscow: LDM Servis; 2000. (In Russ.).
4. Balashevich LI. *Surgical correction of anomalies of refraction and accommodation.* Saint Petersburg: Chelovek; 2009. (In Russ.).
5. Kostenev SV. *The modern concept of corneal surgery based on the use of a femtosecond laser:* Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Moscow; 2014. (In Russ.).
6. Shchuko AG, Pisarevskaya OV, Bukina VV, Iureva TN. Femtosecond technology of myopia correction. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2014; (2): 33-38. (In Russ.).
7. Sekundo W, Kunert K, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, et al. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: Six-month results. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34(9): 1513-1520. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.033
8. Mushkova IA. *Infrared laser keratoplasty in the correction of hyperopia and hyperopic and mixed astigmatism:* Abstract of the Dissertation of Dr. Sc. (Med.). Moscow; 2011. (In Russ.).
9. Tereshchenko YuA, Krivko SV, Sorokin EL. Analysis of the quality of vision in patients with various types of multifocal IOLs in the late postoperative period. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii: sbornik nauchnykh statey.* Moscow; 2013: 185-190. (In Russ.).



**Сведения об авторах**

***Чупров Александр Дмитриевич*** – доктор медицинских наук, профессор, директор, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, https://orcid.org/0000-0001-7011-4220

***Ким Виталий Леонидович*** – врач-офтальмолог, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru, https://orcid.org/0000-0001-6726-0104

***Воронина Александра Евгеньевна*** – кандидат медицинских наук, заведующая научно-образовательным отделом, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@ofmntk.ru, https://orcid.org/0000-0002-0222-6033

**Information about the authors**

***Aleksandr D. Chuprov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, https://orcid.org/0000-0001-7011-4220

***Vitaliy L. Kim*** – Ophthalmologist, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru, https://orcid.org/0000-0001-6726-0104

***Aleksandra E. Voronina*** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Research and Educational Department, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@ofmntk.ru, https://orcid.org/0000-0002-0222-6033


Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

# РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Поваляева Д.А.** [1],
**Коленко О.В.** [1, 2],
**Егоров В.В.** [1, 2],
**Смолякова Г.П.** [1, 2],
**Данилова Л.П.** [1, 2],
**Макарова Т.Е.** [2]

[1] Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211, Россия)
[2] КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Поваляева Дарья Александровна,**
e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Статья получена: 14.07.2021
Статья принята: 30.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Увеличение частоты развития оптического неврита (ОН) среди населения трудоспособного возраста, сложность этиологической диагностики и выбора адекватной этиотропной терапии, а также неутешительный прогноз для зрения ввиду развития атрофии зрительного нерва определяют высокую социальную значимость данной проблемы.*
***Цель:*** *комплексная клиническая, морфофункциональная и лабораторно-иммунологическая оценка результатов применения препарата «Имунофан» в комбинированном лечении ОН, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией (ГВИ).*
***Материалы и методы.*** *В исследовании приняли участие 39 человек (39 глаз) с острым ОН, ассоциированным с ГВИ. Стандартная схема лечения пациентов включала назначение растворов: дексаметазона по убывающей схеме, 1 % препарата «Эмоксипин» 0,5 мл и 12,5 % препарата «Дицинон» 0,5 мл через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство, с последующим назначением лекарственных средств нейропротекции («Пикамилон» и «Семакс»). Все пациенты были разделены на две группы. Основная группа – 22 пациента, стандартное лечение которых в стационаре было дополнено в/м введением препарата «Имунофан» по 50 мкг ежедневно в течение 10 дней. Контрольная группа – 17 пациентов, лечение которых проводили только по стандартной схеме.*
***Результаты.*** *Анализ данных показал, что наиболее значимая положительная динамика была отмечена у пациентов основной группы.*
***Заключение.*** *Клиническая эффективность препарата «Имунофан» в комплексной терапии ОН, ассоциированного с ГВИ, характеризовалась купированием признаков воспаления в зрительном нерве в основной группе сразу после окончания курса лечения, тогда как в контрольной группе – только через 3 месяца; увеличением максимально корригированной остроты зрения в 1,3 раза, снижением частоты развития постневритической атрофии зрительного нерва при сроках наблюдения в 12 месяцев.*

***Ключевые слова:*** *оптический неврит, герпесвирусная инфекция, кортикостероидная терапия, иммунотерапия*

**Для цитирования:** Поваляева Д.А., Коленко О.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Макарова Т.Е. Роль иммунотерапии в комплексном лечении острого оптического неврита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 174-181. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.18

# ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE OPTIC NEURITIS ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS INFECTION

**Povalyaeva D.A.** [1],
**Kolenko O.V.** [1, 2],
**Egorov V.V.** [1, 2],
**Smoliakova G.P.** [1, 2],
**Danilova L.P.**[1, 2],
**Makarova T.E.** [2]

[1] Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Tikhookeanskaya str. 211, Khabarovsk 680033, Russian Federation)

[2] Postgraduate Institute for Public Health Workers (Krasnodarskaya str. 9, Khabarovsk 680009, Russian Federation)

Corresponding author:
**Daria A. Povalyaeva,**
e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *An increase in the incidence of optic neuritis (ON) among the working-age population, the complexity of etiological diagnosis and the choice of adequate etiotropic therapy, as well as a disappointing prognosis for vision due to the development of optic nerve atrophy determines the high social significance of this problem.*
***The aim.*** *Comprehensive clinical, functional, morphometric and laboratory-immunological evaluation of results of using the drug Imunofan® in combined treatment of ON associated with herpesvirus infection (HVI).*
***Materials and methods.*** *The study involved 39 people (39 eyes) with acute ON associated with HVI. The standard treatment regimen for the patients included the appointment of solutions: dexamethasone in a decreasing scheme, a 1 % Emoxypine® preparation 0.5 ml and 12.5 % Dicynone® preparation 0.5 ml through an irrigation system implanted into the retrobulbar space, with subsequent appointment of medicinal means of neuroprotection (Picamilon® and Semax®). All patients were divided into two groups. The main group – 22 patients, whose standard inpatient treatment was supplemented with intramuscular administration of the drug Imunofan®, 50 μg daily for 10 days. The control group consisted of 17 patients, who were treated only according to the standard method.*
***Results.*** *Analysis of obtained data showed that more significant positive dynamics was noted in patients of the main group.*
***Conclusion.*** *The clinical efficacy of the drug Imunofan® in the complex therapy of ON associated with HVI was characterized by relief of signs of inflammation in the optic nerve in the main group immediately after the end of the course of treatment, while in the control group – only after 3 months; an increase in the best corrected visual acuity by 1.3 times, a decrease in the incidence of postneuritic optic nerve atrophy at a follow-up period of 12 months.*

***Key words:*** *optic neuritis, herpesvirus infection, corticosteroid therapy, immunotherapy*

Received: 14.07.2021
Accepted: 30.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Povalyaeva D.A., Kolenko O.V., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Makarova T.E. Role of immunotherapy in complex treatment of acute optic neuritis associated with herpesvirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 174-181. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.18

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящий момент оптический неврит (ОН) достигает 30–40 % в структуре воспалительных заболеваний зрительного пути [1]. Увеличение частоты развития ОН среди населения трудоспособного возраста, сложность его этиологической диагностики и выбора адекватной этиотропной терапии, а также неутешительный прогноз для зрения вследствие развития атрофии зрительного нерва (АЗН) определяют высокую социальную значимость данной проблемы [1, 2].

Наряду с заболеваниями центральной нервной системы, важное значение в этиологии данного заболевания отводится острым и хроническим бактериальным и вирусным инфекциям организма, в том числе герпесвирусной инфекции (ГВИ), которая характеризуется повсеместным распространением и, как правило, хроническим течением, а также разнообразием клинических проявлений вследствие особой склонности к поражению нервных, эпителиальных и иммунных клеток [1, 3–5].

Независимо от места локализации воспалительного процесса ГВИ вызывает изменения системного и локального иммунного статуса, что определяется особенностями её антигенной структуры, уровнем нагрузки, выработки антител, скоростью выведения антигена иммунной системой.

Глюкокортикостероидная (ГКС) терапия – общепризнанный основной способ блокирования иммуноопосредованных механизмов воспаления в зрительном нерве, однако он может приводить к ослаблению иммунной защиты и усилению репликации вируса простого герпеса (ВПГ) [2, 6, 7].

В связи с развитием иммунного дисбаланса при ГВИ, возможностью формирования у пациентов в процессе лечения устойчивости к противовирусной химиотерапии, большинство авторов придерживаются принципов комплексного лечения офтальмогерпеса путём комбинированного назначения этиотропной химио- и иммунокорригирующей терапии [4, 6, 8, 9].

В последние годы перечень иммунотропных средств, применяемых во врачебной практике, пополнился препаратами нового поколения, которые положительно зарекомендовали себя в лечении различных клинических проявлений офтальмогерпеса [4–6, 9–11]. Среди подобных лекарственных средств особого внимания заслуживает «Имунофан» («Бионокс НПП», Россия), в соответствии с инструкцией разрешённый к применению в офтальмологии. Разработчики препарата отмечают, что регуляторный пептид «Имунофан» обладает уникальной способностью восстанавливать полноценное функционирование двух важнейших систем организма: иммунной и антиокислительной, снижать локальный синтез воспалительных цитокинов в очаге поражения, повышать эффективность антибактериальной и противовирусной химиотерапии, препятствовать развитию резистентности. Терапевтическая эффективность «Имунофана» изучена при лечении эндогенных увеитов у взрослых [1] и детей [11–13]. Однако результатов по его применению в лечении пациентов с оптическими невритами ГВИ этиологии в доступной офтальмологической литературе нами не обнаружено.

В связи с этим разработка новых методических подходов к повышению эффективности комплексной терапии пациентов с герпесассоциированным ОН путём включения в её состав иммунопрепаратов нового поколения является актуальной.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Комплексная клиническая, морфофункциональная и лабораторно-иммунологическая оценка результатов применения препарата «Имунофан» в комбинированном лечении ОН, ассоциированного с ГВИ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 человек (39 глаз) с острым односторонним ОН, ассоциированным с ГВИ, в возрасте от 17 до 37 лет (в среднем – 26,5 ± 5,4 года). Воспаление ЗН протекало в форме интраокулярного неврита.

В клиническое исследование не включали пациентов с ОН на фоне рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, а также с тяжёлыми сопутствующими соматическими заболеваниями (сахарный диабет, болезни щитовидной железы и соединительной ткани).

Наряду с ГВИ, в развитии ОН у значительной части обследованных пациентов (31 чел.) были диагностированы сопутствующие заболевания, усугубляющие нарушения в функционировании иммунной системы: острые респираторные вирусные инфекции (24 чел.), обострение хронической воспалительной патологии ЛОР-органов – синуситы, отиты, ларингиты, трахеобронхиты (7 чел.).

У 19 пациентов накануне поступления в стационар имели место клинические герпетические поражения кожи, слизистой носа, губ, полости рта.

При проведении уточняющей лабораторной этиологической диагностики ОН методом иммуноферментного анализа у всех 39 пациентов была подтверждена герпесвирусная инфицированность вследствие обнаружения в сыворотке крови высоких титров IgG антител к ВПГ, превышающих референтные значения в 4–5 раз. У части из них (9 чел.) в сыворотке крови присутствовали также IgM антитела к ВПГ.

При этом серологические исследования показали, что индекс авидности IgG антител к ВПГ у 24 пациентов с ОН был равен 31–49 %, что свидетельствовало, в соответствии с градацией по данным производителя тест-систем, о высоком содержании вирусного антигена и реактивации поздней стадии первичной инфекции. У остальных 15 пациентов индекс авидности IgG антител к ВПГ колебался от 56 до 72 % и указывал на хроническую персистирующую ГВИ и не исключал возможность повторного попадания возбудителя в организм [1, 5].

Стандартная схема лечения пациентов с герпесассоциированным ОН состояла из введения на протяжении

10 дней через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство, растворов: дексаметазона по убывающей схеме (курсовая доза – 60 мг), 1 % препарата «Эмоксипин» 0,5 мл и 12,5 % препарата «Дицинон» 0,5 мл [7].

При клинических проявлениях назолабиального и кожного герпеса к терапии 19 пациентов сразу подключали ацикловир перорально 0,4 мг 5 раз в день, способный включаться в цикл развития вируса на стадии синтеза вирусной ДНК. В остальных случаях (20 чел.) противовирусную химиотерапию назначали через 2 суток от момента поступления в стационар в том же режиме дозирования (после получения результатов исследования на наличие ГВИ).

У 7 пациентов с обострениями сопутствующей бактериальной хронической воспалительной патологии ЛОР-органов, в связи с рекомендациями соответствующих специалистов, лечение было дополнено в/в введением антибиотика ципрофлоксацина 200 мг 2 раза в сутки ежедневно в течение 7 дней.

После окончания этиотропной терапии для стабилизации и повышения зрительных функций на протяжении последующих 20 дней назначали антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое лечение, которое обеспечивалось с помощью перорального приёма препарата «Пикамилон» (50 мг 3 раза в день) и интраназальных инстилляций 0,1 % раствора «Семакс» [14].

В зависимости от проводимого лечения все пациенты были разделены на две группы наблюдения: 1-я (основная, $n = 22$), стандартное лечение которых в стационаре было дополнено в/м введением препарата «Имунофан» по 50 мкг ежедневно в течение 10 дней; 2-я (контрольная, $n = 17$), пациенты которой получали стандартное лечение без «Имунофана». Сформированные клинические группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести воспалительного процесса в зрительном нерве ($p > 0,05$).

Для сравнительной оценки клинической эффективности проводимого медикаментозного лечения методы офтальмологического обследования включали: визометрию (проектор знаков Carl Zeiss Jena, Германия); офтальмоскопию (непрямая бесконтактная с линзой 90 дптр), по результатам которой рассчитывали в баллах суммарный клинический индекс воспалительного процесса (СКИВ) в зрительном нерве, который включал балльную оценку степени выраженности офтальмоскопических симптомов: отёка, гиперемии ДЗН; клеточной воспалительной взвеси в сосудистой воронке и задних отделах стекловидного тела; ретинальных геморрагий; расширения венул сетчатки (0 – симптом отсутствует; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – резко выражен); статическую компьютерную периметрию (Humphrey, Германия) с определением суммарного количества абсолютных и относительных скотом в центральном поле зрения (0–20°); регистрацию показателей электрической чувствительности (ПЭЧ, мкА) и электрической лабильности (ЭЛ, Гц) зрительного нерва на аппарате «Диагност» (Россия), а также латентность (мс) и амплитуду (мкВ) зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» (Россия). Методом оптической когерентной томографии (Cirrus HD-OKT 4000, Carl Zeiss Meditec AG, Германия) проводилось измерение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС, мкм).

Контролем служили морфометрические и электрофизиологические функциональные показатели парных глаз.

Иммунологический мониторинг включал оценку системы клеточного иммунитета, деструктивные изменения которой наступают при ГВИ. Методом иммуноферментного анализа в крови определяли содержание клеток CD3, CD4, CD8 в абсолютных и относительных показателях. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – коэффициент отношения клеток CD4/CD8. Исследования осуществляли в иммунологической лаборатории на базе КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Хабаровска. Расшифровку результатов исследования проводили совместно с врач-иммунологом. За показатели нормы были взяты результаты исследования образцов крови, полученных у доноров на краевой станции переливания крови в возрастной группе от 25 до 40 лет.

Исследование морфофункционального офтальмологического статуса и клеточных факторов иммунитета проводили до начала лечения и через 1 и 3 месяца после его окончания.

Наличие и частоту развития постневритической АЗН в сравниваемых группах оценивали по результатам наблюдения пациентов в течение 12 месяцев.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Перед выполнением исследования у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределений осуществлялась с использование критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где $M$ – среднее значение, $\sigma$ – стандартное отклонение. Количественные показатели сравнивались t-критерием Стьюдента. Критический уровень статистической значимости равен 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В момент поступления в глазной стационар все пациенты предъявляли жалобы на снижение зрения, а значительная часть (27 чел.) из них – на появление тёмного пятна перед глазом. При офтальмоскопии у всех пациентов визуализировались гиперемия и нечёткость контуров диска зрительного нерва (ДЗН), экссудат в сосудистой воронке и в задних отделах стекловидного тела, степень выраженности которых была приблизительно одинаковой в обеих клинических группах. Соответственно СКИВ у пациентов основной группы в среднем составил 13,1 ± 1,3 балла, контрольной – 13,2 ± 1,4 балла ($p > 0,05$).

При изучении функций глаза до лечения характерным являлось равнозначное для основной и контрольной группы снижение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) до 0,16 ± 0,09 и 0,14 ± 0,07 соответственно и нарушение электрофизиологических показателей (ПЭЧ, ЭЛ, ЗВП), а также одинаковое суммарное количество абсолютных и относительных скотом в центральном поле зрения – 19,3 ± 2,5 и 19,1 ± 2,4 соответственно ($p > 0,05$). Морфометрические исследования нервных волокон сетчатки у ДЗН показали одинаковое в обеих группах пациентов увеличение толщины СНВС соответственно до 129,5 ± 10,5 и 130,7 ± 13,3 мкм при 87,5 ± 6,4 мкм в парном глазу.

Результаты иммунологических исследований на момент поступления выявили равноценное снижение относительного и абсолютного содержания клеток CD3 и их субпопуляций (CD4 и CD8) и ИРИ ($p < 0,05$).

Выявленные изменения в клеточном звене иммунитета подтверждают мнение исследователей о том, что офтальмогерпес нужно рассматривать с позиции системного воспалительного ответа с явлениями вторичного иммунодефицитного состояния, в лечении которого приоритет принадлежит общей комбинированной химио- и иммунотерапии [4–6, 8, 9].

В таблице 1 представлена динамика клинико-функциональных и морфометрических показателей при различных методах лечения пациентов с герпесассоциированным ОН.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов основной группы офтальмоскопические признаки воспаления ДЗН полностью регрессировали после окончания лечения. К этому периоду наблюдения в центральном поле зрения исчезли скотомы, произошло восстановление электрофизиологических показателей до уровня, статистически значимо не отличающегося от контроля ($p > 0,05$), МКОЗ в среднем возросла до 0,78 ± 0,01 против 0,16 ± 0,09 исходно ($p < 0,05$). Толщина СНВС уменьшилась по сравнению с исходной в 1,4 раза и статистически значимо не отличалась от показателя интактных глаз ($p > 0,05$). В течение последующих сроков динамического наблюдения достигнутые функциональные результаты в большинстве случаев (20 чел.) оставались стабильными. Только у 2 пациентов основной группы на завершающем этапе (12 мес.) наблюдения была диагностирована постневритическая частичная АЗН, морфофункциональные проявления которой включали деколорацию височной половины ДЗН, уменьшение толщины СНВС на 10–15 мкм по сравнению с нормой, снижение МКОЗ на 0,1–0,2 от ранее достигнутого уровня и ухудшение электрофизиологических показателей.

В контрольной группе полное купирование клинических признаков воспаления ДЗН и исчезновение скотом в центральном поле зрения наступило только к 3-му месяцу от начала лечения. При этом даже к этому периоду наблюдения степень позитивных сдвигов МКОЗ и электрофизиологических показателей глаз была статистически значимо ниже в сравнении с основной группой ($p < 0,01$). На завершающем этапе обследования (на сроке наблюдения 12 мес. после лечения) постневритическая частичная АЗН имела место у 4 пациентов и характеризовалась уменьшением толщины СНВС

**ТАБЛИЦА 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННОГО ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА**

**TABLE 1**

**RESULTS OF COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE CLINICAL SYMPTOMS OF FUNCTIONAL AND MORPHOMETRIC INDEXES AT VARIOUS METHODS OF TREATMENT OF HERPESVIRUS INFECTION-INDUCED OPTIC NEURITIS**

| Показатель | Основная группа ($n = 22$) | | | Контрольная группа ($n = 17$) | | | Показатели интактных глаз |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | До лечения | От начала лечения | | До лечения | От начала лечения | | |
| | | 1 мес. | 3 мес. | | 1 мес. | 3 мес. | |
| СКИВ, баллы | 13,1 ± 1,3 | – | – | 13,2 ± 1,4 | 4,5 ± 1,1* | – | |
| МКОЗ | 0,16 ± 0,09 | 0,78 ± 0,1 | 0,82 ± 0,11 | 0,14 ± 0,07 | 0,65 ± 0,13* | 0,62 ± 0,12* | |
| Толщина СНВС, мкм | 129,5 ± 10,5 | 90,3 ± 2,1 | 88,5 ± 5,2 | 130,7 ± 13,3 | 110,0 ± 3,2*; ** | 80,1 ± 4,9*; ** | 87,5 ± 6,4 |
| СКС в диапазоне 0–20° | 19,3 ± 2,5 | – | – | 19,1 ± 2,4 | 2,8 ± 0,5* | – | |
| ЭФП ЗН: ЗВП (Р100) на вспышку: | | | | | | | |
| Латентность, мс | 138,7 ± 14,3 | 113,4 ± 3,0 | 110,4 ± 12,9 | 139,9 ± 15,8 | 124,4 ± 12,9*; ** | 117,2 ± 12,2*; ** | 110,0 ± 12,5 |
| Амплитуда, мкВ | 4,4 ± 1,2 | 5,9 ± 0,3 | 5,0 ± 0,2 | 4,4 ± 1,3 | 4,9 ± 0,3* | 5,1 ± 0,3 | 5,5 ± 0,9 |
| ПЭЧ, мкА | 230 ± 12,2 | 69,5 ± 1,4** | 64,7 ± 2,2 | 232 ± 13,5 | 85,0 ± 2,4*; ** | 84,4 ± 1,9*; ** | 62,5 ± 5,7 |
| ЭЛ, Гц | 22,2 ± 2,7 | 43,1 ± 1,1 | 45,0 ± 1,5 | 21,4 ± 3,5 | 37,8 ± 0,9*; ** | 41,7 ± 2,3* | 45,5 ± 4,9 |

**Примечание.** * – статистическая значимость отличий от 1-й группы ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость отличий от показателей интактных глаз ($p < 0,05$); СКИВ – суммарный клинический индекс воспаления; МКОЗ – максимально корригированная острота зрения; СНВС – слой нервных волокон перипапиллярной сетчатки; СКС – суммарное количество скотом; ЭФП ЗН – электрофизиологические показатели зрительного нерва; ЗВП – зрительные вызванные потенциалы; ПЭЧ – порог электрической чувствительности; ЭЛ – электрическая лабильность

**ТАБЛИЦА 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННОГО ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА, $M \pm \sigma$**

**TABLE 2**

**RESULTS OF A COMPARATIVE ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL INDEXES OF CELLULAR IMMUNITY OF PATIENTS WITH VARIOUS METHODS OF TREATMENT OF HERPESVIRUS INFECTION-INDUCED OPTIC NEURITIS, $M \pm \sigma$**

| Группа и срок наблюдения | Содержание иммунокомпетентных клеток в крови | | | | | | Иммунорегуляторный индекс клеток CD4/CD8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CD3 | | CD4 | | CD8 | | |
| | % | абс., $10^9$/л | % | абс., $10^9$/л | % | абс., $10^9$/л | |
| | ***Основная группа (n = 22)*** | | | | | | |
| До лечения | 57,28 ± 10,8 | 1,05 ± 0,10 | 30,1 ± 8 | 0,36 ± 0,12 | 12,8 ± 4,0 | 0,3 ± 0,09 | 1,2 ± 0,11 |
| 1 мес. после лечения | 69,0 ± 9,1 | 1,25 ± 0,12 | 42,5 ± 4,0 | 1,25 ± 0,10 | 20,4 ± 3,9 | 0,52 ± 0,05 | 2,4 ± 0,10 |
| 3 мес. после лечения | 69,7 ± 7,0 | 1,2 ± 0,11 | 43,1 ± 9,1 | 1,27 ± 0,13 | 21,7 ± 4,0 | 0,55 ± 0,09 | 2,3 ± 0,12 |
| | ***Контрольная группа (n = 17)*** | | | | | | |
| До лечения | 58,0 ± 9,0 | 1,03 ± 0,09 | 32,1 ± 10,0 | 0,38 ± 0,09 | 13,0 ± 2,6 | 0,32 ± 0,05 | 1,2 ± 0,11 |
| 1 мес. после лечения | 61,5 ± 12,9*; ** | 1,12 ± 0,10*; ** | 36,9 ± 7,7*; ** | 0,41 ± 0,12*; ** | 17,1 ± 3,4*; ** | 0,39 ± 0,04*; ** | 1,05 ± 0,05*; ** |
| 3 мес. после лечения | 66,9 ± 5,4 | 1,15 ± 0,13 | 40,5 ± 6,9 | 0,52 ± 0,14*; ** | 18,5 ± 2,7*; ** | 0,41 ± 0,07*; ** | 1,27 ± 0,09*; ** |
| | ***Норма (практически здоровые люди) (n = 20)*** | | | | | | |
| | 70,2 ± 14,1 | 1,21 ± 0,15 | 43,4 ± 11,0 | 1,28 ± 0,11 | 22,0 ± 3,5 | 0,55 ± 0,11 | 2,32 ± 0,10 |

**Примечание.** * – статистическая значимость отличий от основной группы ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость отличий от нормы ($p < 0,05$).

на 10–20 мкм, снижением МКОЗ на 0,2–0,3 от ранее достигнутого уровня и ухудшением электрофизиологических показателей. Следует отметить, что в контрольной группе в период наблюдения 12 мес. у одного пациента диагностирован рецидив ОН и ещё у одного пациента – развитие ОН на парном глазу.

В таблице 2 представлены показатели клеточного иммунитета у пациентов при различных методах лечения.

Данные, представленные в таблице 2, показали, что у обследованных нами пациентов обеих групп до лечения содержание клеток CD3 (относительное и абсолютное), субпопуляций клеток CD4 и CD8 имело статистически значимую тенденцию к снижению по сравнению с нормой ($p < 0,05$–$0,01$). Наиболее значимо изменялся ИРИ, что указывало на дисбаланс клеточного звена иммунитета.

Анализ количественных показателей клеток CD3 и их субпопуляций через 1 мес. от начала лечения свидетельствовал об их полном восстановлении у пациентов основной группы до уровня здоровых людей ($p < 0,05$). В то же время у пациентов контрольной группы данные показатели достигали оптимальных значений только через 3 мес. от начала лечения, оставаясь, тем не менее, ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). Более того, у пациентов контрольной группы в данный период наблюдения сохранялся выраженный дисбаланс в клеточном звене иммунитета, о чём свидетельствовал низкий ИРИ (1,27 ± 0,09 против 2,32 ± 0,10 в норме) ($p < 0,05$).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных литературы указывает на огромную роль семейства герпесвирусов в развитии распространённых в природе инфекций у человека [4, 6, 9–11].

Этиологическая роль ГВИ в возникновении ОН в офтальмологической литературе не представлена, что существенно ограничивает возможности проведения эффективной терапии.

Существует мнение о том, что у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями герпетической этиологии вследствие сопутствующего вторичного иммунодефицитного состояния противовирусная химиотерапия без восстановления адаптивно-компенсаторных возможностей иммунной системы малоэффективна либо вообще неэффективна. В подобных клинических ситуациях, по мнению исследователей, позитивный результат противовирусной этиотропной терапии может гарантировать только иммуномодулирующая терапия [4–6, 8, 13].

Современная клиническая фармакология располагает большим спектром иммунотропных средств, используемых в клинической медицине, в том числе в офтальмологии, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз с разными способами их введения.

В литературе представлены публикации о патогенетической целесообразности применения при офтальмогерпесе экзогенных интерферонов и их индукторов. Однако высокий риск побочных эффектов (гриппоподоб-

ный, аутоиммунные синдромы), образования антиинтерфероновых аутоантител и феномена гипореактивности снижают клинический эффект лечения, не позволяют в ряде случаев добиться полной нормализации иммунных показателей и избежать повторных рецидивов заболевания [4, 6].

Имеются единичные работы, касающиеся применения препарата «Имунофан» в офтальмологии при лечении эндогенных увеитов у взрослых [1] и детей [11–13]. Однако работ по использованию препарата «Имунофан» в лечении пациентов с ОН ГВИ этиологии в доступной литературе нами не обнаружено.

Результаты нашего исследования показали эффективность данного препарата в комплексном лечении ОН, ассоциированного с ГВИ, что подтверждено более ранними сроками купирования воспаления, более значимым повышением зрительных функций у пациентов, получавших «Имунофан», и меньшим процентом развития АЗН. Также в более ранние сроки произошли и оставались стабильными на протяжении всего срока наблюдения изменения показателей клеточного звена иммунитета. По нашим данным, межгрупповая оценка ИРИ показала его более быстрое возрастание у пациентов основной группы, получавших препарат «Имунофан», и достигала нормальных значений уже спустя 1 месяц после лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность препарата «Имунофан» в комплексной терапии ОН, ассоциированного с ГВИ, характеризовалась в основной группе сокращением сроков купирования признаков воспаления в зрительном нерве к окончанию курсового лечения, в контрольной – только через 3 месяца наблюдения; увеличением МКОЗ в 1,3 раза; снижением частоты развития постневритической АЗН в 2,6 раза при сроках наблюдения 12 месяцев.

Благодаря включению препарата «Имунофан» в комплексную терапию ОН, ассоциированного с ГВИ, отмечается более быстрая нормализации работы иммунной системы с восстановлением показателей клеточного звена иммунитета.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. *Офтальмология. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

2. Нероев В.В., Зуева М.В., Лысенко В.С. *Оптический неврит. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство*. М.; 2014; 1: 66-102.

3. Шмидт Т.Е. Дифференциальный диагноз оптического неврита: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2012; 112(9): 5-9.

4. Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. *Український медичний часопис.* 2012; 5(91): 94-106.

5. Климов В.В., Черевко Н.А., Денисов А.А, Кологривова Е.Н. *Клиническая иммунология и аллергология.* Томск; 2008.

6. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. *Герпесвирусная инфекция человека: Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.; 2013.

7. Данилова Л.П., Смолякова Г.П., Еманова Л.П. *Способ комплексной терапии оптического неврита:* Патент № 2320300 Рос. Федерация; МПК A61F 9/00 (2006.01), A61K 31/573 (2006.01), A61K 31/195 (2006.01), A61K 31/4412 (2006.01), A61K 35/14 (2006.01), A61P 27/02 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». № 2006129884/14; заявл. 18.08.2006; опубл. 27.03.2008; 2008; (9).

8. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

9. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Офтальмогерпес: этиология, клиническая картина и перспективы терапии (литературный обзор). *TERRA MEDICA.* 2015; 1(79): 61-65.

10. Сдобникова С.В., Троицкая Н.А., Сурнина З.В., Патеюк Л.С. Общие и офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций. *Офтальмология.* 2016; 13(4): 228-234. doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-228-234

11. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Герпес-вирусы в офтальмологии. *Вестник офтальмологии.* 2014; 130(4): 127-131.

12. Величко Т.В., Катаргина Л.А., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Роль активации персистентной герпесвирусной инфекции в течение рецидивирующих эндогенных увеитов у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003; (5): 52-55.

13. Ковальчук Л.В., Мартиросова Н.И., Соколова Е.В., Левченко В.А. Основные направления иммунотерапии в офтальмологии. Обзор. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2008; 8(2): 45-50.

14. *Пикамилон – метаболический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике.* М.: Акрихин; 2002.


## REFERENCES


1. Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Neroev VV, Takhchidi KhP. *Ophthalmology. National Guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).

2. Neroev VV, Zueva MV, Lysenko VS. *Optical neuritis. Autoimmune diseases in neurology. Clinical Guide*. Moscow, 2014; 1: 66-102. (In Russ.).

3. Shmidt TE. Differential diagnosis of optical neuritis: literature review. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112(9): 5-9. (In Russ.).

4. Kazimirchuk VE, Mal'tsev DV. Recommendations for the treatment of human herpesvirus infections. *Ukraïns'kiy medichniy chasopis*. 2012; 5(91): 94-106. (In Russ.).

5. Klimov VV, Cherevko NA, Denisov AA, Kologrivova EN. *Clinical Immunology and Allergology*. Tomsk; 2008. (In Russ.).

6. Isakov VA, Rybalkin SB, Romancov MG. *Human Herpesvirus Infection: A Guide for Physicians*. Saint Petersburg; 2013. (In Russ.).

7. Danilova LP, Smoliakova GP, Emanova LP. *Method of complex therapy of optic neuritis.* Patent N 2320300 of the Russian Federation; 2008; (9). (In Russ.).

8. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

9. Chernakova GM, Arzhimatova GSh, Kleshcheva EA, Semenova TB. Ophthalmoherpes: Etiology, clinical features and therapy perspectives. *TERRA MEDICA*. 2015; 1(79): 61-65. (In Russ.).

10. Sdobnikova SV, Troitskaya NA, Surnina ZV, Pateyuk LS. General and ophthalmic manifestations of herpes virus infections. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13(4): 228-234. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-228-234

11. Chernakova GM, Arzhimatova GSh, Kleshcheva EA, Semenova TB. Herpesviruses in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 130(4): 127-131. (In Russ.).

12. Velichko TV, Katargina LA, Krichesvskaya GI, Slepova OS. The role of activation of persistent herpesvirus infection during recurrent endogenous uveitis in children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2003; (5): 52-55. (In Russ.).

13. Kovalchuk LV, Martirosova NI, Sokolova EV, Levchenko VA. Principal trends of immunotherapy in ophthalmology. Review. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya.* 2008; 8(2): 45-50. (In Russ.).

14. *Picamilon – metabolic cerebrovascular agent and nootropic. Application in medical practice.* Moscow: Akrikhin; 2002. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Поваляева Дарья Александровна*** – врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5944-486X

***Коленко Олег Владимирович*** – доктор медицинских наук, директор, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, email: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7501-5571

***Егоров Виктор Васильевич*** – доктор медицинских наук, профессор, главный консультант, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9888-7353

***Смолякова Галина Петровна*** – доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6943-5518

***Данилова Любовь Петровна*** – заведующая отделением комплексно-реабилитационного лечения, врач-офтальмолог, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; ассистент кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0665-1755

***Макарова Татьяна Евгеньевна*** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края

**Information about the authors**

***Daria A. Povalyaeva*** – Ophthalmologist at the Department of Rehabilitation Treatment, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5944-486X

***Oleg V. Kolenko*** – Dr. Sc. (Med.), Director, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-7501-5571

***Victor V. Egorov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Consultant, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9888-7353

***Galina P. Smoliakova*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Ophthalmologist at the Clinical-Expert Department, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6943-5518

***Lubov P. Danilova*** – Head of the Department of Rehabilitation Treatment, Ophthalmologist, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Teaching Assistant at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0665-1755

***Tatiana E. Makarova*** – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Infectious Diseases, Postgraduate Institute for Public Health Workers

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

# РОЛЬ ФОКАЛЬНОЙ СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕТЧАТКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

**Гуро М.Ю.,**
**Хзарджан Ю.Ю.,**
**Балалин А.С.**

Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 80, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Балалин Александр Сергеевич,**
e-mail: a.s.balalin@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

***Введение.*** *Макулярный отёк (МО) сосудистого генеза наиболее часто встречается при диабетической ретинопатии и окклюзии вен сетчатки. Для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения всегда учитывается динамика максимально корригированной остроты зрения, однако, учитывая субъективность данного показателя, необходимо использовать объективные методы оценки морфофункционального состояния сетчатки. К ним относятся оптическая когерентная томография и микропериметрия.*

***Цель исследования. О****ценить роль фокальной светочувствительности сетчатки (ФСЧ) в оценке эффективности микроимпульсного лазерного лечения МО сосудистого генеза.*

***Материал и методы.*** *Группу исследования составили 110 пациентов (110 глаз), из них 74 пациента (74 глаза) с диабетическим макулярным отёком (ДМО) высотой до 500 мкм и 36 пациентов (36 глаз) – с МО до 500 мкм, возникшим на фоне окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: в первой группе субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие проводилось с помощью лазера зелёного диапазона (λ = 532 нм), во второй – с помощью лазера жёлтого диапазона (λ = 577 нм).*

***Результаты.*** *В обеих группах МО статистически значимо уменьшился до 342 ± 11 мкм (M ± σ), максимально корригированная острота зрения и ФСЧ увеличились до 0,59 ± 0,07 и 23,9 ± 1,7 дБ (M ± σ) соответственно. Статистически значимого различия в эффективности лечения в зависимости от длины лазера не выявлено.*

***Выводы.*** *ФСЧ в зоне отёка нейроэпителия (НЭ) имеет обратную корреляцию с толщиной НЭ, является важным показателем оценки функционального состояния сетчатки в макуле и может использоваться для разработки персонализированного подхода к лечению пациента и оценки эффективности лечения МО. Применение субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия для лечения МО сосудистого генеза высотой до 500 мкм эффективно и безопасно, так как позволяет статистически значимо уменьшить толщину НЭ в зоне отёка и улучшить клинико-функциональные показатели, значимо уменьшить повысить ФСЧ сетчатки.*

***Ключевые слова:*** *макулярный отёк, СМИЛВ, оптическая когерентная томография, микропериметрия*

Статья поступила: 14.07.2021
Статья принята: 04.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Гуро М.Ю., Хзарджан Ю.Ю., Балалин А.С. Роль фокальной светочувствительности сетчатки в оценке эффективности микроимпульсного лазерного лечения макулярного отёка сосудистого генеза. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 182-189. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.19

# THE ROLE OF RETINAL FOCAL PHOTOSENSITIVITY IN MICROPULSE TREATMENT OF VASCULAR GENESIS FOCAL MACULAR EDEMA

**Guro M.Yu.,**
**Khzardzhan Yu.Yu.,**
**Balalin A.S.**

Volgograd Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Imeni Zemlyachki str. 80, Volgograd 400138, Russian Federation)

Corresponding author:
**Alexander S. Balalin,**
e-mail: a.s.balalin@gmail.com

## ABSTRACT

***Introduction.*** *Vascular macular edema (ME) is the most common in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. To assess the efficacy and safety of ongoing treatment the dynamics of the best-corrected visual acuity is always taken into account, however, taking into consideration the subjectivity of this indicator, objective methods of assessing the morphofunctional state of the retina should be performed. These include optical coherence tomography and microperimetry.*
***The aim*** *of the study is to evaluate the role of focal retinal photosensitivity (FRP) in assessing the efficacy of micropulse treatment of macular edema of vascular genesis.*
***Material and methods.*** *The study group consisted of 110 patients (110 eyes) including 74 patients (74 eyes) with diabetic macular edema (DME) up to 500 μm and 36 patients (36 eyes) with ME up to 500 μm caused by branch retinal vein occlusion. The patients were divided into two groups randomly: in the first group micropulse was performed using a green laser (λ = 532 nm), in the second group – a yellow laser (λ = 577 nm).*
***Results.*** *In both groups ME decreased significantly to 342 ± 11 μm (M ± σ), maximum corrected visual acuity and FRP increased to 0.59 ± 0.07 and 23.9 ± 1.7 dB (M ± σ), accordingly. Statistically significant difference in treatment efficacy depending on laser length wasn't detected.*
***Conclusion.*** *FRP in the area of edema of neuroepithelium (NE) has a direct correlation with NE thickness and is an important indicator of the retinal functional state and can be used to develop a personalized approach to patient treatment and assess the effectiveness of ME treatment. Application of micropulse for treatment of vascular genesis focal ME with height up to 500 μm is effective and safe, as it allows to decrease reliably the thickness of NE in the edema zone and improve clinical and functional indices, reliably increase FRP.*

***Key words:*** *macular edema, subthreshold micropulse laser photocoagulation, optical coherence tomography, microperimetry*

Received: 14.07.2021
Accepted: 04.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Guro M.Yu., Khzardzhan Yu.Yu., Balalin A.S. The role of retinal focal photosensitivity in micropulse treatment of vascular genesis focal macular edema. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 182-189. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.19

## ВВЕДЕНИЕ

Макулярный отёк (МО) сосудистого генеза возникает на фоне общесоматической патологии, поражающей сосудистую систему организма, заболеваний крови, идиопатических сосудистых аномалий. Наиболее часто встречающиеся сосудистые заболевания сетчатки – это диабетическая ретинопатия (ДР) и окклюзии вен сетчатки (ОВС) [1, 2].

Диабетическая ретинопатия – это ни что иное, как микроангиопатия с преимущественным поражением мелких ретинальных сосудов. Изменения включают в себя капилляропатию в виде дегенеративных изменений сосудистой стенки в сочетании с локальными гематологическими нарушениями, вызванными гипергликемией. Как следствие, происходит окклюзия мелких капилляров с образованием мелкоочаговых зон ишемии, наличие которых, в свою очередь, ведёт к гиперпродукции вазопролиферативных факторов, развитию неоваскуляризации и формированию МО [1–5].

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) представляет собой острое нарушение кровотока в ретинальных венах. Развитию данного заболевания способствует наличие артериальной гипертонии, гиперлипидэмии, сахарного диабета, состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией, васкулита. ОВС часто осложняется МО вне зависимости от того, есть ли значимые зоны ишемии у данного пациента [2].

Успешное лечение МО крайне важно, так как оно нацелено на сохранение, а часто и на улучшение центрального зрения, поэтому так много внимания уделяется данной проблеме в современной офтальмологии. Терапией первой линии в лечении МО при ДР и ОВС является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. При отсутствии ответа на лечение или при наличии противопоказаний к применению ингибиторов ангиогенеза возможно интравитреальное введение кортикостероидов [1, 2]. Данные методы лечения при всей своей эффективности являются инвазивными, проводятся в условиях операционной и имеют достаточно высокую стоимость. Поэтому в случае наличия МО небольшой высоты по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) возможно применение лазернохирургического лечения МО. Наиболее современным и щадящим методом лазерного воздействия является субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие (СМИЛВ) [1–12]. В настоящее время в распоряжении врачей-офтальмологов находятся лазеры с разными длинами волн, способные работать в микроимпульсном режиме. В работе нашей клиники используются два лазера: с длиной волны 532 нм, зелёный диапазон, и с длиной волны 577 нм, жёлтый диапазон. Для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения всегда учитывается динамика максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ). Однако данный показатель субъективен и сильно зависит от состояний оптических сред. Поэтому необходимо включать в протокол исследования объективные методы оценки морфофункционального состояния сетчатки. К ним относятся ОКТ и микропериметрия с оценкой светочувствительности сетчатки и фиксации взора. ОКТ стала золотым стандартом диагностики патологии макулярной области благодаря тому, что позволяет быстро и неинвазивно оценить состояние всех структур сетчатки, выявить МО и измерить его высоту и площадь. Современный вариант ОКТ – это ОКТ с функцией ангиографии. Она позволяет оценить состояние сосудов макулярной и перимакулярной области, выявить и измерить зоны ишемии сетчатки. Однако ОКТ не способна дать объективную оценку функционального состояния сетчатки. Для выполнения этой задачи на помощь офтальмологу приходит микропериметрия. Данный метод позволяет оценить светочувствительность сетчатки в макуле и устойчивость фиксации взора. Последний показатель крайне важен для прогноза возможности пациента читать и заниматься другими видами деятельности, требующими хорошего зрения вблизи [13–16]. Из клинической практики нами замечено, что при небольших по площади МО светочувствительность сетчатки в макуле снижается преимущественно в зоне отёка, не очень сильно влияя на общее значение средней светочувствительности (ССЧ) в целом. Данная особенность может ввести в заблуждение относительно функционального состояния сетчатки, поэтому нами было принято решение оценивать не только ССЧ, но и фокальную светочувствительность (ФСЧ) сетчатки непосредственно в зоне отёка нейроэпителия (НЭ). Благодаря введению в клиническую практику оценки ФСЧ можно с точки зрения эффективности и безопасности более тонко и прицельно оценить результат лечения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль фокальной светочувствительности сетчатки в оценке эффективности микроимпульсного лазерного лечения макулярного отёка сосудистого генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 110 пациентов (110 глаз), из них 74 пациента (74 глаза) с фокальным или диффузным ДМО < 500 мкм (31 мужчина, 43 женщины; возраст от 42 до 86 лет) и 36 пациентов (36 глаз) с фокальным или диффузным МО < 500 мкм, возникшим на фоне окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) (19 мужчин и 17 женщин; возраст от 59 до 73 лет).

Критериями включения в исследования явились:

- наличие диабетического макулярного отёка < 500 мкм;
- наличие макулярного отёка, возникшего на фоне ОВЦВС высотой до 500 мкм.

Критериями исключения из исследования явились:

- диабетический макулярный отёк или макулярный отёк, возникший на фоне ОВЦВС, высотой более 500 мкм, так как большой по высоте отёк НЭ препятствует адекватному проникновению лазерной энергии к пигментному эпителию и плохо поддаётся лечению лазерными методиками;
- наличие эпиретинального фиброза, так как данная патология может препятствовать восстановлению профиля сетчатки в исходе рассасывания интраретинальной жидкости;
- наличие витреоретинальной пролиферации, так как данная патология также проявляется в тракционном воздействии на сетчатку, в том числе в макулярной области, и препятствует восстановлению нормального профиля сетчатки;
- предшествующая лазерная коагуляция в макуле, выполненная в пороговом режиме по методике ETDRS или mETDRS, так как данная методика выполнения лазерной коагуляции вызывает необратимое повреждение пигментного эпителия и смежных структур – нейроэпителия и хориокапилляров;
- наличие выраженных помутнений оптических сред, являющихся препятствием для поступления лазерной энергии к сетчатке;
- аметропии более 15 дптр, так как в данном случае возникают как сложности в адекватной оценке зрительных функций из-за часто присутствующей амблиопии, так и сложности в фокусировке диагностических приборов, оценивающих морфофункциональное состояние сетчатки;
- макулярный отёк другой этиологии;
- воспалительные заболевания переднего и заднего отрезка глаза.

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия с определением максимально корригированной остроты зрения на фороптере Reichert (США); тонометрия (NT-530, NIDEK CO. Ltd, Япония); биометрия (Lenstar LS-900, Haag-Streit, Швейцария); компьютерная периметрия («Периком», НПО СПЕЦМЕДПРИБОР, Россия), биомикроофтальмоскопия с линзой Гольдмана; оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-ангио) на XR Avanti (OptoVue, США). При оценке результатов ОКТ-ангио учитывались объем НЭ сетчатки в макуле, измеренный в режиме Retina Map, толщина нейроэпителия сетчатки в зоне отёка и наличие зон ишемии в режиме Angio Retina.

Для оценки светочувствительности макулы использовался протокол «Expert Exam» на системе MAIA (CenterVue, Италия). При первичном осмотре тестирование выполнялось по стандартной методике 4-2: определение полной световой чувствительности макулы, устойчивости фиксации, 10° сетка стимулов, расчёт среднего значения светочувствительности сетчатки. В послеоперационном периоде для выполнения тестирования без изменений параметров использовался режим «follow-up».

Фокальная светочувствительность сетчатки в зоне максимального отёка НЭ рассчитывалась отдельно как среднее значение группы стимулов в проекции отёка нейроэпителия макулы. Для определения размеров и локализации зоны отёка НЭ использовались данные оптической когерентной томографии.

Диапазон интенсивности стимулов составлял от 0 до 36 дБ, где 0 дБ – это самые яркие стимулы, а 36 дБ – это самые тёмные. Стимулы, отмеченные символом «<0», указывают на максимальную интенсивность (0 дБ), не замеченную пациентом. Система MAIA имеет нормативную базу данных, предназначенную для сравнения результатов тестирования пациента с данными обследования здоровых людей соответствующей возрастной группы. В норме световая чувствительность сетчатки ≥ 25 дБ. Значение фиксации считается устойчивым, если более 75 % точек фиксации находятся в круге диаметром 2°.

Пациенты, обследованные по представленному протоколу, были разделены на две группы случайным образом. В первую группу были включены 40 пациентов (40 глаз) с ДМО, 18 пациентов (18 глаз) с МО на фоне ОВЦВС, которым СМИЛВ проводилось с помощью установки Supra 532 (Quantel Medical, Франция). Во вторую группу вошли 34 пациента (34 глаза) с ДМО и 18 пациентов (18 глаз) с МО на фоне ОВЦВС. СМИЛВ пациентам второй группы проводилось с помощью установки Supra 577 (Quantel Medical, Франция). Количество сеансов СМИЛВ во всех группах составило от 1 до 3 в зависимости от скорости резорбции МО.

Перед СМИЛВ пациентам с ДР по показаниям проводилась панретинальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛК), пациентам с диагнозом ОВЦВС при выявлении зон ишемии проводилась пороговая лазеркоагуляция в зонах ишемии.

Параметры и методика проведения СМИЛВ в обеих группах была одинаковой, отличалась лишь длина волны лазера.

Экспозиция (длительность пакета импульсов) составила 100 мс, коэффициент заполнения – 5 %, период импульса – 2 мс, длительность импульса – 0,1 мс, количество импульсов в пакете – 50. Мощность лазерной энергии подбиралась индивидуально в микроимпульсном режиме парамакулярно до появления едва заметной коагуляционной реакции в виде лёгкого побеления сетчатки в зоне нанесения лазерного аппликата. После этого значение мощности уменьшали до исчезновения коагуляционной реакции и проводили обработку зон отёка НЭ. Нанесение лазерных аппликатов выполнялось в шахматном порядке с расстоянием друг от друга в один аппликат. При распространении отёка НЭ в фовеолярную аваскулярную зону мощность лазерной энергии была дополнительно снижена на 50 %.

Через 1 месяц после вмешательства проводились контрольная ОКТ-ангио и микропериметрия.

Повторный сеанс СМИЛВ проводился при определении остаточного отёка НЭ. В зависимости от динамики снижения отёка НЭ выполнялось от 1 до 3 повторных сеансов лечения с контролем морфофункционального состояния сетчатки через 1 месяц после каждого этапа лечения. Период наблюдения составил от 4 до 9 месяцев.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Numbers (Apple Inc., США) для количественных признаков: МКОЗ, толщина НЭ (мкм), объём НЭ (мм$^3$), ССЧ (дБ), ФСЧ (дБ), фиксация взора (%). При статистической обработке полученных результатов применяли параметрический анализ с определением критерия Стьюдента (t) и уровня статистической значимости ($p$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественная оценка эффективности лечения проводилась по динамике МКОЗ, толщины НЭ сетчатки в зоне максимального отёка, объёма НЭ в макуле по данным ОКТ, ССЧ макулы, ФСЧ в зоне отёка НЭ и фиксации взора по данным микропериметрии. В таблице 1 представлены результаты лечения пациентов с ДМО обеих групп через 1 месяц после последнего этапа лечения.

В таблице 2 представлены результаты лечения пациентов обеих групп с МО на фоне ОВЦВС через 1 месяц после последнего этапа лечения.

На рисунке 1 представлена обратная сильная корреляционная зависимость между толщиной НЭ и ФСЧ после СМИЛВ у пациентов с ДМО.

Ни у одного пациента не наблюдалось осложнений после проведения СМИЛВ. В обеих группах удалось добиться статистически значимого снижения толщины НЭ в зоне отёка и повышения ФСЧ ($t > 2,0$; $p < 0,05$).

**ТАБЛИЦА 1**

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ВИЗОМЕТРИИ, ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ, СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕТЧАТКИ В МАКУЛЕ И ФИКСАЦИИ ВЗОРА У ПАЦИЕНТОВ С ДМО I И II ГРУПП ДО И ПОСЛЕ СМИЛВ, *M* ± σ**

**TABLE 1**

**MEAN VALUES OF VISOMETRY, OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, RETINAL PHOTOSENSITIVITY IN THE MACULA AND FIXATION IN I AND II GROUPS OF PATIENTS WITH DME BEFORE AND AFTER SUBTHRESHOLD MICROPULSE LASER PHOTOCOAGULATION, *M* ± σ**

| Группы | I группа | | | II группа | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | до СМИЛВ | после СМИЛВ | Δ, % | до СМИЛВ | после СМИЛВ | Δ, % |
| МКОЗ | 0,49 ± 0,03 | 0,52 ± 0,09 | 5,77 % | 0,48 ± 0,07 | 0,56 ± 0,06 | 16,6 % |
| Объем НЭ, мм$^3$ | 11,76 ± 0,18 | 10,31 ± 0,34 | –14,1 % | 8,41 ± 0,71 | 6,44 ± 1,23 | –23,4 % |
| Толщина НЭ, мкм | 399 ± 12* | 366 ± 7** | –9 % | 380 ± 10* | 342 ± 11** | –10 % |
| ССЧ, дБ | 22,8 ± 2,6 | 23,58 ± 2,5 | 3,3 % | 24,9 ± 0,7 | 25,3 ± 0,4 | 1,6 % |
| ФСЧ, дБ | 16,1 ± 3,4* | 21,78 ± 2,7** | 26 % | 15,8 ± 1,3* | 20,8 ± 1,6** | 24 % |
| Фиксация взора, % | 87 ± 4,8 | 95,8 ± 1,9 | 9,2 % | 95,5 ± 1,3 | 99,2 ± 0,6 | 3,7 % |

**Примечание.** *, ** – различия между средними значениями статистически значимы ($t > 2,0$; $p < 0,05$)

**ТАБЛИЦА 2**

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ВИЗОМЕТРИИ, ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ, СВЕТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕТЧАТКИ В МАКУЛЕ И ФИКСАЦИИ ВЗОРА У ПАЦИЕНТОВ I И II ГРУПП С МО НА ФОНЕ ОВЦВС ДО И ПОСЛЕ СМИЛВ, *M* ± σ**

**TABLE 2**

**MEAN VALUES OF VISOMETRY, OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, RETINAL PHOTOSENSITIVITY IN THE MACULA AND FIXATION STABILITY IN I AND II GROUPS OF PATIENTS WITH ME AGAINST THE BACKGROUND OF BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION BEFORE AND AFTER SUBTHRESHOLD MICROPULSE LASER PHOTOCOAGULATION, *M* ± σ**

| Показатели | I группа | | | II группа | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | до СМИЛВ | после СМИЛВ | Δ, % | до СМИЛВ | после СМИЛВ | Δ, % |
| МКОЗ | 0,42 ± 0,07 | 0,46 ± 0,09 | 8,7 % | 0,54 ± 0,06 | 0,59 ± 0,07 | 8,5 % |
| Толщина НЭ, мкм | 473 ± 16* | 408 ± 17** | –15,9 % | 412 ± 10* | 366 ± 10** | –12,6 % |
| Объём НЭ, мм$^3$ | 11,1 ± 0,16 | 10,9 ± 0,16 | –1,8 % | 11,6 ± 0,41 | 10,6 ± 0,37 | –9,4 % |
| ССЧ, дБ | 21,0 ± 2,4 | 22,1 ± 3,2 | 5 % | 24,7 ± 0,6 | 25,5 ± 0,4 | 3,1 % |
| ФСЧ, дБ | 16,3 ± 2,9* | 23,2 ± 1,6** | 29,7 % | 16,6 ± 2,4* | 23,9 ± 1,7** | 30,5 % |
| Фиксация взора, % | 82,1 ± 7 | 95,1 ± 2,5 | 13,7 % | 94,4 ± 2,4 | 99,8 ± 0,3 | 5,4 % |

**Примечание.** *, ** – различия между средними значениями статистически значимы ($t > 2,0$; $p < 0,05$)

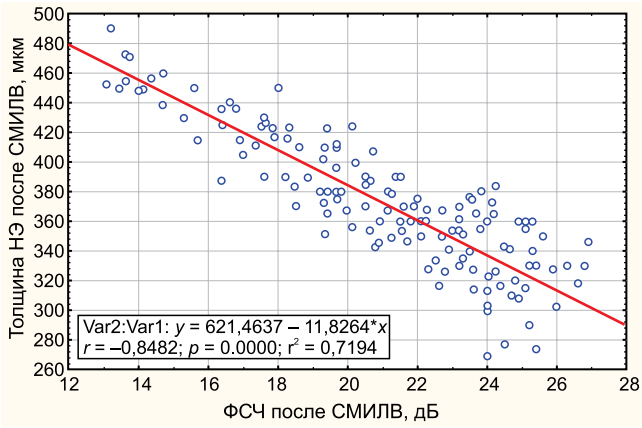



***РИС. 1.***
*Корреляционная зависимость между толщиной НЭ (мкм) и ФСЧ (дБ) после СМИЛВ у пациентов с ДМО*
***FIG. 1.***
*Correlation between NE thickness and FRP after subthreshold micropulse laser photocoagulation in patients with DME*

При этом статистически значимого различия в обеих группах по динамике МКОЗ, среднего значения светочувствительности сетчатки, объёма НЭ не выявлено.

Ни у одного пациента по данным ОКТ не было выявлено ятрогенного поражения пигментного эпителия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы подтвердили связь повышения толщины сетчатки в макулярной области при МО сосудистого генеза со снижением светочувствительности сетчатки, что согласуется с результатами ряда авторов [8, 11, 14, 17]. При этом нам удалось выявить наиболее выраженное снижение ФСЧ сетчатки в проекции максимального отёка НЭ сетчатки. К подобным выводам пришли авторы в результате исследований [8, 17]. ФСЧ сетчатки в зоне отека НЭ повышается в большей степени в результате лечения, чем ССЧ; этот показатель имеет обратную корреляцию с толщиной сетчатки в макуле. Повышение ФСЧ во всех группах оказалось статистически значимым, что делает данный показатель важным для оценки функционального состояния сетчатки в макуле и мониторирования эффективности лечения. Клинико-функциональные результаты лечения пациентов в обеих группах, в том числе такой параметр, как ССЧ сетчатки, показали безопасность СМИЛВ, что согласуется с данными S. Vujosevic и соавт. [12], а также с выводами ряда отечественных и зарубежных коллег, изучавших безопасность применения СМИЛВ [1, 2, 6, 8, 12–16, 18, 19]. Во всех группах наблюдения проведение СМИЛВ позволило уменьшить толщину сетчатки в зоне отёка НЭ, сохранить, а в ряде случаев и улучшить МКОЗ, повысить ФСЧ.

Также нами не было выявлено статистически значимой разницы в результатах лечения пациентов в зависимости от длины волны лазера, на котором проводилось СМИЛВ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка эффективных и безопасных методик лечения патологии макулярной области неразрывно связана с поиском высокочувствительных методов исследования функционального состояния сетчатки в макуле. Оценка светочувствительности сетчатки при помощи микропериметрии – это один из таких современных неинвазивных методов. При этом исследователь может самостоятельно сузить площадь исследования светочувствительности до локальной зоны, поражённой отёком либо дистрофическим процессом другого генеза. Оценка ФСЧ сетчатки важна как для оценки эффективности лечения конкретного пациента, так и для повышения статистической значимости обработки результатов лечения группы пациентов и выявления преимуществ и недостатков сравниваемых методик лечения в зависимости от конечного функционального результата.

## ВЫВОДЫ

ФСЧ в зоне отёка НЭ имеет обратную корреляцию с толщиной НЭ, является важным показателем оценки функционального состояния сетчатки в макуле и может использоваться для разработки персонализированного подхода к лечению пациента и оценки эффективности лечения МО. Применение СМИЛВ для лечения МО сосудистого генеза высотой до 500 мкм эффективно и безопасно, так как позволяет статистически значимо уменьшить толщину НЭ в зоне отёка и улучшить клинико-функциональные показатели, статистически значимо повысить ФСЧ сетчатки. Не выявлено статистически значимой разницы в результатах лечения пациентов с МО лазерами с длиной волны 532 и 577 нм.

**Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. *Диабетическая офтальмопатия.* СПб.: Человек; 2012.

2. Щуко А.Г. *Лазерная хирургия сетчатки.* Иркутск: Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; 2019.

3. Акопян В.С., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Семенова Н.С., Кузьмин К.А., Буряков Д.А. Морфологические и иммуногистохимические особенности субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия на сетчатку. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; (1): 15-16.

4. Буряков Д.А., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Крыль Л.А. Оценка безопасности повторных сеансов субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия при лечении диабетического макулярного отека. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; (3): 19-23.

5. Володин П.Л., Иванова Е.В., Кухарская Ю.И. Навигационное микроимпульсное лазерное воздействие в лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; (4): 343.

6. Володин П.Л., Иванова Е.А., Кухарская Ю.И. *Способ лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки, осложненного макулярным отеком, с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного режима на навигационной лазерной установке Navilas 577s:* Пат. № 2704705 Рос. Федерация; МПК A61F 9/008 (2006.01); патентообладатель Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2018142620; заявл. 04.12.2018; опубл. 30.10.2019. *Бюл*. № 31.

7. Гуро М.Ю., Хзарджан Ю.Ю., Балалин А.С., Потапова В.Н. Эффективность лазерной хирургии при ишемической форме окклюзии ветвей центральной вены сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; (4): 54.

8. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Буряков Д.А. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие при лечении диабетического макулярного отека. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; (1): 58-61.

9. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(10): 1341-1344. doi: 10.1136/bjo.2008.146712

10. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina*. 2014; 34(10): 2010-2020. doi: 10.1097/IAE.0000000000000177

11. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3): 2216-2224. doi: 10.1167/iovs.12-11382

12. Vujosevic S, Frizziero L, Martini F, Bini S, Convento E, Cavarzeran F, et al. Single retinal layer changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018; 49(11): e218-e225. doi: 10.3928/23258160-20181101-22

13. Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Gómez-Culebras MA. Structure-function correlation using OCT angiography and microperimetry in diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2019; (13): 2181-2188. doi: 10.2147/OPTH.S220877

14. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. 2006; 20(7): 805-809. doi: 10.1038/sj.eye.6702014

15. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: Subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina*. 2010; 30(6): 908-916. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986

16. Дедов И.И., Липатов Д.В. Современное состояние и перспективы развития офтальмохирургии при эндокринных нарушениях. *Сахарный диабет*. 2006; 9(3): 28-30.

17. Midena E, Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2011; 25(2): 131-135. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.01.010

18. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет*. М.: Универсим паблишед; 2003.

19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The longterm incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995; 102(1): 7-16. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31052-4

## REFERENCES

1. Balashevich LI, Izmailov AS. *Diabetic ophthalmopathy*. Saint Petersburg: Chelovek; 2012. (In Russ.).

2. Shchuko AG. *Laser surgery of the retina*. Irkutsk; 2019. (In Russ.).

3. Akopyan VS, Kachalina GF, Pedanova EK, Semenova NS, Kuzmin KA, Buryakov DA. Morphological and immunohistochemical features of subthreshold micropulse laser action on the retina. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; (1): 15-16. (In Russ.).

4. Buryakov DA, Kachalina GF, Pedanova EK, Kryl LA. Evaluation of the safety of repeated sessions of subthreshold micropulse laser exposure in the treatment of diabetic macular edema. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; (3): 19-23. (In Russ.).

5. Volodin PL, Ivanova EV, Kukharskaya YuI. Navigational micropulse laser treatment in the treatment of macular edema due to occlusion of a branch of the central retinal vein. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020; (4): 343. (In Russ.).

6. Volodin PL, Ivanova EA, Kukharskaya YuI. *A method for treating thrombosis of a branch of the central retinal vein, complicated by macular edema, with individual selection of micropulse mode parameters on the Navilas 577s navigation laser unit:* Patent No. 2704705 of the Russian Federation. 2019; (31). (In Russ.).

7. Guro MYu, Khzardzhan YuYu, Balalin AS, Potapova VN. Efficiency of laser surgery in ischemic form of occlusion of the central retinal vein branches. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018; (4): 54. (In Russ.).

8. Doga AV, Kachalina GF, Pedanova EK, Buryakov DA. Subthreshold micropulse laser exposure in the treatment of diabetic macular edema. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; (1): 58-61. (In Russ.).

9. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(10): 1341-1344. doi: 10.1136/bjo.2008.146712

10. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina*. 2014; 34(10): 2010-2020. doi: 10.1097/IAE.0000000000000177

11. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3): 2216-2224. doi: 10.1167/iovs.12-11382

12. Vujosevic S, Frizziero L, Martini F, Bini S, Convento E, Cavarzeran F, et al. Single retinal layer changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018; 49(11): e218-e225. doi: 10.3928/23258160-20181101-22

13. Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Gómez-Culebras MA. Structure-function correlation using OCT angiography and microperimetry in diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2019; (13): 2181-2188. doi: 10.2147/OPTH.S220877

14. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. 2006; 20(7): 805-809. doi: 10.1038/sj.eye.6702014

15. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: Subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina*. 2010; 30(6): 908-916. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986

16. Dedov II, Lipatov DV. Current state and prospects for the development of ophthalmic surgery for endocrine disorders. *Diabetes mellitus*. 2006; 9(3): 28-30. (In Russ.).

17. Midena E, Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2011; 25(2): 131-135. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.01.010

18. Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes mellitus*. Moscow: Universim published; 2003. (In Russ.).

19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The longterm incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995; 102(1): 7-16. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31052-4

**Сведения об авторах**

***Гуро Марина Юрьевна*** – врач-офтальмолог, Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: marina-guro@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-4929-740X

***Хзарджан Юлия Юрьевна*** – заведующая офтальмологическим отделением лазерной хирургии, Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: hzardjan@isee.ru, https://orcid.org/0000-0002-2996-5960

***Балалин Александр Сергеевич*** – врач-офтальмолог, Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: a.s.balalin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0941-4184

**Information about the authors**

***Marina Yu. Guro*** – Ophthalmologist, Volgograd Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: marina-guro@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-4929-740X

***Yulia Yu. Khzardzhan*** – Head of the Ophthalmological Unit of Laser Surgery, Volgograd Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: hzardjan@isee.ru, https://orcid.org/0000-0002-2996-5960

***Alexander S. Balalin*** – Ophthalmologist, Volgograd Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: a.s.balalin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0941-4184

**Вклад авторов**

Гуро М.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Хзарджан Ю.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование.

Балалин А.С. – статистическая обработка, редактирование.

# ФОРМИРОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ БАЗЫ ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАММЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АЛГОРИТМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ВРАЧОМ

**Жданов А.Е.** [1],
**Долганов А.Ю.** [1],
**Казайкин В.Н.** [2],
**Борисов В.И.** [1],
**Пономарев В.О.** [2],
**Дороси́нский Л.Г.** [1],
**Лизунов А.В.** [2],
**Лучиан Е.** [3],
**Бао С.** [4]

[1] ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (620078, г. Екатеринбург, ул. Мира, 32, Россия)

[2] АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» (620149, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4А, Россия)

[3] Infineon Technologies Romania SCS (020335, г. Бухарест, бульвар Дмитрие Помпей, 6, Румыния)

[4] Кинг Колледж Лондон, Департамент инженерии (WC2R 2LS, г. Лондон, Странд, Великобритания)

Автор, ответственный за переписку:
**Жданов Алексей Евгеньевич,**
e-mail: a.e.zhdanov@urfu.ru

Статья получена: 31.08.2021
Статья принята: 21.02.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

## РЕЗЮМЕ

*Электроретинография – это неинвазивный электрофизиологический метод, стандартизированный международным обществом клинической электрофизиологии зрения. Начиная с 1989 г. электроретинография используется для клинического применения и стандартизации электрофизиологических протоколов диагностики сетчатки. В фундаментальных офтальмологических исследованиях электроретинография также является хорошо зарекомендовавшим себя методом функциональной диагностики для оценки состояния сетчатки глазного анализатора. Создание стандартизированных протоколов является важным, но часто недооцениваемым фактором для мониторинга успешной молекулярной терапии при дегенерации сетчатки и необходимым для переноса на пациентов. В модели заболевания пигментного ретинита или ахроматопсии, когда поражается преимущественно один тип фоторецепторов, колбочек или палочек, и соответствующий электрический ответ полностью отсутствует, требуется обнаружение даже незначительных улучшений после терапевтического лечения. Таким образом, стандартизированные протоколы позволяют реализовывать электроретинографию в условиях оптимизации чувствительности и специфичности во время клинических испытаний. Следует отметить, что в литературе, посвящённой заболеваниям сетчатки, демонстрируются клинические случаи, при которых у пациентов может быть одновременно несколько заболеваний сетчатки. В таких случаях необходимо с высокой точностью обнаруживать группу характеристик электрофизиологических сигналов с целью улучшения применения различных диагностических решений. Классификация сигналов электроретинограммы напрямую зависит от качества размеченной биомедицинской информации или баз данных, в дополнение к этому точность полученных результатов классификации зависит не только от компьютерных технологий, но и от качества входных данных. Следует отметить, что на сегодняшний день анализ сигналов электроретинограммы осуществляется преимущественно вручную и во многом зависит от опыта клиницистов. Разработка автоматизированных алгоритмов анализа сигналов электроретинограммы может позволить упростить рутинные процессы и улучшить качество диагностики глазных заболеваний. В статье описано формирование параметров педиатрической базы электроретинограммы для разработки алгоритма поддержки принятия решения врачом. Параметры сигналов получены путём извлечения параметров из вейвлет-скалограммы сигнала электроретинограммы с использованием методов цифровой обработки изображений и машинного обучения.*

***Ключевые слова:*** *электроретинография, электроретинограмма, ЭРГ, электрофизиологическое исследование, ЭФИ, вейвлет-анализ, вейвлет-скалограмма, машинное обучение, дерево решений*

**Для цитирования:** Жданов А.Е., Долганов А.Ю., Казайкин В.Н., Борисов В.И., Пономарев В.О., Дороси́нский Л.Г., Лизунов А.В., Лучиан Е., Бао С. Формирование параметров педиатрической базы электроретинограммы для разработки алгоритма поддержки принятия решения врачом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 190-198. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.20

# FORMATION OF THE PEDIATRIC ELECTRORETINOGRAM DATABASE PARAMETERS FOR THE DEVELOPMENT OF DOCTOR'S DECISION-MAKING ALGORITHM

**Zhdanov A.E.** [1],
**Dolganov A.Yu.** [1],
**Kazaykin V.N.** [2],
**Borisov V.I.** [1],
**Ponomarev V.O.** [2],
**Dorosinsky L.G.** [1],
**Lizunov A.V.** [2],
**Luchian E.** [3],
**Bao X.** [4]

[1] Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin (Mira str. 32, Yekaterinburg 620002, Russian Federation)
[2] IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center (Akademika Bardina str. 4A, Yekaterinburg 620149, Russian Federation)
[3] Infineon Technologies Romania SCS (Bulevardul Dimitrie Pompeiu 6, Bucharest 020335, Romania)
[4] King's College London, Department of Engineering (Strand, London WC2R 2LS, United Kingdom)

Corresponding author:
**Aleksei E. Zhdanov,**
e-mail: a.e.zhdanov@urfu.ru

## ABSTRACT

*Electroretinography is a non-invasive electrophysiological method standardized by the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Electroretinography has been used for the clinical application and standardization of electrophysiological protocols for diagnosing the retina since 1989. Electroretinography become fundamental ophthalmological research method that may assesses the state of the retina. To transfer clinical practice to patients the establishment of standardized protocols is an important step. It is important for monitoring successful molecular therapy in retinal degeneration. Retinitis pigmentosa or achromatopsia and, consequently, affected cones or rods photoreceptors is corresponded to complete absent of electrical response. Thus, detection of even modest improvements after therapeutic treatment is required. Standardized protocols allow the implementation of electroretinography under conditions of optimization of sensitivity and specificity during clinical trials. It should be noted that the literature on retinal diseases demonstrates clinical cases in which patients may have several retinal diseases at the same time. In such cases, it is necessary to detect a group of characteristics of electrophysiological signals with high accuracy to improve the application of various diagnostic solutions. The classification of electroretinogram signals depends on the quality of labeled biomedical information or databases, in addition to this, the accuracy of the classification results obtained depends not only on computer technology, but also on the quality of the input data. To date, the analysis of electroretinogram signals is realized manually and largely depends on the experience of clinicians. The development of automated algorithms for analyzing electroretinogram signals may simplify routine processes and improve the quality of diagnosing eye diseases. This article describes the formation of the parameters of pediatric electroretinogram database parameters for the development of doctor's decision-making algorithm. The signal parameters were obtained by extracting the parameters from the wavelet scalogram of the electroretinogram signal using digital image processing and machine learning methods.*

***Key words:*** *electroretinography, electroretinogram, ERG, electrophysiological study, EPS, wavelet analysis, wavelet scalogram, machine learning, decision tree*

Received: 31.08.2021
Accepted: 21.02.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Zhdanov A.E., Dolganov A.Yu., Kazaykin V.N., Borisov V.I., Ponomarev V.O., Dorosinsky L.G., Lizunov A.V., Luchian E., Bao X. Formation of the pediatric electroretinogram database parameters for the development of doctor's decision-making algorithm. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 190-198. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.20

## ВВЕДЕНИЕ

Электроретинограмма – это биомедицинский офтальмологический сигнал, регистрируемый во время электрофизиологического исследования, предназначенный для оценки функции сетчатки путём измерения световых индуцированных электрических ответов клеток сетчатки, включая фоторецепторы во внешней сетчатке (палочковые и колбочковые фоторецепторы), внутренних слоях сетчатки (on- и off-биполярные клетки, клетки Мюллера) и нервных волокон (ганглиозные клетки) [1]. Клинически электроретинография является важной диагностической оценкой для различных заболеваний сетчатки, таких как наследственные заболевания (пигментный ретинит, хориидеремия, дистрофия сетчатки и так далее).

Первое исследование электроретинографии было проведено в 1865 г. шведским врачом Холмгреном на земноводных, затем исследователи обнаружили феномен, согласно которому электрический потенциал глаза живого изменяется из-за светового раздражителя. Непрерывные исследования Бригеля, Цзяня и Эбера позволили определить компоненты сигнала электроретинограммы и их физиологические драйверы [2–4]. Известно, что сигнал электроретинограммы имеет две основных компоненты:

- a-волна – это отрицательная компонента сигнала, амплитуда которой растёт до 30 мс, отражая функциональное состояние фоторецепторов во внешней сетчатке;
- b-волна – это положительная компонента сигнала, показывающая функциональное состояние внутренних слоёв сетчатки [5].

Помимо вышеописанных компонент в электрофизиологии ведутся активные исследования по корреляции ответа клеточных структур сетчатки и компонент сигнала электроретинограммы. В частности, следующие компоненты:

- фотопический отрицательный ответ (PhNR), который представляет собой отрицательный потенциал после b-волны, предоставляющий информацию о функциональном состоянии ганглиозных клеток [6, 7];
- c-волна – это относительно небольшой положительный ответ пигментного эпителия и фоторецепторов после b-волны;
- d-волна следует за c-волной, представляя ответ биполярных клеток;
- x-волна – это начальный положительный пик среди b-волн, который можно увидеть только у пациентов с сетчаткой, имеющей преимущественно колбочковые фоторецепторы [8];
- i-волна – это положительный ответ, который иногда можно увидеть после b-волны, что, вероятно, имеет некоторую связь с активностью внебиполярных колбочек [9].

Следует отметить, что клиническое значение вышеописанных компонент сигнала электроретинограммы всё ещё остаётся предметом споров электрофизиологов. Таким образом, в клинической практике обычно анализируются три основных характеристики сигналов электроретинограммы:

- амплитуда a- и b-волны;
- продолжительность от начала световой стимуляции до пика a-волны, называемой латентностью a-волны;
- временной интервал от начала световой стимуляции до пика b-волны, называемый латентностью b-волны [10].

Безусловно ручной анализ электроретинограммы во многом зависит от опыта клиницистов, так как неправильный диагноз повлечёт за собой упущение возможности восстановления зрительных функций ввиду необратимых функциональных изменений сетчатки глазного анализатора. Таким образом, требуется разработка автоматизированных алгоритмов анализа сигналов электроретинограммы, что требует размеченных баз данных для проверки и валидации анализа [11].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью данной статьи является формирование параметров сигналов электроретинограммы для разработки алгоритма поддержки принятия решения врачом. Предлагается извлечение параметров из вейвлет-скалограммы сигналов электроретинграммы с использованием методов цифровой обработки изображений и машинного обучения. В настоящем исследовании используются педиатрические сигналы электроретинграммы из базы данных, опубликованной на платформе IEEE DataPort [12].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### База данных и описание сигналов электроретинограммы

База данных включает в себя 80 педиатрических сигналов максимальной ЭРГ, являющихся наиболее информативными с точки зрения диагностической значимости. Электроретинография проводились в Екатеринбургском центре МНТК «Микрохирургия глаза». Регистрация сигналов максимальной ЭРГ производилась с помощью компьютеризированной электрофизиологической рабочей станции EP-1000 (Tomey GmbH, Германия).

Нормы педиатрической базы электроретинограммы были определены в соответствии с рекомендациями международного общества клинической электрофизиологии зрения (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision). В соответствии с рекомендациями значения нормы должны включать медианное значение, стандартное отклонение (5-й перцентиль, 95-й перцентиль) для каждого параметра для каждой группы. Результаты работы по определению педиатрических норм представлены на международной конференции IEEE 22nd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM 2021), Алтай, Россия, 30 июня – 4 июля 2021 [13, 14]. В материалах конференции [13, 14] представлена информация о характери-

стиках педиатрической и взрослой баз электроретинограммы с указанием норм сигналов и основных отличий.

На рисунке 1 показан сигнал максимальной ЭРГ в амплитудно-временном и частотно-временном представлении.

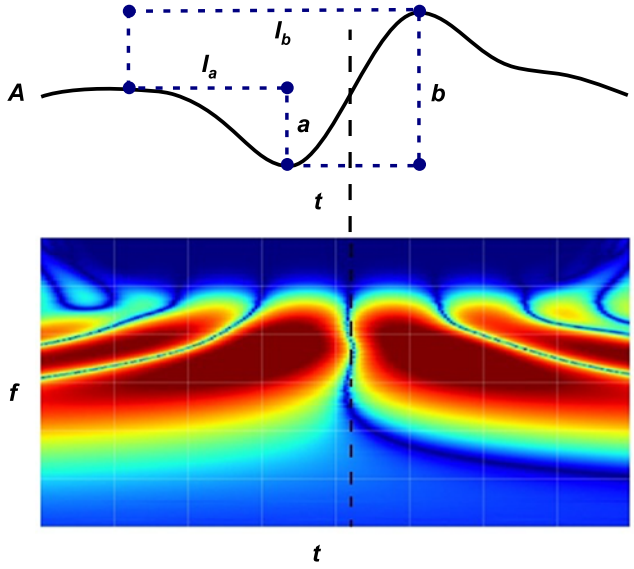



***РИС. 1***.

*Амплитудно-временное и частотно-временное представление сигнала максимальной ЭРГ после темновой адаптации вспышкой яркостью 2,0 кд/м$^2$: a, b – амплитуда a-волны и b-волны; $l_a$, $l_b$ – латентность a-волны и b-волны; A – амплитуда сигнала; f – частота сигнала, t – время сигнала*

***FIG. 1.***

*Amplitude-time and frequency-time representation of the maximum ERG signal after dark adaptation by a flash with a brightness of 2.0 cd/m$^2$: a, b – the amplitudes of the a-wave and b-wave; $l_a$, $l_b$ – latency of a-wave and b-wave; A – the signal amplitude; f – signal frequency, t – signal time*

Минимальный интервал между стимулами составляет 10 или 13 мс. Отметим, что сигнал максимальной ЭРГ включает в себя осциллаторные потенциалы, которые могут быть записаны непосредственно офтальмологической записывающей системой или могут быть получены путём фильтрации сигнала максимальной ЭРГ. Осциллаторные потенциалы извлекаются с помощью фильтра высоких частот 75 Гц и ниже. Настройка фильтра высоких частот остаётся на уровне 300 Гц. Рекомендуемый метод цифровой фильтрации для данного сигнала заключается в удалении Фурье-компонент с частотами менее 75 Гц. Физиологическим драйвером a-волны максимальной ЭРГ являются фоторецепторы и их пострецепторные пути. Физиологический драйвер b-волны максимальной ЭРГ – это в основном палочковые биполярные клетки. Классический амплитудно-временной анализ максимальной ЭРГ предполагает оценку 4 параметров. Амплитуда a-волны максимальной ЭРГ измеряется от средней базовой линии до минимума a-волны. Амплитуда b-волны максимальной ЭРГ измеряется от минимума a-волны до пика b-волны. Латентность a-волны максимальной ЭРГ измеряется от средней базовой линии сигнала до минимума a-волны. Латентность b-волны максимальной ЭРГ измеряется от средней базовой линии сигнала до пика b-волны.

**Расширенный анализ сигналов электроретинограммы с помощью вейвлет-анализа**

Для расширенного анализа сигналов электроретинограммы необходимо определить дополнительные параметры, за исключением амплитуды a- и b-волны, латентности a- и b-волны. Так как сигнал электроретинограммы максимальной ЭРГ является наиболее значимым с точки зрения диагностической ценности, в разделе будут описаны параметры, определяемые из предварительно отфильтрованного сигнала электроретинограммы максимальной ЭРГ.

В нижней части рисунка 1 изображено частотно-временное представление или вейвлет-скалограмма сигнала максимальной ЭРГ без патологий. Вейвлет-скалограмма сигнала максимальной ЭРГ состоит из 6 областей или сегментов, разделённых между собой.

Вейвлет-скалограмма – это двумерное представление одномерных данных сигнала электроретинограммы [15]. На оси *t* указывается время, а на оси *f* – результат вейвлет-преобразования сигнала, соответствующий значению амплитуды сигнала в момент времени *t*. Аналитическое значение такого графического отображения сигнала состоит в том, что разрешение по времени отображается на оси *t*, что даёт дополнительную информацию о динамических свойствах сигнала. Данный способ визуализации позволяет детектировать морфологические отличия сигналов электроретинограммы друг от друга, а также потенциально производить анализ функционального состояния клеток и клеточных структур сетчатки. Вейвлет-скалограммы были получены с использованием функции cwt библиотеки PyWT. В качестве базисной функции был выбран вейвлет гаусса 8-го порядка. Таким образом, для расширенного анализа максимальной ЭРГ, подразумевающего извлечение параметров из вейвлет-скалограммы сигнала с использованием методов цифровой обработки изображений и машинного обучения, могут быть формализованы параметры, приведённые в таблице 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 2 представлено определение наиболее значимых параметров для педиатрической базы ЭРГ с помощью дерева решений.

В частности, на рисунке 2а представлено определение диагностически значимых параметров, производимое по всей группе параметров с учётом латентности и амплитуды a- и b-волны. По параметру латентности b-волны $l_b$ реализуется определение пациентов с патологиями (6). По параметру латентности a-волны $l_a$ реализуется определение пациентов без патологий (9). По параметру сегмента № 4 $t_1$ *90* реализуется разделе-

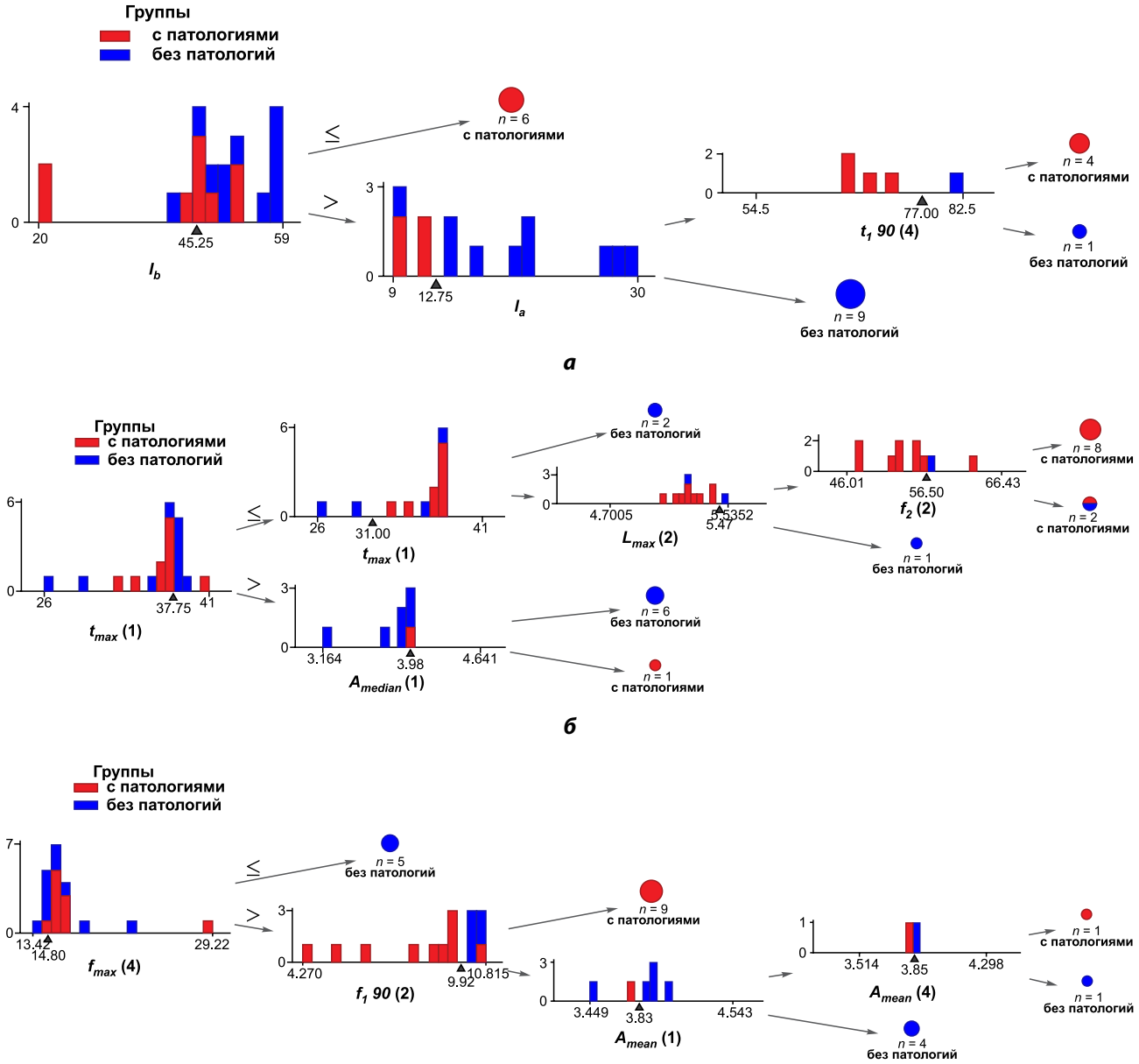



***РИС. 2.***

*Определение диагностически значимых параметров для педиатрической базы максимальной ЭРГ с помощью дерева решений: **а** – по всей группе параметров с учётом латентности и амплитуды a- и b-волны, **б** – по всей группе параметров без учёта латентности и амплитуды a- и b-волны для сегментов № 1 и № 2, **в** – по всей группе параметров без учёта латентности и амплитуды a- и b-волны для сегментов № 1, № 2, № 3 и № 4*

***FIG. 2.***

*Determination of diagnostically significant parameters for pediatric database of maximum ERG using a decision tree: **а** – for the entire group of parameters, taking into account the latency and amplitude of the a- and b-waves, **б** – for the entire group of parameters without taking into account the latency and amplitude of the a- and b-waves for segments No. 1 and No. 2, **в** – for the entire group of parameters without taking into account the latency and amplitude of the a- and b-waves for segments No. 1, No. 2, No. 3 and No. 4*

ние пациентов на пациентов с патологиями (4) и без патологий (1).

На рисунке 2б представлено определение диагностически значимых параметров, производимое по всей группе параметров без учёта латентности и амплитуды a- и b-волны для сегментов № 1 и № 2. По параметру сегмента № 1 $t_{max}$ реализуется определение пациентов без патологий (2). По параметру сегмента № 1 $A_{median}$ реализуется определение пациентов без патологий (6) и с патологиями (1). По параметру сегмента № 2 $L_{max}$ реализуется определение пациентов без патологий (1). По параметру верхней частоты сегмента № 2 $f_2$ реализуется определение пациентов без патологий (2) и с патологиями (8).

На рисунке 2в представлено определение диагностически значимых параметров, производимое по всей группе параметров без учёта латентности и амплитуды

a- и b-волны для сегментов № 1, № 2, № 3 и № 4. По параметру сегмента № 4 $f_{max}$ реализуется определение пациентов без патологий (5). По параметру сегмента № 2 $f_1$ реализуется определение пациентов с патологиями (9). По параметру сегмента № 1 $A_{mean}$ реализуется определение пациентов без патологий (4). По параметру сегмента № 4 $A_{mean}$ реализуется определение пациентов без патологий (1) и с патологией (1).

Проблема эффективной диагностики заболеваний, сопровождающихся нарушениями структур сетчатки, в настоящее время заключается в отсутствии формализованных методик оценки функционального состояния зрительного анализатора человека на базе электрофизиологических сигналов, таких как электроретинограмма и зрительные вызванные потенциалы. Электрофизиологическое исследование – это один из методов диагностики, позволяющий прижизненно, без субъективного влияния испытуемого, выполнять функциональную топографическую оценку нарушений работы всех систем зрительного анализатора. При этом основной областью перспективного использования электрофизиологических исследований является дифференциальная диагностика, которая может быть применена также в доклинической токсикологии и экспериментальном моделировании. Проблема разработки методик анализа электрофизиологических сигналов в офтальмологии связана со сложной морфологической структурой компонент электрофизиологических сигналов, обусловленной генерацией электрических откликов структур и клеточных элементов сетчатки на световые стимулы.

**ТАБЛИЦА 1**

**ПАРАМЕТРЫ РАСШИРЕННОГО АНАЛИЗА ВЕЙВЛЕТ-СКАЛОГРАММЫ МАКСИМАЛЬНОЙ ЭРГ**

**TABLE 1**

**PARAMETERS OF THE ADVANCED ANALYSIS OF THE WAVELET SCALOGRAM OF THE MAXIMUM ERG**

| Обозначение | Наименование | Описание |
|---|---|---|
| $B_{max}$ | Максимальная яркость по всей площади сегмента вейвлет-скалограммы | Данный параметр позволяет оценить амплитуду сегмента сигнала в выделенной частотной и временной областях по всей площади анализируемого сегмента (рис. 3). |
| $f_{max}$, $t_{max}$ | Частота и время максимальной области по всей площади сегмента вейвлет-скалограммы | Данный параметр позволяет оценить частотно-временные координаты максимальной области анализируемого сегмента, связанной с превалированием вклада конкретных клеток или клеточных структур сетчатки (рис. 3). |
| $A_{median}$ | Медианное значение яркости по всей площади сегмента вейвлет-скалограммы | Данный параметр позволяет оценить распределение яркости по всей площади анализируемого сегмента (рис. 3). |
| $A_{mean}$ | Среднее значение яркости по всей площади сегмента вейвлет-скалограммы | Сравнение данного параметра с медианой позволяет оценить смещение сегмента и равномерность распределения яркости по всей площади анализируемого сегмента (рис. 3). |
| $t_1$, $t_2$, $t_1 90$, $t_2 90$, $f_1$, $f_2$, $f_1 90$, $f_2 90$ | Крайние значения частоты и времени по всей площади сегмента вейвлет-скалограммы | Данный параметр позволяет оценить пространственное расположение анализируемого сегмента на вейвлет-скалограмме. Параметры $t_1 90$, $t_2 90$, $f_1 90$, $f_2 90$ – это 90 % от значения параметров $t_1$, $t_2$, $f_1$, $f_2$ (рис. 3). |

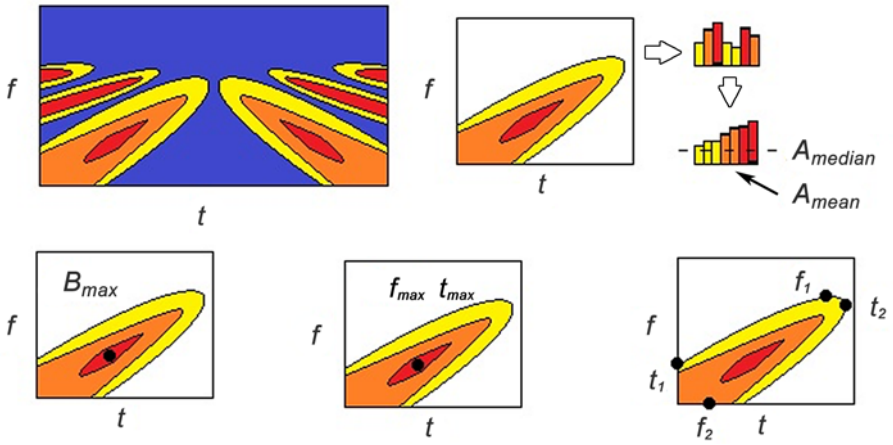



***РИС. 3.***

*Схема определения расширенного анализа вейвлет-скалограммы максимальной ЭРГ*

***FIG. 3.***

*Scheme for determining the extended analysis of the wavelet scalogram of the maximum ERG*

Кроме этого, на сегодняшний день отсутствуют установленные неонатальные, детские и взрослые стандарты электрофизиологических сигналов, учитывающих гендерные, национальные и расовые особенности различных групп пациентов. Текущие стандарты международного сообщества клинической электрофизиологии зрения (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) не учитывают вышеописанные особенности, что усугубляется тем, что некоторые производители электрофизиологического оборудования используют собственные протоколы электрофизиологических исследований, отличающиеся от рекомендованных протоколов международного сообщества клинической электрофизиологии зрения и реализуют хранение результатов исследований в закрытых форматах, что тормозит разработку экспертных систем, систем поддержки принятия решений, нормативов электрофизиологических сигналов, требующих обработки большого количества прецедентов.

**Финансирование**

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности**

В исследовании были использованы алгоритмы, выполненные при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-37-90037.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Verdon WA, Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. A comparison of three techniques to estimate the human dark-adapted cone electroretinogram. *Vision Res.* 2003; 43(19): 2089-2099. doi: 10.1016/s0042-6989(03)00330-4

2. Brigell M, Jeffrey BG, Mahroo OA, Tzekov K. ISCEV extended protocol for derivation and analysis of the strong flash rod-isolated ERG a-wave. *Doc Ophthalmol*. 2020; 140(1): 5-12. doi: 10.1007/s10633-019-09740-4

3. Xiaofan J, Bhatti T, Tariq A, Ting Sh, Williams K, Hysi PG, et al. The rise-time of the rod-driven electroretinogram a-wave measured in over 200 twins: Association with age and estimation of heritability. *Invest Ophthalmol*. Vis Sci. 2021; 62(8): 617.

4. Hébert M, Mérette Ch, Gagné AM, Paccalet Th, Moreau I, Lavoie J, et al. The electroretinogram may differentiate schizophrenia from bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2020; 87(3): 263-270. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.06.014

5. Akula JD, Lyubarsky AL, Naarendorp F. The sensitivity and spectral identity of the cones driving the b-wave of the rat electroretinogram. *Vis Neurosci.* 2003; 20(2): 109-117. doi: 10.1017/s0952523803202029

6. Lingley AJ, Kantungane A-L, Coupland SG. Comparison of the uniform-field electroretinogram and the pattern electroretinogram to checkerboard and bar gratings. *Doc Ophthalmol.* 2020; 140(1): 13-21. doi: 10.1007/s10633-019-09714-6

7. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Walters JW. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthal Vis Sci.* 2001; 42(2): 514-522.

8. Thompson DA, Fujinami K, Perlman I, Hamilton R, Robson AG. ISCEV extended protocol for the dark-adapted red flash ERG. *Doc Ophthalmol.* 2018; 136(3): 191-197. doi: 10.1007/s10633-018-9644-z

9. Frishman L, Sustar M, Kremers J, McAnany JJ, Sarossy M, Tzekov R, et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2018; 136(3): 207-211. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x

10. Youssef P, Nath S, Chaimowitz GA, Prat SS. Electroretinography in psychiatry: A systematic literature review. *Eur Psychiatry*. 2019; 62: 97-106. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.09.006

11. Еремеев А.П., Ивлиев С.А. Разработка базы данных и конвертера для извлечения и анализа специализированных данных, получаемых с медицинского аппарата. *Программные продукты и системы.* 2019; 3(32): 512-517. doi: 10.15827/0236-235X.127.512-517

12. Zhdanov AE, Dolganov AYu, Kazajkin VN, Ponomarev VO, Lizunov AV, Borisov VI, et al. OculusGraphy: Literature review on electrophysiological research methods in ophthalmology and electroretinograms processing using wavelet transform. *2020 International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB)*. 2020: 1-6, doi: 10.1109/EHB50910.2020.9280221

13. Zhdanov AE, Borisov VI, Dolganov AY, Lucian E, Bao X, Kazaijkin VN. OculusGraphy: Norms for electroretinogram signals. *2021 IEEE 22nd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM).* 2021: 399-402. doi: 10.1109/EDM52169.2021.9507597

14. Zhdanov AE, Borisov VI, Dolganov AY, Lucian E, Bao X, Kazaijkin VN. OculusGraphy: Filtering of electroretinography response in adults. *2021 IEEE 22nd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM).* 2021: 395-398. doi: 10.1109/EDM52169.2021.9507654

15. Abbasi H, Bennet L, Gunn AJ, Unsworth ChP. 2D wavelet scalogram training of deep convolutional neural network for automatic identification of micro-scale sharp wave biomarkers in the hypoxic-ischemic EEG of preterm sheep. *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).* 2019: 1825-1828. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857665

## REFERENCES

1. Verdon WA, Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. A comparison of three techniques to estimate the human dark-adapted cone electroretinogram. *Vision Res.* 2003; 43(19): 2089-2099. doi: 10.1016/s0042-6989(03)00330-4

2. Brigell M, Jeffrey BG, Mahroo OA, Tzekov K. ISCEV extended protocol for derivation and analysis of the strong flash rod-isolated ERG a-wave. *Doc Ophthalmol.* 2020; 140(1): 5-12. doi: 10.1007/s10633-019-09740-4

3. Xiaofan J, Bhatti T, Tariq A, Ting Sh, Williams K, Hysi PG, et al. The rise-time of the rod-driven electroretinogram a-wave measured in over 200 twins: Association with age and estimation of heritability. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2021; 62(8): 617.

4. Hébert M, Mérette Ch, Gagné AM, Paccalet Th, Moreau I, Lavoie J, et al. The electroretinogram may differentiate schizophrenia from bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2020; 87(3): 263-270. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.06.014

5. Akula JD, Lyubarsky AL, Naarendorp F. The sensitivity and spectral identity of the cones driving the b-wave of the rat electroretinogram. *Vis Neurosci.* 2003; 20(2): 109-117. doi: 10.1017/s0952523803202029

6. Lingley AJ, Kantungane A-L, Coupland SG. Comparison of the uniform-field electroretinogram and the pattern electroretinogram to checkerboard and bar gratings. *Doc Ophthalmol.* 2020; 140(1): 13-21. doi: 10.1007/s10633-019-09714-6

7. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Walters JW. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthal Vis Sci.* 2001; 42(2): 514-522.

8. Thompson DA, Fujinami K, Perlman I, Hamilton R, Robson AG. ISCEV extended protocol for the dark-adapted red flash ERG. *Doc Ophthalmol.* 2018; 136(3): 191-197. doi: 10.1007/s10633-018-9644-z

9. Frishman L, Sustar M, Kremers J, McAnany JJ, Sarossy M, Tzekov R, et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* 2018; 136(3): 207-211. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x

10. Youssef P, Nath S, Chaimowitz GA, Prat SS. Electroretinography in psychiatry: A systematic literature review. *Eur Psychiatry.* 2019; 62: 97-106. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.09.006

11. Eremeev AP, Ivliev SA. Development of a database and a converter for extracting and analyzing specialized data received from a medical device. *Software & Systems.* 2019; 3(32): 512-517. (In Russ.). doi: 10.15827/0236-235X.127.512-517

12. Zhdanov AE, Dolganov AYu, Kazajkin VN, Ponomarev VO, Lizunov AV, Borisov VI, et al. OculusGraphy: Literature review on electrophysiological research methods in ophthalmology and electroretinograms processing using wavelet transform. *2020 International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB).* 2020: 1-6, doi: 10.1109/EHB50910.2020.9280221

13. Zhdanov AE, Borisov VI, Dolganov AY, Lucian E, Bao X, Kazaijkin VN. OculusGraphy: Norms for electroretinogram signals. *2021 IEEE 22nd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM).* 2021: 399-402. doi: 10.1109/EDM52169.2021.9507597

14. Zhdanov AE, Borisov VI, Dolganov AY, Lucian E, Bao X, Kazaijkin VN. OculusGraphy: Filtering of electroretinography response in adults. *2021 IEEE 22nd International Conference of Young Professionals in Electron Devices and Materials (EDM).* 2021: 395-398. doi: 10.1109/EDM52169.2021.9507654

15. Abbasi H, Bennet L, Gunn AJ, Unsworth ChP. 2D wavelet scalogram training of deep convolutional neural network for automatic identification of micro-scale sharp wave biomarkers in the hypoxic-ischemic EEG of preterm sheep. *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).* 2019: 1825-1828. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857665

**Сведения об авторах**

***Жданов Алексей Евгеньевич*** – аспирант, инженер-исследователь, Институт радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ), ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», e-mail: a.e.zhdanov@urfu.ru, https://orcid.org/0000-0003-4725-3681

***Долганов Антон Юрьевич*** – кандидат технических наук, доцент, младший научный сотрудник, Институт радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ), ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», e-mail: anton.dolganov@urfu.ru, https://orcid.org/0000-0003-2318-9144

***Казайкин Виктор Николаевич*** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», e-mail: mntk2310000@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9569-5906

***Борисов Василий Ильич*** – кандидат технических наук, доцент, Институт радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ), ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», e-mail: v.i.borisov@urfu.ru, https://orcid.org/0000-0003-0486-7552

***Пономарев Вячеслав Олегович*** – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по научно-клинической работе, врач-офтальмохирург, АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», e-mail: mntk2310000@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2353-9610

***Доросинский Леонид Григорьевич*** – доктор технических наук, профессор, Институт радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ), ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», e-mail: l.g.dorosinskiy@urfu.ru

***Лизунов Александр Владиленович*** – врач-офтальмолог, АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», e-mail: mntk2310000@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7019-3002

***Евдочим Лучиан*** – руководитель проектов, Infineon Technologies Romania SCS, e-mail: lucy_evd12@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3484-8985

***Синти Бао*** – исследователь, Департамент инженерии, Кингс Колледж Лондон, e-mail: xinqi.bao@kcl.ac.uk, https://orcid.org/0000-0002-7117-1267

**Information about the authors**

***Aleksei E. Zhdanov*** – Postgraduate, Research Engineer, Institute of Radioelectronics and Information Technologies, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, e-mail: a.e.zhdanov@urfu.ru, https://orcid.org/0000-0003-4725-3681

***Anton Yu. Dolganov*** – Cand. Sc. (Techn.), Docent, Junior Research Officer, Institute of Radio Electronics and Information Technologies, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, e-mail: anton.dolganov@urfu.ru, https://orcid.org/0000-0003-2318-9144

***Viktor N. Kazaykin*** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, e-mail: mntk2310000@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9569-5906

***Vasilii I. Borisov*** – Cand. Sc. (Techn.), Associate Professor, Institute of Radio Electronics and Information Technologies (IRIT-RTF), Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, e-mail: v.i.borisov@urfu.ru, https://orcid.org/0000-0003-0486-7552

***Vyacheslav O. Ponomarev*** – Cand. Sc. (Med.), Deputy General Director for Scientific and Clinical Work, Ophthalmic Surgeon, IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, e-mail: mntk2310000@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2353-9610

***Leonid G. Dorosinsky*** – Dr. Sc. (Techn.), Professor, Institute of Radio Electronics and Information Technologies, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, e-mail: l.g.dorosinskiy@urfu.ru

***Alexander V. Lizunov*** – Ophthalmologist, IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, e-mail: mntk2310000@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7019-3002
***Evdochim Lucian*** – Project Manager, Infineon Technologies Romania SCS, e-mail: lucy_evd12@yahoo.com, 0000-0003-3484-8985
***Xinqi Bao*** – Research Officer, Department of Engineering, King's College London, e-mail: xinqi.bao@kcl.ac.uk, https://orcid.org/0000-0002-7117-1267

**Вклад авторов**

Жданов А.Е. – написание текста.
Долганов А.Ю. – написание текста.
Казайкин В.Н. – научное редактирование.
Борисов В.И. – оформление библиографии.
Пономарев В.О. – техническое редактирование.
Доросинский Л.Г. – техническое редактирование.
Лизунов А.В. – оформление библиографии.
Лучиан Е. – написание текста.
Бао С. – написание текста.

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

# ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ
# PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

## АРТ-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАЗВИТИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА СТУДЕНТОВ

**Ларионова Л.И.** [1],
**Азарова Л.Н.** [2]

[1] ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет» (129226, г. Москва, 2-й Сельскохозяйственный пр-д, 4, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Ларионова Людмила Игнатьевна,** e-mail: larionova.lign@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

*В статье представлен обзор отечественных исследований, цель которого заключается в обобщении результатов в области развития эмоционального интеллекта студентов средствами арт-технологий и поиска актуальных направлений будущих исследований. Актуальность проблемы развития эмоционального интеллекта у современных студентов определяется задачами высшего образования. Несмотря на серьёзный опыт по использованию искусства в обучении и воспитании личности, накопленный в России, активное проникновение арт-технологий в систему образования стало происходить сравнительно недавно, чем объясняются временные рамки обзорного исследования – 2019–2021 гг. Анализ был выполнен в декабре 2021 г. с использованием национальной библиографической базы данных научного цитирования. Поиск исследований проводился с использованием комбинации ключевых слов «эмоциональный интеллект», «развитие эмоционального интеллекта студентов», «арт-терапия», «педагогическая арт-терапия», «арт-технологии», «арт-терапия в вузе» на русском языке. Из 902 публикаций, посвящённых арт-терапии, проблеме использования арт-технологий в вузе, развитию эмоционального интеллекта посредством арт-технологий, авторами было отобрано 49 публикаций. Анализ отобранных публикаций показал, что проблема развития эмоционального интеллекта вызывает повышенный интерес у исследователей. Однако развитие эмоционального интеллекта у студентов не является приоритетным направлением. В системе профессионального образования теме эмоционального интеллекта внимания уделяется недостаточно, что является недопустимым и не соответствует требованиям, предъявляемым к уровню подготовки современных специалистов. В исследованиях последних лет недостаточно раскрыты возможности использования арт-технологий в развитии эмоционального интеллекта студентов. Нуждаются в дальнейшей разработке программы по развитию эмоционального интеллекта студентов, представление и описание арт-терапевтических техник и методик, их место и роль в развитии эмоционального интеллекта. Несомненно, перспективным направлением будет наращивание доказательной базы и обоснование методов проверки эффективности различных арт-технологий.*

***Ключевые слова:*** *эмоциональный интеллект, развитие эмоционального интеллекта студентов, арт-технологии, арт-терапия, арт-педагогика, обучение в вузе, профессиональная подготовка*

Статья получена: 06.02.2022
Статья принята: 12.04.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Ларионова Л.И., Азарова Л.Н. Арт-терапевтические технологии в развитии эмоционального интеллекта студентов. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 199-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.21

# ART TECHNOLOGIES IN THE DEVELOPMENT OF STUDENTS' EMOTIONAL INTELLIGENCE

**Larionova L.I.** [1],
**Azarova L.N.** [2]

[1] Moscow City University
(Vtoroy Selskohoziajstvenny proezd
4/1, Moscow 129226,
Russian Federation)
[2] Dmitry Mendeleev University
of Chemical Technology of Russia
(Miusskaya square 9, Moscow 125047,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Liudmila I. Larionova,**
e-mail: larionova.lign@yandex.ru

## ABSTRACT

*The article presents an overview of domestic research devoted to the development of students' emotional intelligence by means of art technologies. The relevance of the problem of developing emotional intelligence in modern students is determined by the objectives of higher education. Despite the serious experience gained in Russia in the use of art in teaching and personal education, the active penetration of art technologies into the education system began to occur relatively recently, which explains the time frame of the review study – 2019–2021. The analysis was performed in December 2021 using the national bibliographic database of scientific citation. The research was conducted using such combinations of keywords as "emotional intelligence", "development of emotional intelligence of students", "art therapy", "pedagogical art therapy", "art technology", "art therapy at the university" in Russian for the period of 2019–2021. Out of 902 publications devoted to art therapy, the problem of using art technologies in higher education, the development of emotional intelligence through art technologies, the authors selected 49 publications. The analysis of the selected publications showed that the problem of the development of emotional intelligence arouses increased interest among researchers. However, the development of emotional intelligence in students is not a priority. In the system of professional education, the topic of emotional intelligence is not given enough attention, which is unacceptable and does not meet the requirements for the level of training of modern specialists. In recent studies, the possibilities of using art technologies in the development of students' emotional intelligence have not been sufficiently disclosed. There is a need for further development of a program for the development of students' emotional intelligence, presentation and description of art therapy techniques and techniques, their place and role in the development of emotional intelligence. Undoubtedly, building up the evidence base and substantiating methods for verifying the effectiveness of various art technologies will be a promising direction.*

***Key words:*** *emotional intelligence, development of students' emotional intelligence, art technologies, art therapy, art pedagogy, university education, professional training*

Received: 06.02.2022
Accepted: 12.04.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Larionova L.I., Azarova L.N. Art technologies in the development of students' emotional intelligence. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 199-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.21

## РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Эмоциональный интеллект вошёл в область научного исследования в 1990 г. благодаря работам Дж. Мэйера и П. Сэловея и сразу стал активно изучаться зарубежными (Дж. Гилфорд, Г. Гарднер, А. Нойбауэр, Х. Фройдентхалер, Д. Карузо, Р. Бар-Он, Х. Вайсбах, Э. Фернхем) и отечественными (Д.В. Люсин, А.И. Савенков, О.И. Власова, Г.В. Юсупова, М.А. Манойлова, А.П. Лобанов, И.Н. Андреева) учёными.

В настоящее время не существует единого подхода в определении эмоционального интеллекта. Каждый исследователь придавал этому феномену своё значение и наделял его различными компонентами. На сегодняшний день в психологии насчитывается более 7 моделей эмоционального интеллекта. Дж. Мэйер и П. Сэловей [1] стали определять эмоциональный интеллект как способность перерабатывать информацию, содержащуюся в эмоциях: «определять значение эмоций, их связи друг с другом, использовать эмоциональную информацию в качестве основы для мышления и принятия решений». Гоулман Д. [2] утверждает, что эмоциональный интеллект играет положительную роль в жизни людей, независимо от их статуса и возраста. Он обращает внимание на то, что интеллект влияет на успешность в жизни человека на 20 %, тогда как компетенции, включённые в эмоциональный интеллект, на 80 % воздействуют на благополучие в жизни. Эмоциональный интеллект определяется Д. Гоулманом как способность человека расшифровывать свои эмоции и эмоции других людей и использовать полученную эмоциональную информацию в достижении собственных целей.

Среди отечественных исследователей широко известен своей моделью эмоционального интеллекта современный психолог Д.В. Люсин [3]. Данная модель связана как с когнитивными составляющими, так и с личностными характеристиками индивида, которые оказывают воздействие на степень развития эмоционального интеллекта. Модель эмоционального интеллекта Д.В. Люсина имеет двустороннюю направленность – на себя и окружающих людей, что описывается как внутриличностный и межличностный эмоциональный интеллект. Д.В. Люсин определил эмоциональный интеллект как способность понимать свои и чужие эмоции и управлять ими. К пониманию эмоций относится способность узнать и идентифицировать эмоцию, а также определять причины, обуславливающие эти эмоции; к управлению эмоциями относится возможность контролировать насыщенность эмоций, а также произвольно провоцировать появление необходимой эмоции.

В последнее время в психолого-педагогической литературе освещаются вопросы теоретических и методологических основ эмоционального интеллекта (И.С. Степанов, Т.В. Манянина); аспекты, связанные с возрастными особенностями эмоционального интеллекта (К.С. Кузнецова, Ю.В. Давыдова, Л.Н. Вахрушева); специфика эмоционального интеллекта у студентов различных направлений подготовки (И.Н. Мещерякова, О.А. Айгунова, Г.В. Нуриева); профессиональная специфика эмоционального интеллекта (Т.И. Солодкова, Р.А. Кудрин); изучение взаимосвязи эмоционального интеллекта с эффективностью профессиональной деятельности, лидерством и социальным успехом, некоторыми личностными характеристиками (А.С. Петровская, О.В. Белоконь, С.А. Григорьев); особенности эмоционального интеллекта в контексте проблемы одарённости личности (Л.И. Ларионова, О.М. Зверев, Д.В. Богданов).

Проблема развития эмоционального интеллекта у студентов также широко представлена в научных работах последних лет (А.М. Белобородов, С.А. Григорьев, А.М. Двойнин, И.Н. Мещерякова, Г.Р. Нуриева, Н.А. Овешникова, О.Б. Полякова, Г.И. Родионова, Д.В. Фурсова, М.М. Царенкова и др.).

Актуальность проблемы развития эмоционального интеллекта у современных студентов определяется задачами высшего образования. Профессионализм и самопознание личности неразрывно связаны между собой. Профессиональное саморазвитие во многом зависит от стремления человека к личностному росту. Значимое место в подготовке специалиста должно отводиться приобретению навыков, которые оказывают влияние на профессиональное становление. Навыки, связанные с пониманием и управлением эмоциями, имеют особое значение.

**Эмоциональный интеллект и проблема эмоциональных состояний.** Необходимость развития эмоционального интеллекта студентов отмечается в работах современных учёных. Вызывают интерес данные, полученные В.И. Долговой и М.Ю. Буслаевой [4] в результате изучения эмоциональной устойчивости студентов колледжа (под эмоциональной устойчивостью понимается неподверженность эмоциональных процессов внешним и внутренним отрицательным влияниям). Авторы выявили специфические особенности эмоциональной устойчивости, характерные для студентов с различной степенью выраженности учебной мотивации. Так, у студентов с высокой мотивацией определён низкий уровень тревожности, что позволяет им лучше владеть своей эмоциональной сферой. Эмоциональная устойчивость активно развивается в этот период, так как является результатом деятельности студента в сложных ситуациях, которым наполнена жизнь современного студента, например, ситуация эмоционального стресса. В исследованиях Е.А. Раевской [5] установлено, что в стрессовой ситуации находятся от 30 до 60 % первокурсников. Положительные эмоции автор считает маркерами успешной адаптации, отрицательные – дезадаптации. Свыше 18 % первокурсников переживают отрицательные эмоции, что оказывает значительное влияние на учебную деятельность, общее состояние и является показателем недостаточного развития эмоционального интеллекта в целом.

Исследование Д.С. Никулиной [6] показало наличие взаимосвязи между эмоциональной направленностью личности студента и уровнем удовлетворённости жизнью. Она доказала, что студенты с высоким уровнем удовлетворённости жизнью переживают разнообразные эмоции, многомерно воспринимают окружающую действительность. У студентов со средним индексом

жизненной удовлетворённости выражено стремление к успешности, желание получить признание окружающих, преобладает гностический, праксический и пугнический тип эмоциональной направленности. Студенты с низким уровнем удовлетворённости жизнью демонстрируют стремление к самоутверждению и славе, им важно признание их значимости, одарённости, уникальности другими людьми. Для них характерно преобладание праксического и пугнического типа эмоциональной направленности.

В исследовании Д.В. Фурсовой [7] эмоциональный интеллект студентов определялся как условие учебной успешности. Исследуя проблему позитивности образа мира и образа «Я» у студентов, О.В. Цаплина [8] выявила, что у большинства обследуемых присутствует негативный эмоциональный фон, наличие по отношению к себе таких эмоциональных реакций, как как раздражение, презрение и пр. Исследования, проведённые под руководством Л.И. Ларионовой [9] на базе различных вузов, говорят о наличии следующих проблем у студентов в эмоциональной сфере: недостаточная осознанность своих и чувств и эмоций, а также чувств и эмоций других людей; низкий уровень развития способности управлять своими эмоциями.

Данные о связи возраста и развития эмоционального интеллекта неоднородны. Результаты обзора, проведённого О.М. Исаевой и С.Ю. Савиновой [10], показали наличие дискурса о сензитивных периодах для этого феномена. А. Белобородов и Е. Сыманюк [11] доказали, что учебная среда вуза обладает потенциальными возможностями для работы с эмоциональной сферой обучающихся и формирования необходимой современному специалисту эмоциональной компетентности.

В психолого-педагогической литературе отмечается множество подходов к развитию эмоционального интеллекта, предполагающих использование различных технологий: рефлексивный анализ эмоциональных состояний, технологии работы с телом, когнитивно-поведенческие технологии и др.

Особенность нашего исследования заключается в рассмотрении роли творчества и разнообразной творческой деятельности в развитии эмоционального интеллекта современных студентов, в использовании арт-терапевтических технологий.

**Арт-терапевтические технологии и педагогическая арт-терапия.** Понятие «арт-терапевтическая технология» ещё не имеет точного определения. Если рассматривать его относительно сферы образования, наиболее близким к нему является понятие «арт-технологии», которое М.В. Киселёва [12] связывает с инновационным подходом в образовании, рассматривает как новую форму взаимодействия обучаемого и обучающегося, направленную по повышение эффективности учебного процесса. Интересно определение Е.В. Тарановой [13], которая рассматривает арт-технологии как совокупность средств, принципов и механизмов разных видов искусства, использующихся для пробуждения художественной активности личности в целях оптимального профессионально-педагогического решения задач воспитания, обучения и развития (не преследуя при этом специальных целей серьёзного художественного образования).

Мы считаем целесообразным раскрыть понятие «арт-терапевтические технологии» через понятия «арт-терапия» и «педагогическая арт-терапия». Несмотря на то, что сам термин «арт-терапия» появился только в 1938 г., в 30-е годы XX в. закладываются теоретические и практические основы арт-терапии. Существенный вклад в теоретические основы арт-терапии внёс психоанализ (З. Фрейд), а потом аналитическая психология (К. Юнг), где рисование использовалось для подтверждения идеи существования персональных и универсальных символов, а также описал возможность применения рисунка в терапевтическом процессе. Практическая арт-терапия также активно развивается с 1920-х годов. Сначала искусство начинает отделяться от лечения разного рода деятельностями, затем применяется как средство лечения в здравоохранении. Арт-терапия используется в лечебных заведениях, санаториях и профилакториях. В 1938 г. (А. Хил) открываются возможности и сила рисования одновременно как лечебного и воспитательного средства, что постепенно приводит к проникновению нового направления в социальную работу, педагогику и психологию. Появляются опыты применения искусства в практике оказания помощи во всех её элементах – в диагностике, в консультировании, в воспитании, терапии и коррекционной деятельности.

В настоящее время в русскоязычных источниках существуют различные трактовки термина «арт-терапия». Мы опираемся на определение, представленное в Резолюции Арт-терапевтической ассоциации, основателем которой является А.И. Копытин, где арт-терапия характеризуется как «система психологических и психофизических лечебно-коррекционных воздействий, основанных на занятиях клиентов/пациентов изобразительной деятельностью, построении и развитии терапевтических отношений. Она может применяться с целью лечения и предупреждения различных болезней, коррекции нарушенного поведения и психосоциальной дезадаптации, реабилитации лиц с психическими и физическими заболеваниями и психосоциальными ограничениями, достижения более высокого качества жизни и развития человеческого потенциала» [14].

Педагогическая арт-терапия, как отмечает А.И. Копытин [15], занимается вопросами социализации и воспитания личности. Педагогическая арт-терапия предполагает использование искусства и творческой деятельности с целью оказания «исцеляющего» воздействия на личность, повышения её психосоциальной адаптации, изменения стереотипного поведения, развития творческой индивидуальности. Педагогическая арт-терапия или арт-педагогика может быть использована в психолого-педагогическом сопровождении образовательного процесса в образовательных организациях общего, профессионального и дополнительного образования. Методы педагогической арт-терапии являются эффективным способом выражения эмоций, гармонизации эмоционального самочувствия и сохранения и улучшения психологического здоровья. А.И. Копытин

рассматривает термины «арт-педагогика» и «педагогическая арт-терапия» как синонимичные, при этом указывает на то, что в отечественной науке определения арт-педагогики многообразны. Так, Н.Ю. Сергеева рассматривает арт-педагогику как практическое направление педагогической науки, основанное на применении различных средств искусства для решения профессиональных педагогических задач. В.П. Анисимов представляет её, прежде всего, как технологию воспитания, социализацию и развития личности, базирующуюся на использовании искусства [15]. Е.А. Медведева [16] представляет арт-педагогику как синтез искусства и педагогики, сущность которой видит и в формировании у детей, включая и детей с проблемами, основ художественной культуры и в овладении практическими умениями в разных видах художественной деятельности. В данном исследовании мы опираемся на мнение А.И. Копытина, который пишет, что арт-педагогику можно рассматривать «в качестве частной – педагогической – модели арт-терапии» [17]. Эту позицию развивает Л.Д. Лебедева, рассматривая педагогическую модель арт-терапию как одну из составляющих триады (трёх моделей арт-терапии) феномена арт-терапии – медицинской, социальной, педагогической. Автор пишет: «Педагогическая модель арт-терапии (упрощённо: педагогическая арт-терапия) отражает специфику деятельности подготовленного к арт-терапевтической работе специалиста с базовым психолого-педагогическим образованием в учебных учреждениях различного вида» [18].

Несмотря на серьёзный опыт по использованию искусства в обучении и воспитании личности, накопленный в России, как одно из направлений психологической деятельности в нашей стране арт-терапия появилась в 1990-е годы. Однако её активное проникновение в систему образования стало происходить сравнительно недавно, при этом в первую очередь арт-терапия появилась в системе дополнительного образования, далее – в дошкольных образовательных организациях, в средней школе, и в последнюю очередь в системе высшего и среднего профессионального образования. Этим объясняется временные рамки нашего обзорного исследования – 2019–2021 гг.

## РАЗДЕЛ 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Цель исследования**

Провести обзор ключевых статей отечественных исследователей, представленных в системе РИНЦ, для обобщения результатов в области развития эмоционального интеллекта студентов средствами арт-терапевтических технологий и поиска актуальных направлений будущих исследований.

***Отбор исследований для анализа.*** Обзор исследований, посвящённых теме развития эмоционального интеллекта студентов средствами арт-терапевтических технологий, был выполнен в декабре 2021 г. (с 15.12.2021 по 25.12.2021) с использованием национальной библиографической базы данных научного цитирования (далее – РИНЦ). Поиск исследований проводился с использованием комбинаций ключевых слов «эмоциональный интеллект», «развитие эмоционального интеллекта студентов», «арт-терапия», «педагогическая арт-терапия», «арт-технологии», «арт-терапия в вузе» на русском языке за период 2019–2021 гг.

Из 902 публикаций, посвящённых арт-терапии, проблеме использования арт-технологий в вузе, развитию эмоционального интеллекта посредством арт-технологий, нами было отобрано 49 публикаций, анализ которых позволил ответить на следующие вопросы:

1. Каковы условия использования арт-терапевтических технологий в вузе?
2. Для решения каких задач используются арт-терапевтические технологии в вузе?
3. Какие направления арт-терапии в большей степени используются в вузе?
4. Как используются арт-терапевтические технологии для развития эмоционального интеллекта?
5. Является ли использование арт-терапевтических технологий эффективным средством развития эмоционального интеллекта у студентов?

Для анализа не использовались диссертационные исследования, рецензии статей и книг.

На рисунке 1 представлено распределение публикаций по годам. На нём хорошо видно наличие тенденции к повышению интереса исследователей к данной тематике и увеличение количества исследований.

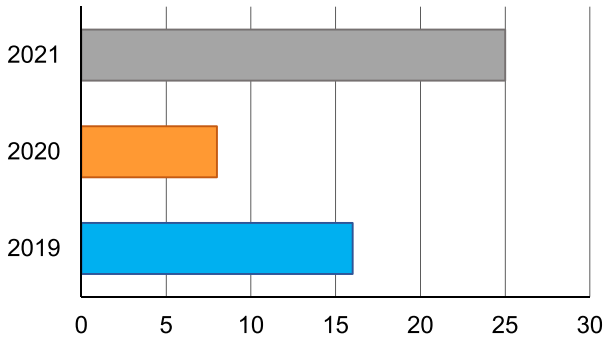



***РИС. 1.***
*Распределение публикаций по годам*
***FIG. 1.***
*Distribution of publications by year*

Далее были выявлены 7 направлений исследований: арт-терапия в пространстве вуза; арт-терапевтические технологии в обучении студентов; арт-терапевтические технологии в формировании личности студентов; арт-терапия в сопровождении стрессовых и кризисных ситуаций, а также в условиях самоизоляции; арт-терапевтические технологии в сохранении психологического здоровья студентов; арт-терапевтические технологии в развитии эмоционального интеллекта студентов; представление конкретных арт-терапевтических методик. Выявленные направления исследований представлены в таблице 1.

**ТАБЛИЦА 1**
**НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**TABLE 1**
**RESEARCH DIRECTIONS**

| Направления исследований | Автор, год издания публикации |
|---|---|
| Арт-терапия в пространстве вуза | Жаров А.М. (2021); Шабанова О.П., Шабанова М.Н. (2021); Бережная М.С. (2019); Христидис Т.В. (2019); Дегтярёва С.Б., Потапова М.К. (2019) |
| Арт-терапевтические технологии в обучении студентов | Хаменок М.А. (2021); Крылов С.Ю., Якушева О.В. (2021); Кузьминова Е.А. (2021); Тодорова Т.Н., Куликова Е.В., Чвякин В.А. (2019); Васильева М.Г. (2019) |
| Арт-терапевтические технологии в формировании личности студентов | Чистякова Е.Н., Рязанов С.В. (2021); Воспитанник И.В. (2021); Ананина Ю.П. (2021); Мищенко В.И. (2021); Станоева Ю.П. (2021); Чурсинова О.В. (2021); Ветерок Е.В. (2020); Царевина О.В. (2020); Клокова Э.С. (2020); Кузнецова Е.В. (2020); Новикова К.В., Конох М.А. (2020); Вавилкина Н.Г. (2020); Антипина Е.А., Шефов С.А. (2019); Киселёва А.В. (2019); Антипина Е.А., Шефов С.А. (2019) |
| Арт-терапия в сопровождении стрессовых и кризисных ситуациях, также в условиях самоизоляции | Досманова Т.Н. (2021); Петухова Л.М. (2021); Ибраева А.Б., Длимбетова Г.К. (2021); Маликова Д.Р. (2021); Панкстьянова Н.А., Афанасенкова Е.Л. (2021); Краснова В.С., Горбачёва В.А. (2021); Мищенко В.И. (2021); Ческидова И.Б. (2021); Смирнова Н.С., Брюханова А.Д. (2021); Ванчугова Л.В., Дружинина И.Е. (2019) |
| Арт-терапевтические технологии в сохранении психологического здоровья студентов | Смирнова Н.С., Брюханова А.Д. (2020); Кривоногова К.Д., Оганесян Г.Н. (2019) |
| Арт-терапевтические технологии в развитии эмоционального интеллекта студентов | Ческидова И.Б. (2021); Зорина Н.Н. (2021); Шитова Н.В.(2021); Галич Т.В. (2019); Азарова Л.Н., Ларионова Л.И., Смирнова П.В. (2021); Азарова Л.Н., Корабанова Ж.В. (2021); Зорина Н.Н. (2021) |
| Представление конкретных арт-терапевтических методик | Адилова М.Р. (2021); Молчанова Н.В. (2021); Олифирович Н.И., Гонта А.В. (2021); Родичева-Яровенко А.О. (2020); Ярыгина А.В., Мусийчук М.В. (2019); Каяшева О.И. (2020); Кривоногова К.Д. Оганесян Г.Н. (2019); Саввинова К.П. (2019); Михальчи Е.В. (2020) |

## РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Условия и использование арт-технологий в вузовской среде.** Процесс внедрения арт-терапевтических технологий в процесс обучения в вузе рассматривается авторами как достаточно простой, так как не требует от обучающихся специализированных умений в области художественной деятельности. Важно отсутствие противопоказаний к применению данных, их личностно ориентированная направленность, бережность и ресурсность, подкрепляемые отсутствием оценки результатов [19, 20]. В организационном контексте использование арт-терапевтических техник возможно как во внеаудиторной работе со студентами, так и в аудиторной, например, в преподавании курсов по выбору [21, 22].

Отмечается также недостаточное обращение к методам арт-терапии организаций, работающих с молодёжью, в то время как их использование с целью диагностики эмоционального состояния могло бы способствовать сохранению здоровья и психического благополучия личности [23].

**Задачи, решаемые с помощью использования арт-терапии в вузе.** В соответствии с выделенными направлениями арт-терапия может использоваться в широком контексте как воспитательная технология. В публикациях рекомендуется с её помощью проводить работу по формированию личностных компетенций, без которых невозможна жизнь в поликультурном обществе. Это формирование толерантности и этнопсихологической культуры у студентов. Выделены функции арт-терапии, реализация которых позволит интегрировать внутренний опыт студента с аддиктивным поведением [24], будет способствовать повышению культуры общения в коллективе, профессионального исполнительского уровня [25], решению проблем адаптации [26, 27]. Средства арт-терапии являются тем инструментом, который помогает человеку становиться глубоко понимающим себя и окружающих, что способствует решению задач гуманизации профессиональной деятельности человека [28]. Технологии арт-терапии целесообразно использовать для активизации творческого потенциала, пробуждения глубинных психологических ресурсов, развития креативности [29], развития стрессоустойчивости [30].

Эффективность методов арт-терапии в развитии мотивации учебной деятельности студентов колледжа показана в работе Ю.П. Станоевой [31]. Автор доказала, что включение студентов в специально организованное обучение в форме развивающего арт-терапевтического тренинга даёт положительную динамику в развитии мотивации учебной деятельности, усиливает профессионально-познавательную систему мотивов. Арт-терапевтические технологии используются для преодоления кризиса взросления [21], а также в ситуации личностного кризиса. Различные виды искусства вызывают положительные эмоции, помогают восстановить позитивный взгляд на себя и окружающих. Положительное

эмоциональное состояние является основой для формирования у студентов устойчивости к воздействию критической ситуации и развитию адаптивных стратегий [32].

Некоторые публикации посвящены периоду самоизоляции и представляют опыт использования арт-терапии в это непростое для студентов время. И.Б. Ческидова [33] использовала изобразительную деятельность в работе со студентами, обучающимися в дистанционном формате. Задания на тему «Самоизоляция» и «Мои эмоции» давались студентам по их просьбе с целью выявления эмоционального состояния в условиях дистанционного обучения, после выполнения задания студенты просмотрели и обсудили все рисунки. В течение периода дистанционного обучения студенты неоднократно отмечали роль занятий изобразительной деятельностью в психологической разгрузке.

Использование арт-терапевтических методов при обучении наиболее часто упоминается в статьях, посвящённых изучению иностранного языка. Отмечается, что применение арт-терапевтических технологий на занятиях по иностранному языку у студентов неязыкового вуза развивает мышление, уверенность в своих силах, повышает уровень усвоения лексических и грамматических структур, позволяет проявлять гибкость в поиске решений и выдвижении идей [34]. Обучающиеся на таких занятиях чувствуют себя более уверенно в иноязычной коммуникации [35]. Использование такой арт-терапевтической технологии как фотопроект, основанной на визуальном закреплении изображения, способствует повышению результативности формирования профессионально ориентированной лексической компетенции студентов [36].

Во многих работах делается вывод о воздействии арт-терапевтических технологий на академическую успешность. Давая студентам жизненную энергию, занятия арт-терапией улучшают их концентрацию на учёбе. Благодаря арт-терапевтическим технологиям студенты с большей вероятностью могут учиться более эффективно [37, 38].

Таким образом, арт-терапевтические технологии воздействуют на личность студента иносказательно и ненавязчиво и могут использоваться в условиях вуза достаточно широко: в формировании активной, профессиональной жизненной позиции; коммуникативной компетенции; поддержании межкультурной коммуникации в обучающем процессе; в процессе осуществления психолого-педагогической поддержки; в развитии учебно-профессиональной мотивации; в повышении академической успешности. Арт-терапевтические технологии способствуют смягчению влияния определённых факторов, связанных с образовательной системой и характерными для неё психологическими и физическими нагрузками, а также институциональными отношениями.

**Препятствия использования арт-терапевтических технологий в вузе.** Во всех работах авторы единодушно приходят к выводу об эффективности использования арт-терапевтических технологий в учебном процессе вуза, так как они подходят студентам с различными индивидуальными учебными стилями. Однако их активное внедрение связано с рядом трудностей. В системе последипломного педагогического образования в качестве препятствий применению арт-технологий А.М. Жаров [39] выделяет влияние образовательных традиций вуза, в основе которых лекционный формат, не предполагающей активности студентов; неготовность преподавательского состава вуза обращаться к нетрадиционным технологиям ведения занятий; недостаточная сформированность необходимых психолого-педагогических компетенций, что вызывает дискомфорт при работе с такими методами; недостаток мотивации к изменениям. Чтобы использовать арт-терапевтические технологии в педагогической деятельности преподавателю вуза необходимо повышать уровень своего профессионального мастерства, разрабатывать и обновлять содержание преподаваемых курсов, включая новые тематики. К сожалению, смена ФГОС, происходящая слишком часто, забирает львиную долю усилий, что негативно сказывается на мотивации преподавателей. Кроме того, грамотное использование арт-технологий предполагает прохождение специального обучения, в результате которого специалист овладеет внушительным арсеналом арт-терапевтических техник, приобретёт собственный опыт участия в арт-терапевтических тренингах как в роли участника, так и в роли тренера. К сожалению, такие программы повышения квалификации встречаются крайне редко. Нам известен опыт АНО ДПО «Академия искусств Игоря Бурганова», где разработана и реализуется программа повышения квалификации (объём – 72 академических часа) «Современные педагогические технологии: педагогическая арт-терапия и арт-педагогика», направленная на обучение педагогов применению арт-технологий в обучении и воспитании. Несомненно, подобный опыт должен расширяться.

**Наиболее часто используемые методы и направления арт-терапии.** Одним из востребованных направлений является изотерапия, что объясняется её простотой, доступностью и главное возможностью регулировать степень открытости. В отличие от драматерапии, работы с текстовым или музыкальным материалом, рисуночные техники могут применяться и в групповой, и в индивидуальной формах работы, не требуя специального оборудования [40]. Обращаются специалисты к использованию лепки, глинотерапии, скульптуротерапии [41]. Описан опыт по составлению коллажей [42].

Также представлен метод нейрографики (разработанный П. Пискаревым), основанный на сглаживании острых углов и работе с цветом [43]. При помощи нейрографики студенты могут регулировать своё эмоциональное состояние, уменьшать стрессовое напряжение на четырёх уровнях: моторном, образном, символьном и процессуальном. Обучение студентов алгоритмам нейрографики позволяет им в дальнейшем использовать эту методику самостоятельно во время различных стрессовых периодов, к которым обычно относятся: адаптация к обучению в ВУЗе, экзаменационная сессия, зачётная неделя и т. д.

Рассматриваются широкие возможности маскотерапии в работе с молодёжью [44]. Автор представляет

различные формы маскотерапии (активную, пассивную, смешанную) и техники создания масок, особо выделяя изготовление масок из папье-маше. Маскотерапия рекомендуется к применению при решении проблем, связанных с навыками социальных контактов.

Представлен опыт работы со сравнительно новым арт-терапевтическим инструментарием – ассоциативными фотографическими картами [45]. Показаны возможности такого метода, как фольклорное песнетворчество, применяемого для коррекции эмоциональных состояний [46]. Раскрыты особенности применения фототерапии и, в частности, метода психотерапевтической фотосессии, с целью улучшения психоэмоционального состояния [47]. Проанализированы особенности техник арт-коуча в профессиональном становлении и саморазвитии [48].

Использование такого направления арт-терапии, как песочная терапия в работе со студентами позволяет сконцентрироваться на поиске сильных сторон и ресурсов личности студентов, поддержать их интерес к самопознанию, экологично сопровождать процесс принятия решения и помогать решать возникающие социально-психологические проблемы [49].

Есть публикации, посвящённые использованию достаточно редкого в России направления – музейной арт-терапии [50]. Авторы показывают её особенности и возможности применения в социализации молодых людей.

На наш взгляд, в анализируемых работах представлен широкий диапазон арт-терапевтических направлений, куда вошли традиционные (использование рисунка, составление коллажа, лепка) и инновационные (песочная терапия, метафорические ассоциативные карты, фольклорное песнетворчество и пр.) методы. Выбор методов может определяться спецификой профессиональной подготовки студентов.

**Как используются арт-терапевтические технологии для развития эмоционального интеллекта студентов.** Прежде всего, необходимо отметить, что в отечественной практике программы развития эмоционального интеллекта появились сравнительно недавно. При этом основное количество таких программ ориентировано на дошкольников и дошкольные образовательные организации. И только в последние годы стали появляться программы для работы с подростками и взрослыми людьми. В первую очередь, тема развития эмоционального интеллекта появилась в профессиональной подготовке руководителей и управленческого персонала, рекрутёров, а также специалистов помогающих профессий. Однако крайне редко такие курсы представлены в образовательных программах вузов, чаще всего это касается системы повышения квалификации. Таким образом, возможности студентов в условиях вуза пройти обучение, направленное на развитие эмоционального интеллекта, достаточно ограничены. По нашему мнению, это является одной из причин скудной представленности публикаций по проблеме развития эмоционального интеллекта студентов в вузе. Соответственно, круг публикаций, посвящённых использованию арт-терапевтических технологий в развитии эмоционального интеллекта студентов в условиях вуза, ещё уже.

Можно выделить работу Н.Н. Зориной [51], где арт-терапия наряду с поведенческой и когнитивной терапией относится к наиболее эффективным методам развития эмоционального интеллекта. Автором также приводятся результаты проведённого исследования по развитию эмоционального интеллекта с помощью метода нейрографики. Анализ результатов исследования показал положительную динамику роста всех компонентов эмоционального интеллекта испытуемых, что привело к росту общего уровня эмоционального интеллекта почти каждого участника исследования [52].

Считаем необходимым сослаться на предыдущие работы авторов, представляющие результаты исследования по развитию эмоционального интеллекта студентов посредством арт-терапевтических технологий, проведённого на базе трёх московских вузов [53].

К сожалению, других работ, где объединены основные категории нашего исследования – эмоциональный интеллект, арт-терапевтические технологии, период студенчества, вуз – обнаружены не были. Но мы считаем целесообразным представить в этом разделе публикации, раскрывающие опыт использования арт-терапевтических технологий в работе с эмоциональными состояниями студентов. Прорабатывая собственные эмоциональные состояния, студенты развивают способность дифференцировать их у себя и других, овладевают определёнными техниками воздействия на свои негативные эмоциональные состояния, что, в свою очередь, способствует развитию таких компонентов эмоционального интеллекта, как понимание своих и чужих эмоций, управление своими и чужими эмоциями.

Комплекс арт-терапевтических методик, включающий техники изотерапии, музыкотерапии, сказкотерапии, может обеспечить коррекцию эмоциональных состояний, если применять их в каждом отдельном случае [54, 55, 56, 57]. Например, при переутомлении рекомендуется рисование цветов, при переживании агрессии – рисование плавных линий. Соматические боли лучше нейтрализовать работой с пластичными материалами, состояние тревоги и стресса нормализуют рисованием яркой радуги. Отчаяние и фрустрация корректируются изображением тропинок и дорог, а для чёткости осознания жизненных целей рекомендуется создание коллажей. Эмоциональные реакции и понимание собственных чувств активизируются при изображении автопортрета, систематизация информации обеспечивается в процессе рисования ромбов и квадратов, проблемы концентрации сознания корректируются изображениями мишеней. Фобические состояния и страхи нейтрализуются работой с тканевыми материалами, вязанием, макраме, лоскутной аппликацией, а снять напряжение и выразить ярость можно, разорвав на мелкие кусочки бумагу или сделав несколько активных физических упражнений [58].

Работа с негативными психическими состояниями студентов военных вузов, которые могут стать толчком для развития личности, укрепления нервной системы и формирования новых деструктивных форм поведения, представлена в исследовании Т.В. Галич [59]. Автор описывает различные формы работы с арт-

терапевтическими методиками в парах и мини-группах: совместный тематический рисунок на тему «Стресс в учёбе» или «Мой стресс»; совместное написание и инсценировка сказки «Как Иванушка стресс победил»; создание подборки музыкальных произведений и пр. Результаты исследования, проведённого с курсантами Владимирского юридического института ФСИН России, доказали эффективность использования арт-терапевтических технологий и показали, что арт-терапия помогает за короткое время сформировать целостное представление о роли негативных психических состояний в развитии личности и способах снятия напряжения и трансформации своего отношения к ситуации. Арт-терапевтические методики близки к обычным видам деятельности, носят игровой характер и не вызывают повышенной тревоги. При этом любой художественный образ возникает не как логично-сознательное образование, а как проекция бессознательных установок и импульсов, а потому может нести информацию, которая становится неожиданной даже для самого создателя.

***Эффективность использования арт-терапевтических технологий в развитии эмоционального интеллекта у студентов***. Наиболее доказательно эффективность использования арт-технологий в развитии эмоционального интеллекта студентов представлена в предыдущих работах авторов [53]. Проведя исследование, в котором участвовало 149 студентов московских вузов, авторы доказали, что путём организации формирующего обучения, учитывающего особенности эмоционального интеллекта и включающего применение арт-терапевтических технологий, можно повысить уровень развития эмоционального интеллекта участников. Разработанная авторами программа развития эмоционального интеллекта у студентов, основанная на использовании арт-терапевтических технологий, была апробирована в трёх группах: группа А (студенты Московского городского педагогического университета), группа Б (студенты Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева), группа В (студенты Финансового университета при правительстве Российской Федерации).

Анализ динамики уровня развития эмоционального интеллекта показал наличие позитивных изменений в каждой группе студентов. Статистический анализ данных показал наличие значимых различий.

## РАЗДЕЛ 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показал, что проблема развития эмоционального интеллекта вызывает повышенный интерес у исследователей. Однако развитие эмоционального интеллекта у студентов не является приоритетным направлением. В системе профессионального образования теме эмоционального интеллекта уделяется недостаточно внимания, что является недопустимым и не соответствует требованиям, предъявляемым к уровню подготовки современных специалистов. В исследованиях последних лет недостаточно раскрыты возможности использования арт-технологий в развитии эмоционального интеллекта студентов. Нуждаются в дальнейшей разработке программы по развитию эмоционального интеллекта студентов, представление и описание арт-терапевтических техник и методик, их места и роли в развитии эмоционального интеллекта. Несомненно, перспективным направлением будет наращивание доказательной базы и обоснование методов проверки эффективности различных арт-терапевтических технологий.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mayer J, Salovey P, Caruso D. Emotional intelligence: Theory, findings, and implications. *Psychol Inq.* 2004; 15(3): 197-215.

2. Гоулман Д. *Эмоциональный интеллект*. М.: АСТ; 2009.

3. Люсин Д.В. *Современные представления об эмоциональном интеллекте. Социальный интеллект: Теория, измерение, исследования*. М.: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2014.

4. Долгова В.И., Буслаева М.Ю. *Формирование эмоциональной устойчивости (студентов педагогического колледжа)*. Челябинск: Изд-во РЕКПОЛ; 2010.

5. Раевская Е.А. Особенности эмоциональных состояний студентов-первокурсников в контексте непрерывного образования. *Непрерывное образование: XXI век.* 2019; 4(28): 45-61. doi: 10.15393/j5.art.2019.5148

6. Никулина Д.С. Особенности эмоциональной сферы студентов с разным уровнем удовлетворённости жизни. *Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения*. 2009; 9: 56-60.

7. Фурсова Д.В. Эмоциональный интеллект как условие учебной успешности студента-психолога. *Мир науки, культуры, образования*. 2013; 5(42): 87-89.

8. Цаплина О.В. Исследование позитивности образа мира и образа «Я» у современных студентов. *Актуальные проблемы и перспективы развития современной психологии*. 2014; 1: 155-156.

9. Ларионова Л.И., Петров Д.Ю., Горелышева В.Г. Взаимосвязь общего и эмоционального интеллектов с показателями психологического благополучия студентов. *Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования*. 2020; 9(2-1): 23-33. doi: 10.34670/AR.2020.73.68.003

10. Исаева О.М., Савинова С.Ю. Развитие эмоционального интеллекта: обзор исследований. *Современная зарубежная психология*. 2021; 10(2): 105-116. doi: 10.17759/jmfp.202110011

11. Белобородов А.М., Сыманюк Э.Э. Устойчивость развития эмоционального интеллекта будущих специалистов. *Образование и наука*. 2018; 20(7): 109-127. doi: 10.17853/1994-5639-2018-7-109-127

12. Киселёва М.В. *Арт-терапия в практической психологии и социальной работе*. М.: Речь; 2017.

13. Таранова Е.В. Методология артпедагогики в контексте современных междисциплинарных исследований образования. *Известия ЮФУ. Технические науки.* 2006; 1(56): 13-18.

14. Копытин А.И. (ред.). Нормативный документ по регулированию профессиональной психотерапевтической

и психологической деятельности в сфере арт-терапии (арт-психотерапии). *Стандарт профессиональной психотерапевтической (психологической) помощи в сфере арт-терапии (арт-психотерапии).* СПб. – М.; 2018.

15. Копытин А.И. Арт-терапия и арт-педагогика как факторы поддержки и развития личности, семьи и сообществ. В: Копытин А.И. (ред.). *Арт-терапия и арт-педагогика: новые возможности для развития и социализации личности: Сборник материалов первой всероссийской научно-практической конференции.* СПб.: Скифия-принт; 2016: 10-18.

16. Медведева Е.А., Левченко И.Ю., Комиссарова Л.Н., Добровольская Т.А. *Артпедагогика и арттерапия в специальном образовании*. М.: Изд. центр «Академия»; 2001.

17. Копытин А.И. Клинические, социальные и педагогические аспекты арт-терапии в контексте профессионализации и саморегулирования. В: Копытин А.И. (ред.). *Арт-терапия и арт-педагогика: новые возможности для развития и социализации личности: Сборник материалов первой всероссийской научно-практической конференции.* Под общ. ред. Копытина А.И. СПб.: Скифия-принт; 2017: 10-23.

18. Лебедева Л.Д. Педагогическая модель арт-терапии в российском образовании. В: Копытин А.И. (ред.). *Арт-терапия и арт-педагогика: новые возможности для развития и социализации личности: Сборник материалов первой всероссийской научно-практической конференции.* СПб.: Скифия-принт; 2017: 23-29.

19. Бережная М.С. Использование элементов арт-терапии в педагогической среде вуза дополнительного послевузовского образования. *Психотехнологии в бизнесе и образовании: Сборник материалов IV международной научно-практической конференции.* Саранск; 2019: 5-9.

20. Христидис Т.В. Потенциал арт-педагогики в гармонизации развития личности. *Вестник Московского государственного университета культуры и искусств*. 2019; 6(92): 146-152.

21. Иванова Л.Г. Арт-терапия в учебно-воспитательной работе со студентами. *Психология обучения.* 2010; 5: 111-120.

22. Дегтярева С.Б., Потапова М.К. На арт-пространствах УГСВУ: инновационный опыт организации арт-терапевтического пространства УГСВУ средствами арт-терапии и арт-педагогики. *Вестник военного образования*. 2019; 3(18): 98-102.

23. Ибраева А.Б., Длимбетова Г.К. Арт-терапия как средство профилактики и сохранения физического здоровья молодёжи. *Современные проблемы образования в области физической культуры и безопасности жизнедеятельности: Материалы Международной научно-практической конференции*. Екатеринбург; 2021: 216-220.

24. Ветерок Е.В. Арт-терапия в работе с аддиктивной личностью. *Смальта*. 2020; 2: 13-19.

25. Клокова Э.С. К вопросу о роли арт-занятий в процессе формирования личности. *Modern Science*. 2020; 12(4): 325-328.

26. Вавилкина Н.Г. Использование различных видов арт-терапии в работе студентами, имеющими ограниченные возможности здоровья по слуху. *Проблемы развития современного общества: Сборник научных статей 4-й Всероссийской научно-практической конференции*. Курск: Изд-во ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»; 2019: 423-429.

27. Ванчугова Л.В., Дружинина И.Е. Арт-терапия как средство адаптации обучающихся педагогического колледжа. *Информационно-коммуникационные технологии в педагогическом образовании: Материалы XIII Международной научно-практической конференции*. 2019; 1(58): 22-25.

28. Маликова Д.Р. Возможности арт-терапии в гуманизации профессиональной деятельности. *Научные исследования: фундаментальные и прикладные аспекты – 2021: Сборник научных трудов*. Казань: Изд-во «Познание»; 2021: 214-216.

29. Воспитанник И.В. Арт-терапевтические техники как метод активизации и раскрытия творческих способностей студентов. *Творчество как национальная стихия: роль индивидуальности в творческом контексте XXI века: Сборник статей шестой международной научной конференции.* СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный экономический университет»; 2021: 234-242.

30. Антипина Е.А., Шефов С.А. «Стресс-менеджмент» в контексте психологического сопровождения профессионализации студенческой молодёжи. *Психология стресса и совладающего поведения: вызовы, ресурсы, благополучие: Материалы V Международной научной конференции*. Кострома: Изд-во ФГБОУ ВО «Костромской государственный университет»; 2019: 128-131.

31. Станоева Ю.П. Развитие мотивации учебной деятельности студентов колледжа средствами арт-терапии. *Заметки учёного.* 2021; 9(1): 226-231.

32. Мищерина И.В., Пашина С.А. Пути преодоления личностного кризиса студентами средствами арт-педагогики. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020; 68(3): 198-201.

33. Ческидова И.Б. Рисунок как средство выражения эмоционального состояния студентов в период самоизоляции. *Проблемы современного педагогического образования*. 2021; 70(3): 271-274.

34. Кузьминова Е.А. Арт-терапевтические технологии как эффективное средство социализации и повышения мотивации студентов неязыкового вуза к изучению английского языка. *Экономические и гуманитарные исследования регионов*. 2021; 5: 30-32.

35. Тодорова Т.Н., Куликова Е.В., Чвякин В.А. Возможности применения арт-терапевтических методов в педагогической практике обучения иностранному языку. *Педагогическое образование в России*. 2019; 9: 32-37. doi: 10.26170/po19-09-04

36. Хаменок М.А. Фотопроект как инструмент формирования профессионально ориентированной иноязычной компетентности студентов. *Человек и образование.* 2021; 3(68): 113-118.

37. Краснова В.С., Горбачёва В.А. Социальная адаптация студентов колледжа средствами культурнодосуговой деятельности. *Мир науки, культуры, образования.* 2021; 3(88): 141-143. doi: 10.24412/1991-5497-2021-388-141-143

38. Васильева М.Г. Приёмы арт-терапии в подготовке студентов-журналистов. *Знак: проблемное поле медиаобразования*. 2019; 1(31): 25-29.

39. Жаров А.М. Проблема теоретико-методологического развития арт-педагогики в системе высшего образования. *Развитие современных инновационных технологий и методик в образовательных учреждениях: сборник научных статей*. Курган: Изд-во ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет»; 2021: 27-31.

40. Галич Т.В. Техники арт-терапии как средство коррекции представлений о профессиональной деятельности сотрудника уголовно-исполнительной системы. *Ведомости уголовно-исполнительной системы*. 2018; 8(195): 8-14.

41. Кривоногова К.Д., Оганесян Г.Н. Метод арт-терапии: лепка и её влияние на состояние психологического здоровья студентов с нарушением слуха. *Социально-педагогическая поддержка лиц с ограниченными возможностями здоровья: теория и практика*: *Сборник статей по материалам III Международной научно-практической конференции*. Симферополь: ООО «Издательство Типография «Ариал»; 2019: 215-217.

42. Кузнецова Е.В. Развитие профессиональной направленности студентов-психологов средствами арт-терапии. *Вопросы педагогики*. 2020; 9(1): 68-72.

43. Чушикина Е.Ю., Винарчик Е.А. Нейрографика как способ борьбы со стрессовыми ситуациями в обучении в вузе. *Ярославский психологический вестник*. 2021; 1(49): 70-74.

44. Адилова М.Р. Возможности применения маскотерапии в работе с молодёжью с ОВЗ. *Обмен знаниями в образовательном процессе. сборник научных трудов*. Казань: Изд-во ООО «СитИвент»; 2021: 163-166.

45. Дарвиш О.Г. Технология использования спектрокарт в психологической практике. *Актуальные вопросы общей и юридической психологии: образование, право и социальные практики: Материалы Международной научно-практической конференции*. Барнаул: Изд-во ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; 2018: 37-48

46. Молчанова Н.В. Песенный фольклор как средство арт-терапевтического воздействия в здоровьесберегающих технологиях социально-культурной деятельности. *Социально-культурная деятельность: векторы исследовательских и практических перспектив*. Казань: Издательско-полиграфическая компания «Бриг»; 2021: 276-279.

47. Осин В.С. Реализация социокультурного проекта «Фотоискусство для всех». *Проблемы современного педагогического образования.* 2021; 71(3): 146-150.

48. Чурсинова О.В. Техники арт-коучинга в профессиональном становлении и саморазвитии. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2021; 10-2(61): 120-122. doi: 10.24412/2500-1000-2021-10-2-120-122

49. Олифирович Н.И., Гонта А.В. Методические аспекты использования песочной терапии в работе со студенческой молодёжью. *Научные труды Республиканского института высшей школы. Исторические и психолого-педагогические науки.* 2021; 21(4): 298-305.

50. Саввинова К.П. Музейная арт-терапия как одна из форм социальной арт-терапии. *Вестник Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Педагогика. Психология. Философия*. 2019; 3(15): 39-42.

51. Зорина Н.Н. Возможности развития эмоционального интеллекта. *Проблемы современного педагогического образования*. 2021; 71(1): 300-304.

52. Зорина Н.Н. Применение нейрографики для развития эмоционального интеллекта личности. *Человеческий фактор: социальный психолог*. 2020; 1(39): 331-342.

53. Ларионова Л.И., Смирнова П.В., Азарова Л.Н. Особенности развития эмоционального интеллекта у современных студентов. Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2021; 10(1-1): 78-84. doi: 10.34670/AR.2021.56.30.010

54. Шитова Н.В. Применение арт-терапевтических методик в коррекции негативных эмоциональных состояний. *Актуальные проблемы художественно-эстетического и нравственного воспитания и образования детей и молодёжи.* Липецк: Изд-во ФГБОУ ВО «Липецкий государственный педагогический университет им. П.П. Семёнова-Тян-Шанского»; 2020: 145-147.

55. Галит Т.В. Методы арт-терапии как средство профилактики негативных психических состояний курсантов ВЮИ ФСИН России. *СКИФ. Вопросы студенческой науки*. 2019; 7(35): 134-138.

56. Новикова К.В., Конох М.А. Арт-терапия в коррекции негативного самоотношения будущих психологов. *Психология профессиональной деятельности: проблемы, содержание, ресурсы: сборник научных трудов*. Хабаровск: Изд-во ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный университет»; 2019: 321-324.

57. Чистякова Е.Н., Рязанов С.В. Арт-терапия как один из эффективных методов коррекции и развития личности обучающегося. *Педагогика, психология, общество: от теории к практике: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции*. Чебоксары: «Издательский дом «Среда»; 2021: 124-127.

58. Шитова Н.В. Применение арт-терапевтических методик в коррекции негативных эмоциональных состояний. *Актуальные проблемы художественно-эстетического и нравственного воспитания и образования детей и молодёжи*. Липецк: Изд-во ФГБОУ ВО «Липецкий государственный педагогический университет им. П.П. Семёнова-Тян-Шанского»; 2020: 145-147.

59. Галич Т.В. Методы арт-терапии как средство коррекции негативных психических состояний курсантов Владимирского юридического института ФСИН России. *IV Международный пенитенциарный форум «Преступление, наказание, исправление»: Сборник тезисов выступлений и докладов участников, к 140-летию уголовно-исполнительной системы России и 85-летию Академии ФСИН России*; 2019: 133-134.

## REFERENCES

1. Mayer J, Salovey P, Caruso D. Emotional intelligence: Theory, findings, and implications. *Psychol Inq.* 2004; 15(3): 197-215.

2. Goleman D. *Emotional intelligence*. Moscow: AST; 2009. (In Russ.).

3. Lyusin DV. Modern ideas about emotional intelligence. *Social Intelligence: Theory, measurement, research.* Moscow; 2014. (In Russ.).

4. Dolgova VI, Buslaeva MYu. *Formation of emotional stability (of students of pedagogical college)*. Chelyabinsk: Publishing House of RECPOL; 2010. (In Russ.).

5. Raevskaya EA. Features of the emotional states of first-year students in the context of continuing education. *Lifelong education: The 21st century.* 2019; 4(28): 45-61. (In Russ.). doi: 10.15393/j5.art.2019.5148

6. Nikulina DS. Features of the emotional sphere of students with different levels of life satisfaction. *Psikhologiya i pedagogika: metodika i problemy prakticheskogo primeneniya.* 2009; 9: 56-60. (In Russ.).

7. Fursova DV. Emotional intelligence as a condition of educational success of a student psychologist. *The World of Science, Culture and Education.* 2013; 5(42): 87-89. (In Russ.).

8. Tsaplina OV. The study of the positivity of the image of the world and the image of "I" in modern students. *Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya sovremennoy psikhologii*. 2014; 1: 155-156. (In Russ.).

9. Larionova LI, Petrov DYu, Gorelysheva VG. The relationship of general and emotional intelligence with indicators of psychological well-being of students. *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2020; 9(2-1): 23-33. (In Russ.). doi: 10.34670/AR.2020.73.68.003

10. Isaeva OM, Savinova SYu. Development of emotional intelligence: Research review. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2021; 10(2): 105-116. (In Russ.). doi: 10.17759/jmfp.202110011

11. Beloborodov AM, Simanyuk EE. Stability of development of emotional intelligence of future specialists. *The Education and Science Journal.* 2018; 20(7): 109-127. (In Russ.). doi: 10.17853/1994-5639-2018-7-109-127

12. Kiseleva MV. *Art therapy in practical psychology and social work*. Moscow: Rech'; 2017. (In Russ.).

13. Taranova EV. Methodology of art pedagogy in the context of modern interdisciplinary studies of education. *Izvestiya SFedU. Engineering Sciences*. 2006; 1(56): 13-18. (In Russ.).

14. Kopytin AI. (ed.). *Normative document on the regulation of professional psychotherapeutic and psychological activities in the field of art therapy (art psychotherapy). The standard of professional psychotherapeutic (psychological) assistance in the field of art therapy (art psychotherapy).* Saint Petersburg – Moscow; 2018. (In Russ.).

15. Kopytin AI. Art therapy and art pedagogy as factors of support and development of personality, family and communities. *Art-terapiya i art-pedagogika: novye vozmozhnosti dlya razvitiya i sotsializatsii lichnosti: Sbornik materialov pervoy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Saint Petersburg; Skifia-print; 2016: 10-18. (In Russ.).

16. Medvedeva EA, Levchenko IYu, Komissarova LN, Dobrovolskaya TA. *Art pedagogy and art therapy in special education*. Moscow; 2001. (In Russ.).

17. Kopytin AI. Clinical, social and pedagogical aspects of art therapy in the context of professionalization and self-regulation. *Art-terapiya i art-pedagogika: novye vozmozhnosti dlya razvitiya i sotsializatsii lichnosti: Sbornik materialov vtoroy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Saint Petersburg: Skifia-print; 2017: 10-23. (In Russ.).

18. Lebedeva LD. Pedagogical model of art therapy in Russian education. *Art-terapiya i art-pedagogika: novye vozmozhnosti dlya razvitiya i sotsializatsii lichnosti: Sbornik materialov vtoroy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Saint Petersburg: Skifia-print; 2017: 23-29. (In Russ.).

19. Berezhnaya MS. The use of elements of art therapy in the pedagogical environment of the university of additional postgraduate education. *Psikhotekhnologii v biznese i obrazovanii: Sbornik materialov IV mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Saransk; 2019: 5-9. (In Russ.).

20. Khristidis TV. The potential of art pedagogy in the harmonization of personality development. *The Bulletin of Moscow State University of Culture and Arts*. 2019; 6(92): 146-152. (In Russ.).

21. Ivanova LG. Art therapy in educational work with students. *Psychology of Education.* 2010; 5: 111-120. (In Russ.).

22. Degtyareva SB, Potapova MK. In the art spaces of UGSVU: Innovative experience in organizing the art-therapeutic space of UGSVU by means of art therapy and art pedagogy. *Vestnik voennogo obrazovaniya*. 2019; 3(18): 98-102. (In Russ.).

23. Ibraeva AB, Dlymbetova GK. Art therapy as a means of prevention and preservation of physical health of young people. *Sovremennye problemy obrazovaniya v oblasti fizicheskoy kul'tury i bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti: Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Yekaterinburg; 2021: 216-220. (In Russ.).

24. Veterok EV. Art therapy in working with an addictive personality. *Smalta*. 2020; 2: 13-19. (In Russ.).

25. Klokova ES. On the role of art classes in the process of personality formation. *Modern Science*. 2020; 12(4): 325-328. (In Russ.).

26. Vavilkina NG. The use of various types of art therapy in the work of students with hearing disabilities. *Problemy razvitiya sovremennogo obshchestva: Sbornik nauchnykh statey 4-y Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Kursk; 2019: 423-429. (In Russ.).

27. Vanchugova LV, Druzhinina IE. Art therapy as a means of adaptation of students of pedagogical college. *Informatsionno-kommunikatsionnye tekhnologii v pedagogicheskom obrazovanii: Materialy XIII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* 2019; 1(58): 22-25. (In Russ.).

28. Malikova DR. The possibilities of art therapy in the humanization of professional activity. *Nauchnye issledovaniya: fundamental'nye i prikladnye aspekty – 2021: Sbornik nauchnykh trudov*. Kazan; 2021: 214-216. (In Russ.).

29. Vospitannik IV. Art-therapeutic techniques as a method of activating and revealing the creative abilities of students. *Tvorchestvo kak natsional'naya stikhiya: rol' individual'nosti v tvorcheskom kontekste KhKhI veka: sbornik statey shestoy mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii*. Saint Petersburg; 2021: 234-242. (In Russ.).

30. Antipina EA, Shefov SA. "Stress management" in the context of psychological support of professionalization of student youth. *Psikhologiya stressa i sovladayushchego povedeniya: vyzovy, resursy, blagopoluchie: Materialy V Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii*. Kostroma; 2019: 128-131. (In Russ.).

31. Stanoeva YuP. Development of motivation of educational activity of college students by means of art therapy. *Zametki uchenogo*. 2021; 9(1): 226-231. (In Russ.).

32. Mishcherina IV, Pashina SA. Ways to overcome the personal crisis of students by means of art pedagogy. *Problems of Modern Pedagogical Education.* 2020; 68(3): 198-201. (In Russ.).

33. Cheskidova IB. Drawing as a means of expressing the emotional state of students during the period of self-isolation. *Problems of Modern Pedagogical Education*. 2021; 70(3): 271-274. (In Russ.).

34. Kuzminova EA. Art-therapeutic technologies as an effective means of socialization and increasing motivation of students of a non-linguistic university to study English. *Economic and Humanitarian Studies of the Regions.* 2021; 5: 30-32. (In Russ.).

35. Todorova TN, Kulikova EV, Chvyakin VA. Possibilities of using art-therapeutic methods in pedagogical practice of teaching a foreign language. *Pedagogical Education in Russia*. 2019; 9: 32-37. (In Russ.). doi: 10.26170/po19-09-04

36. Khamenok MA. Photo project as a tool for the formation of professionally oriented foreign language competence of students. *Man and Education*. 2021; 3(68): 113-118. (In Russ.).

37. Krasnova VS, Gorbacheva VA. Social adaptation of college students by means of cultural and leisure activities. *The World of Science, Culture and Education*. 2021; 3(88): 141-143. (In Russ.). doi: 10.24412/1991-5497-2021-388-141-143

38. Vasilyeva MG. Techniques of art therapy in the training of journalism students. *Znak: problemnoe pole mediaobrazovanija.* 2019; 1(31): 25-29. (In Russ.).

39. Zharov AM. The problem of theoretical and methodological development of art pedagogy in the system of higher education. *Razvitie sovremennykh innovatsionnykh tekhnologiy i metodik v obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh: Sbornik nauchnykh statey*. Kurgan: Publishing House of the Kurgan State University; 2021: 27-31. (In Russ.).

40. Galich TV. Art therapy techniques as a means of correcting ideas about the professional activity of an employee of the penal system. *Vedomosti ugolovno-ispolnitel'noy sistemy.* 2018; 8(195): 8-14. (In Russ.).

41. Krivonogova KD, Oganesyan GN. Method of art therapy: Modeling and its impact on the state of psychological health of students with hearing impairment. *Sotsial'no-pedagogicheskaya podderzhka lits s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya: teoriya i praktika: Sbornik statey po materialam III Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Simferopol: Arial; 2019: 215-217. (In Russ.).

42. Kuznetsova EV. Development of professional orientation of psychology students by means of art therapy. *Voprosy pedagogiki.* 2020; 9(1): 68-72. (In Russ.).

43. Chushikina EYu, Vinarchik EA. Neuro graphics as a way of dealing with stressful situations in higher education. *Yaroslavskiy psikhologicheskiy vestnik*. 2021; 1(49): 70-74. (In Russ.).

44. Adilova MR. The possibilities of using maskotherapy in working with young people with disabilities. *Obmen znaniyami v obrazovatel'nom protsesse. sbornik nauchnykh trudov*. Kazan: OOO SitIvent; 2021: 163-166. (In Russ.).

45. Darvish OG. Technology of using spectrocards in psychological practice. *Aktual'nye voprosy obshchey i yuridicheskoy psikhologii: obrazovanie, pravo i sotsial'nye praktiki: Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Barnaul; 2018: 37-48. (In Russ.).

46. Molchanova NV. Song folklore as a means of art-therapeutic influence in health-saving technologies of socio-cultural activity. *Sotsial'no-kul'turnaya deyatel'nost': vektory issledovatel'skikh i prakticheskikh perspektiv*. Kazan: Brig; 2021: 276-279. (In Russ.).

47. Osin VS. Implementation of the socio-cultural project "Photo art for everyone". *Problems of modern pedagogical education*. 2021; 71(3): 146-150. (In Russ.).

48. Chursinova OV. Art coaching techniques in professional formation and self-development. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2021; 10-2(61): 120-122. (In Russ.).

49. Olifirovich NI, Gonta AV. Methodological aspects of the use of sand therapy in working with students. *Nauchnye trudy Respublikanskogo instituta vysshey shkoly. Istoricheskie i psikhologo-pedagogicheskie nauki*. 2021; 21(4): 298-305. (In Russ.).

50. Savvinova KP. Museum art therapy as one of the forms of social art therapy. *Vestnik of North- Eastern Federal University. Pedagogics. Psychology. Philosophy*. 2019; 3(15): 39-42. (In Russ.).

51. Zorina NN. Opportunities for the development of emotional intelligence. *Problems of modern pedagogical education*. 2021; 71(1): 300-304. (In Russ.).

52. Zorina NN. Application of neuro graphics for the development of emotional intelligence of the individual. *Chelovecheskiy faktor: sotsial'nyy psikholog*. 2020; 1(39): 331-342. (In Russ.).

53. Larionova LI, Smirnova PV, Azarova LN. Features of the development of emotional intelligence in modern students. *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2021; 10(1-1): 78-84. (In Russ.). doi: 10.34670/AR.2021.56.30.010

54. Shitova NV. Application of art-therapeutic techniques in the correction of negative emotional states. *Aktual'nye problemy khudozhestvenno-esteticheskogo i nravstvennogo vospitaniya i obrazovaniya detey i molodezhi*. Lipetsk; 2020: 145-147. (In Russ.).

55. Galit TV. Methods of art therapy as a means of preventing negative mental states of cadets of the VUI FSIN of Russia. *SKIF. Voprosy studencheskoy nauki*. 2019; 7(35): 134-138. (In Russ.).

56. Novikova KV, Konokh MA. Art therapy in the correction of negative self-attitude of future psychologists. *Psikhologiya professional'noy deyatel'nosti: problemy, soderzhanie, resursy: Sbornik nauchnykh trudov.* Khabarovsk; 2019: 321-324. (In Russ.).

57. Chistyakova EN, Ryazanov SV. Art therapy as one of the effective methods of correction and development of the student's personality. *Pedagogika, psikhologiya, obshchestvo: ot teorii k praktike: Sbornik materialov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Cheboksary: Sreda; 2021: 124-127. (In Russ.).

58. Shitova NV. Application of art-therapeutic techniques in the correction of negative emotional states. *Aktual'nye problemy khudozhestvenno-esteticheskogo i nravstvennogo vospitaniya i obrazovaniya detey i molodezhi*. Lipetsk; 2020: 145-147. (In Russ.).

59. Galich TV. Methods of art therapy as a means of correcting negative mental states of cadets of the Vladimir Law Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia. *IV Mezhdunarodnyy penitentsiarnyy forum "Prestuplenie, nakazanie, ispravlenie": Sbornik tezisov vystupleniy i dokladov uchastnikov, k 140-letiyu ugolovno-ispolnitel'noy sistemy Rossii i 85-letiyu Akademii FSIN Rossii*; 2019: 133-134. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Ларионова Людмила Игнатьевна*** – доктор психологических наук, профессор, профессор департамента психологии Института педагогики и психологии, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: larionova.lign@yandex.ru

***Азарова Людмила Николаевна*** – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры психологии, социологии и права, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», e-mail: azarovaldml@gmail.com, http://orcid.org/0000-0001-6044-2562

**Information about the authors**

***Liudmila I. Larionova*** – Dr. Sc. (Psychol.), Professor, Professor at the Psychology Department of the Institute of Pedagogy and Psychology, Moscow City University, e-mail: larionova.lign@yandex.ru

***Liudmila N. Azarova*** – Cand. Sc. (Pedagog.), Docent, Associate Professor at the Department of Psychology, Sociology and Law, Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, e-mail: azarovaldml@gmail.com, http://orcid.org/0000-0001-6044-2562

Статья опубликована в рамках III Международной научно-практической конференции «Психология одарённости и творчества».

# ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ И ЦИФРОВИЗАЦИЯ ТВОРЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ НА УРОКАХ ХИМИИ

**Степанов С.Ю.** [1], **Оржековский П.А.** [2]

[1] ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет» (129226, г. Москва, 2-й Сельскохозяйственный пр-д, 4, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет» (119991, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Степанов Сергей Юрьевич,**
e-mail: parusnik1@ya.ru

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *В условиях нарастающей роботизации и цифровизации большей части рутинных и алгоритмизируемых видов человеческой деятельности встаёт проблема творческого развития каждого ребёнка и индивидуализации обучения в массовой школе, особенно в сфере естественно-научного образования.*
***Цель:*** *изучить предпосылки и возможности цифровизации творческого развития обучающихся как средства повышения рефлексивности их мыслительной деятельности при решении творческих задач и индивидуализации образовательного процесса в массовой школе на материале предмета химии.*
***Методы.*** *На первом этапе исследования применялся опрос преподавателей химии. На втором этапе для верификации выявленных стереотипов разработаны диагностические задания по химии; на третьем – изучались способы преодоления школьниками стереотипных представлений по химии; на четвёртом – исследовалась оптимальная длительность работы над творческой задачей во время урока по химии, а на пятом – возможность оцифровки мыслительных действий с помощью компьютерной программы «CREO_DATUM».*
***Результаты.*** *Из 70 различных вариантов ошибочных представлений по школьному курсу химии наиболее часто встречающимися оказались 18 стереотипов мышления. Возможность преодоления стереотипов связана не с дополнительными занятиями и разъяснениями учителей, а с самостоятельным решением обучающимися творческих задач, поскольку в этом процессе развивается рефлексия школьников, являющаяся условием преодоления стереотипов. Оптимальное время на уроках для выполнения обучающимися кратких творческих заданий – 10–12 минут. Оно достаточно для измерения таких креативных действий обучающихся, как дивергентность, критичность, уникальность. Для оцифровки мыслительной деятельности учащихся при решении творческих задач по химии и для автоматизации построения графиков креативного развития каждого обучающегося разработана и апробирована программа «CREO_DATUM».*
***Заключение.*** *Многолетние исследования возможности использования предметно-творческих задач на материале школьного курса химии для развития креативности и рефлексивности обучающихся служат обоснованием для проектирования цифровых средств индивидуализации творческого развития обучающихся.*

***Ключевые слова:*** *индивидуализация, стереотипные представления, рефлексивность, креативность, цифровизация, динамика креативного развития*

Статья получена: 31.01.2022
Статья принята: 28.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Степанов С.Ю., Оржековский П.А. Индивидуализация и цифровизация творческого развития обучающихся на уроках химии. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 212-222. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.22

# INDIVIDUALIZATION AND DIGITALIZATION OF CREATIVE DEVELOPMENT OF STUDENTS IN CHEMISTRY LESSONS

**Stepanov S.Yu.** [1], **Orzhekovskiy P.A.** [2]

[1] Moscow City University (Vtoroy Selskohoziajstvenny proezd 4/1, Moscow 129226, Russian Federation)
[2] Moscow Pedagogical State University (Malaya Pirogovskaya str. 1/1, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
**Sergei Yu. Stepanov,**
e-mail: parusnik1@ya.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *In the context of increasing robotization and digitalization of most of the routine and algorithmic types of human activity, the problem of the creative development of each child and the individualization of education in a public school, especially in the field of natural science education, arises.*
***The aim.*** *To study the prerequisites and opportunities for digitalization of the creative development of students as a means of increasing the reflexivity of their mental activity in solving creative problems and individualizing the educational process in a public school based on the subject of chemistry.*
***Methods.*** *At the first stage of the study, a survey of chemistry teachers was used. At the second stage, diagnostic tasks in chemistry were developed to verify the identified stereotypes; at the third stage, ways were studied to overcome stereotyped ideas in chemistry by schoolchildren; and at the fifth stage, the possibility of digitizing mental actions using the CREO_DATUM computer program was studied.*
***Results.*** *Of the 70 different variants of erroneous ideas in the school chemistry course, 18 thinking stereotypes turned out to be the most common. The possibility of overcoming stereotypes is not associated with additional classes and explanations of teachers, but with the independent solution of creative tasks by students, since in this process the reflection of schoolchildren develops, which is a condition for overcoming stereotypes. The optimal time in the classroom for students to complete short creative tasks is 10–12 minutes. It is sufficient to measure such creative actions of students as divergence, criticality, uniqueness. To digitize the mental activity of students when solving creative problems in chemistry and to automate the construction of graphs for the creative development of each student, the CREO_DATUM program was developed and tested.*
***Conclusion.*** *Long-term studies of the possibility of using subject-creative tasks based on the material of a school chemistry course for the development of creativity and reflexivity of students serve as a rationale for designing digital means for individualizing the creative development of students.*

***Key words:*** *individualization, stereotypical representations, reflexivity, creativity, digitalization, dynamics of creative development*

Received: 31.01.2022
Accepted: 28.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Stepanov S.Yu., Orzhekovskiy P.A. Individualization and digitalization of creative development of students in chemistry lessons. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 212-222. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.22

## ОБОСНОВАНИЕ

В условиях, когда требования к качеству образования существенно возрастают, когда всё более очевидным становится глобальный запрос на развитие творческого потенциала человека в перспективе нарастающей роботизации и цифровизации всех рутинных и алгоритмизируемых видов деятельности [1], чрезвычайно остро встаёт проблема индивидуализации образовательного процесса, нацеленного на творческое развитие каждого ребёнка. Известно, что каждый ребёнок – это индивидуальность, которая, с одной стороны, имеет различные предпосылки и условия для своего формирования (семейно-бытовые [2], социально-этнические [3], культурно-лингвистические [4] и т. д.), а с другой – детерминируется генетическими факторами [5], когнитивно-стилистическими особенностями [6], эмоционально-мотивационными [7] и другими ментальными характеристиками психики, обеспечивающими как разную успешность освоения в образовательном процессе учебного материала, так и творческого развития.

Вместе с тем существует несколько причин, почему учесть индивидуальные особенности развития каждого ребёнка и исходя из этого обеспечить наибольшую для него эффективность учебного процесса и творческого развития в системе массового образования крайне затруднительно. К таковым относятся следующие: *переполненность классов* (в массовых школах в классе учится обычно больше 25 детей); *загнанность учителей в цейтнот* календарно-тематического и поурочного планирования, построенного на основе перегруженной образовательной программы; *преимущественная нацеленность педагогов на подготовку школьников к ОГЭ и ЕГЭ*, поскольку именно по результатам последних оценивается качество образовательной деятельности, профессиональная успешность педагога и выстраивается рейтинг образовательной организации среди ей подобных.

В связи с этим становится актуальным поиск новых психолого-педагогических ресурсов, которые позволили бы преодолеть инерционность перечисленных негативных факторов, снижающих шансы перейти к индивидуализированной системе образования и творческого развития обучающихся в массовой школе.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить предпосылки и возможности цифровизации творческого развития обучающихся как средства повышения рефлексивности их мыслительной деятельности при решении творческих задач и индивидуализации образовательного процесса в массовой школе на материале предмета химии.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспертный опрос преподавателей вуза и учителей химии и выявление перечня ошибочных (стереотипных) представлений школьников, опытная работа по выявлению у обучающихся наиболее распространённых стереотипных химических представлений, педагогический эксперимент по преодолению обучающимися стереотипных химических представлений; выявление оптимального времени, необходимого для выполнения обучающимися творческих заданий на уроках и подходов цифровизации креативных действий обучающихся, а также условий автоматизации построения кривых креативного развития каждого ученика. Общая продолжительность всех этапов исследования – 6 лет.

**Объект исследования:** процесс формирования предметных компетенций по школьному курсу химии, в том числе при выполнении обучающимися предметно-творческих заданий.

**Предмет исследования:** развитие различных параметров креативного мышления на материале творческих задач путём активизации у обучающихся рефлексии стереотипных представлений по химии.

**На первом этапе** исследования были выявлены и изучены основные и наиболее распространённые у обучающихся мыслительные стереотипы, возникающие при изучении ими школьного курса химии. Для этого нами совместно с Н.В. Богомоловой был проведён опрос преподавателей химических вузов (МГУ, МПГУ, МИФИ, МИТХТ), которые проводили занятия с абитуриентами и первокурсниками, а также учителей, работающих в классах с углублённым преподаванием химии. Всего было опрошено 15 вузовских преподавателей и школьных учителей.

Педагогам предлагалось перечислить плохо усваиваемые теоретические представления и типичные ошибки предметного содержания, которые, по их мнению, распространены в качестве устойчивых мыслительных стереотипов среди школьников и студентов, изучающих химию. В результате было выявлено около 70 недостаточно корректно усваиваемых представлений и типичных ошибок по предмету химии, отличающихся большим разнообразием конкретных проявлений.

Для их эмпирической верификации и систематизации нами был проведён **второй этап исследований**, а именно – диагностический эксперимент с учащимися девятых классов школ № 654 и № 367 города Москвы. Всего в исследовании приняло участие 50 детей[1].

Для этой цели были разработаны специальные диагностические задания в соответствии с видами деятельности, описанными В.П. Беспалько [8], удовлетворяющие следующим принципам:

1. Задания должны позволять обучающимся делать множественный выбор среди возможных вариантов ответов.

2. Количество правильных ответов не должно быть заранее известно ученикам.

3. Задания должны быть связаны с применением знаний в практической деятельности и при этом пред-

[1] В связи с тем, что все этапы экспериментального исследования проводились в рамках утверждённых образовательных программ с применением учебников и методических пособий, включённых в федеральный перечень учебников, допущенных Министерством просвещения РФ для использования в образовательных организациях общего образования, отдельного разрешения родителей или законных представителей обучающихся для их участия в исследовании не требовалось.

полагать способность учащихся ориентироваться и вырабатывать решение в незнакомых ситуациях.

**Методика.** Примером реализации этих принципов могут быть следующие три задания, которые направлены на выявление частотности недостаточно корректно освоенного учащимися представления о переносе значения молярного объёма газов для нормальных условий на жидкие и твёрдые вещества, актуализирующееся как неадекватный стереотип мышления при выполнении этих заданий.

**Задание 1.** *Один моль хлорида натрия при нормальных условиях занимает объём (выберите правильный ответ):*

*а) 22,4 л; б) 44,8 л; в) $2{,}71\times10^{-2}$ л; г) $6\times10^{23}$ л.*

**Задание 2.** *Среди перечисленных ниже утверждений выберите верные (или верное):*

*а) молярный объём аммиака при 40 °С не равен молярному объёму углекислого газа при 70 °С;*

*б) молярный объём аммиака при давлении 20 кПа не равен молярному объёму оксида кремния при нормальных условиях;*

*в) при нормальных условиях молярный объём аммиака существенно отличается от молярного объёма кислорода;*

*г) при нормальных условиях молярные объёмы всех веществ равны 22,4 л/моль.*

**Задание 3.** *Среди перечисленных ниже утверждений выберите верные (или верное):*

*а) молярные объёмы всех веществ равны;*

*б) молярные объёмы всех веществ при нормальных условиях равны;*

*в) молярные объёмы всех веществ при одинаковых условиях равны;*

*г) молярные объёмы не всех веществ при одинаковых условиях равны.*

Для правильного выполнения первого задания учащемуся нужно только вспомнить, что объём одного моля хлорида натрия не может быть равен 22,4 л, а также постоянной Авогадро. Для ответа на второе задание ученики не должны согласиться с, казалось бы, привычным для них утверждением (*при нормальных условиях молярные объёмы всех веществ равны 22,4 л/моль*). Для правильного выполнения третьего задания среди привычных для учащихся формулировок нужно выбрать именно ту, которая менее всего привычна (*молярные объёмы не всех веществ при одинаковых условиях равны*). Если хотя бы на один вопрос учащийся ответит неправильно, это означает, что рассматриваемое понятие он освоил в недостаточно глубокой степени и у него сформировано формально-поверхностное, т. е. стереотипное представление по данному разделу химии.

Следует отметить, что все три задания на один и тот же предметный стереотип не располагались рядом одно за другим среди диагностических заданий. В разработанной батарее диагностических заданий приведённые примеры были «перемешаны» с другими. Всего при диагностике было использовано 54 задания.

**Результаты второго этапа.** Обработка результатов проведённого диагностического исследования позволила провести систематизацию, обобщение и классификацию эмпирически выявленных недостатков знаний и умений по химии, проявляющихся в устойчивых мыслительных стереотипах при решении предметных задач. При этом нами исключались ошибочные представления, которые имели редко встречающийся характер или не являлись значимыми для системы школьных химических знаний, в том числе для ряда программ профильного обучения по химии. В ходе систематизации неполных или ошибочных представлений нам совместно с Н.В. Богомоловой удалось выявить наиболее распространённые среди обучающихся неадекватные предметно-знаниевые (т. е. мыслительные) стереотипы и объединить их в два класса.

***Первый класс стереотипов*** *характеризуется тем, что учащиеся необоснованно расширяют границы использования тех или иных теоретических представлений и законов.*

***Второй класс образуют стереотипные представления***, применяя которые в процессе решения различных предметных задач и заданий, обучающиеся, наоборот, *необоснованно сужают границы использования химических законов и теорий*, т. к. в ходе их изучения осмыслили не все существенные (необходимые и достаточные) взаимосвязи. Перечень выявленных в исследовании стереотипных представлений приведён в таблице 1.

**Обсуждение результатов 2-го этапа.** Важно отметить, что из всех 18 выявленных стереотипов половина оказалась наиболее распространёнными среди учеников. Они проявились при ответе на каждое из трёх заданий, соответствующих определённому стереотипу. При решении этих заданий учениками выбирались все три неправильных варианта ответа. И доля таких ответов у разных школьников колеблется в пределах от 22 до 82 % из предложенных ими решений.

Данные результаты позволили перейти к следующему – **третьему – этапу исследования**, направленному на изучение возможности эффективного преодоления учащимися сложившихся у них мыслительных стереотипов в формате психолого-педагогического эксперимента. В его основание была положена гипотеза о том, что главная причина проблемы безуспешного освоения предметных знаний и умений кроется не столько в отсутствии профессиональных навыков и усердия учителей, связанных с обеспечением полноты объяснения учебного материала, сколько в неправильном направлении их усилий, реализующих главным образом *репродуктивную образовательную стратегию* [9].

Действительно в учебном процессе, выстроенном репродуктивным образом, когда ученики должны лишь следовать за объяснениями учителя и выполнять типовые задания, применяя предложенные им алгоритмы готовых образцов решения, их учебная деятельность, с одной стороны, рутинизируется и теряет свою мотивирующую силу – детям становится неинтересно учиться, а с другой, на репродуктивном уроке не возникает «пространства» для их инициативы, для самостоятельного поиска способов решения, для проб и ошибок, а значит и для актуализации у них рефлексии и потребности

**ТАБЛИЦА 1**

**ПЕРЕЧЕНЬ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫХ МЫСЛИТЕЛЬНЫХ СТЕРЕОТИПОВ ПО ХИМИИ У УЧАЩИХСЯ IX КЛАССА**

**TABLE 1**

**LIST OF THE MOST COMMON MENTAL STEREOTYPES IN CHEMISTRY AMONG NINTH GRADE STUDENTS**

| № | Стереотипы неадекватных предметных представлений учащихся |
|---|---|
| | ***1. Произвольное расширение границ использования теоретических представлений*** |
| 1.1 | Утверждение, что если реакция возможна, то она должна идти независимо от условий. |
| 1.2 | Перенос значения молярного объёма газов на молярный объём жидкостей и твёрдых веществ. |
| 1.3 | Утверждение, что все кислоты (основания) изменяют окраску индикаторов и вступают в реакцию нейтрализации. |
| 1.4 | Утверждение, что слабая кислота не может вытеснить сильную из ей соли. |
| 1.5 | Утверждение, что все кислоты реагируют с основными оксидами, а основания с кислотными. |
| | ***2. Произвольное сужение границ использования теоретических представлений*** |
| 2.1 | Утверждение, что однородная масса – всегда индивидуальное вещество. |
| 2.2 | Утверждение, что если нет видимых признаков, то реакция не идёт. |
| 2.3 | Абсолютизация факта нерастворимости веществ. |
| 2.4 | Утверждение, что из одного нерастворимого вещества нельзя получить другое нерастворимое вещество. |
| 2.5 | Утверждение, что все соли имеют ионную кристаллическую решётку. |
| 2.6 | Пренебрежение гидролизом солей. |
| 2.7 | Утверждение, что вещества горят только в атмосфере кислорода или воздуха. |
| 2.8 | Утверждение, что водород из оксидов может восстанавливать только оксид меди. |
| 2.9 | Утверждение, что кислотными свойствами обладают только кислоты, а основными – только основания. |
| 2.10 | Утверждение, что кислота или основание – всегда жидкие вещества. |
| 2.11 | Утверждение, что из соединений друг друга замещают только галогены. |
| 2.12 | Утверждение, что упариванием можно повысить концентрацию растворов только твёрдых веществ. |
| 2.13 | Утверждение, что если с одним веществом реагирует смесь веществ, то доля каждой реакции одинакова. |

в её развитии. В свою очередь в недостаточной степени развитые рефлексивные способности снижают эффективность и глубину осмысления школьниками объяснений учителя и/или материалов учебника. Получаемые таким образом знания и предметные компетентности учащихся приобретают формальный и поверхностный (стереотипный) характер, не становятся «внутренним достоянием» их мышления, а следовательно, не могут активно, свободно и адекватно использоваться ими не только при выполнении нестандартных предметных заданий, но даже при решении типовых задач, если они даются в новом образовательном контексте.

**Методика 2-го этапа.** Для проверки сформулированной гипотезы было разработано два альтернативных методических подхода к преодолению выявленных у обучающихся стереотипов мыслительной деятельности в рамках изучения школьного предмета химии.

***Сущность первого подхода*** – «***традиционного***» – сводилась к дополнительному и подробному разъяснению учителем сущностных внутрипредметных связей химических представлений, а также объяснению причин того, почему усваиваемые в ходе обучения знания и умения по химии могут неправильно использоваться самими учащимися при выполнении учебных заданий. После этого учитель пристальное внимание уделял закреплению у учеников адекватных представлений в ходе решения ***типовых*** экспериментальных задач по химии как необходимого материала для повторения и закрепления полученных пояснений, а также подтверждения их значимости и истинности.

Занятия организовались в форме фронтальной эвристической беседы. Тема занятия определялась в соответствии с выделенными ранее стереотипными представлениями. Каждый урок был посвящён проработке и преодолению одного из стереотипов.

***В основу второго подхода – «креативно-рефлексивного» –*** положена психолого-педагогическая организация решения обучающимися экспериментальных ***творческих*** задач. В ходе этого они должны были самостоятельно переосмысливать свои стереотипные хими-

ческие представления, что, по нашему предположению, должно было способствовать повышению осмысленности знаний по химии вследствие активизации у учащихся интеллектуальной рефлексии своих конкретных действий и личностной рефлексии себя как субъекта решения нестандартных задач. По результатам проведённой первоначальной диагностики учитель заполнял «индивидуальные карты» на каждого ученика, куда заносились сведения о том, какие у него имеются стереотипные представления и какие творческие задачи ему наиболее целесообразно было порешать. Учащиеся работали в парах, причём состав этих пар от задачи к задаче менялся (в зависимости от того, какие общие стереотипные представления имелись у учеников). Работе в парах переменного состава придавалось большое значение для повышения интенсивности и осмысленности формирования опыта творческой деятельности, т. к. полагалось, что в процессе совместной работы учащиеся проговаривают свои мысли друг для друга, тем самым естественным образом активизируется коммуникативная и кооперативная рефлексия в процессе вербализации и координации мыслительных действий. Кроме того, при работе в парах переменного состава у учащихся стихийным образом менялась роль в творческом процессе. Так, например, ученик в первой паре мог быть «пассивным слушателем», в составе второй пары – «генератором идей», с третьим партнёром – «экспериментатором» и так далее. Тем самым каждый обучающийся оказывался перед необходимостью постоянно варьировать и расширять свой интеллектуальный, коммуникативный и когнитивный функционал и репертуар поведения, а это в свою очередь должно было положительно сказываться на формировании опыта их творческой деятельности и развитии рефлексивности.

Все задачи школьники решали самостоятельно без каких-либо предметных подсказок или наводящих вопросов со стороны учителя. Роль последнего заключалась лишь в том, чтобы поддерживать их интерес к задаче, когда они начинали сомневаться в своей способности выполнить требования задания и готовы были спасовать перед затруднениями. Такая психолого-педагогическая поддержка была вполне уместна, поскольку, с одной стороны, не была прямой интеллектуальной «интервенцией» в мыслительную деятельность обучающихся, т. е. не была прямой подсказкой к решению творческой задачи, а, с другой стороны, позволяла удерживать обучающихся в мыслительной деятельности, когда их желание решить задачу ослабевало. Без такой «фасилитирующей» роли учителя школьники во многих случаях прерывали свои творческие попытки решить задачу и не добивались искомого результата.

**Условия проведения психолого-педагогического эксперимента.** Он проводился с учащимися девятых классов школ № 10 города Брянска, № 1 города Челябинска и № 26 города Подольска. Всего в эксперименте приняли участие 200 обучающихся. В каждом классе выделялись две группы (экспериментальная и контрольная) по 10–14 учащихся со сходными интеллектуальными возможностями и мыслительными стереотипами по предмету химии, выявляемыми в ходе предварительной диагностики. В контрольной группе было проведено 15 внеурочных занятий, выстроенных в соответствии с первым методическим подходом, в экспериментальной – 15 внеурочных занятий, в соответствии со вторым методическим подходом. После проведения занятий снова проводилась диагностика на выявление стереотипных химических представлений.

**Результаты эксперимента.** Если при проведении исходного среза у обучающихся обеих групп было выявлено в среднем по 60 % наиболее распространённых стереотипных представлений, то в конце проведения эксперимента результаты каждой группы стали существенно различаться между собой. Как видно из диаграммы, представленной на рисунке 1, по окончании эксперимента средний процент стереотипных представлений у обучающихся первой (контрольной) группы не только не уменьшился, а даже увеличился до 65 %, а у обучающихся второй (экспериментальной) группы, наоборот, произошло их снижение до 47 %. Таким образом итоговая диагностика показала, что у учащихся экспериментальной группы число стереотипных химических представлений существенно уменьшилось.

**Обсуждение результатов эксперимента.** Для целей нашего исследования важно было не только установить количественное различие результатов обеих групп, но и выяснить почему произошло снижение числа стереотипных представлений у обучающихся второй группы, а у первой, наоборот, обозначился негативный сдвиг в сторону увеличения ошибочных стереотипов.

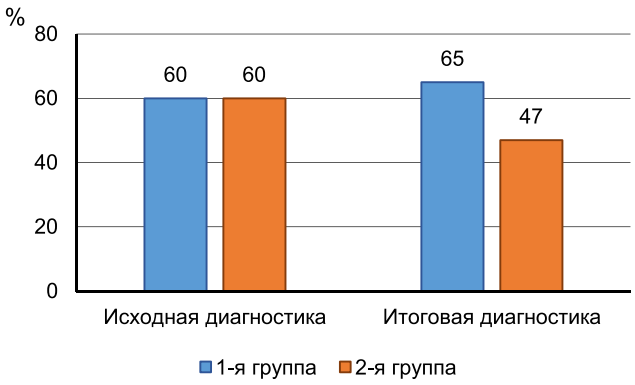



***РИС. 1.***
*Сравнение результатов исходной и итоговой диагностики ошибочных предметных стереотипов по химии у учащихся контрольной (первой) и экспериментальной (второй) группы*
***FIG. 1.***
*Comparison of the results of the initial and final diagnostics of erroneous subject stereotypes in chemistry among students of the control (first) and experimental (second) groups*

Объяснение этому мы нашли в снижении интереса, а значит и мотивации учеников к учебному процессу и внимания к разъясняемым моментам предметного содержания по химии, которое они уже и так раньше проходили. В связи с этим установление адекватных связей между понятиями с целью коррекции стереотипов, ко-

торое проводит сам учитель, не позволяет их ликвидировать у обучающихся, а даже провоцирует их увеличение. Именно это объясняет не раз описанный факт распространённости среди учеников одних и тех же ошибок, повторяющихся из года в год при проведении государственной аттестации.

Анализ же решений задач обучающимися экспериментальной группы показал, что у них от задачи к задаче происходило постепенное увеличение числа и качества продуктивных идей, связанных, в том числе, с переосмыслением ими собственных предметно-мыслительных стереотипов по химии. Более того, выяснилось, что у некоторых из них (примерно у 10 % состава её участников) произошло преодоление не только тех стереотипов, которые корреспондировали с содержанием серии решаемых в эксперименте творческих задач, но и тех, на которые задачи не решались. Этот парадоксальный факт можно объяснить только повышением у них общей рефлексивности мышления и системности предметных представлений по химии.

Таким образом, на основании проведённого эксперимента подтвердилось предположение о том, что решение экспериментальных творческих задач способствует снижению у обучающихся стереотипности мышления, увеличению интереса к учебному процессу, а также повышению рефлексивности их мышления, адекватности и системности представлений по химии.

**Четвёртый этап исследования** был посвящён решению проблемы индивидуализации учебного процесса и повышению его продуктивности за счёт использования на уроках творческих задач по химии.

**Обоснование 4-го этапа.** Дело в том, что большинство учителей-предметников с большой настороженностью относятся к применению творческих задач на своих уроках, поскольку они, с одной стороны, имеют открытый характер, т. е. не предполагают единственно правильного и заранее известного учителю решения, с другой, за их решение крайне трудно выставлять объективные оценки, и с третьей стороны, на их решение может уходить достаточно много времени, которого у учителей и так, как правило, не хватает. В связи с этим одним из принципиальных требований к разработке соответствующего методического инструментария явилось требование радикального снижения трудозатрат учителя на обработку и анализ результатов мыслительной деятельности школьников, решающих предметно-творческие задачи на уроках, что возможно достичь только за счёт автоматизации процесса обработки вариантов выполнения творческих заданий каждым обучающимся с помощью цифровых компьютерных технологий.

**Методика.** Для реализации данного замысла в 2018–2019 учебном году на базе ГБОУ «Школа № 1584» г. Москвы первоначально была организована опытная работа, перед которой ставились следующие задачи:

1) выявление методических условий организации творческой деятельности учащихся на уроках;

2) определение необходимого времени для выполнения творческих заданий по химии.

Общее количество школьников, принявших участие на этом этапе исследования, составило 19 человек. Экспериментальной группе учащихся в конце урока давалось творческое задание по химии, при выполнении которого каждый из участников эксперимента должен был сначала предложить максимальное число идей решения. Ограничение времени поиска идей решения не проводилось. Учащимся был выдан протокол, в котором каждый из них фиксировал идеи, пришедшие в голову, и время, когда эта идея была выдвинута. Таким образом, были получены данные о том, сколько времени обучающиеся способны затратить на уроках на генерирование идей решения творческого задания. Результаты, полученные при этом, представлены на рисунке 2.

Как видно из этого рисунка, активная генерация идей при выполнении учащимся творческого задания и отсутствии временных ограничений происходит в первые 6–10 минут работы. При больших временных затратах идеи возникают крайне редко, что говорит о существенном снижении мотивации у школьников по решению творческих задач. Кроме того, на выдвижение каждой последующей идеи требуется, как правило, больше времени, чем для выдвижения предыдущей идеи.

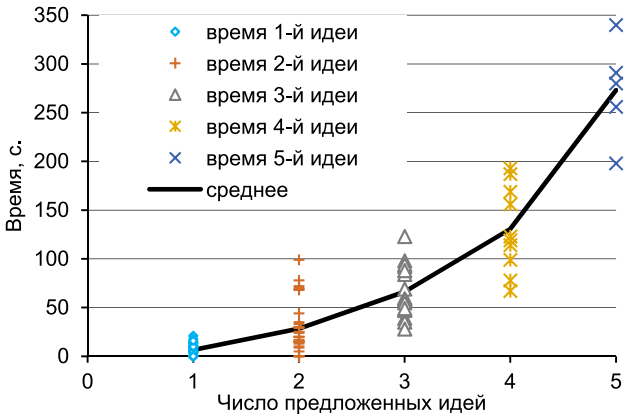



***РИС. 2.***

*Время, затраченное учениками на предложение идей решения*

***FIG. 2.***

*Time spent by students on offering solution ideas*

**Обсуждение данных 4-го этапа.** По результатам проведённой опытной работы нами были сделаны следующие выводы.

1. Если для поиска учащимся основного перечня идей решения достаточно 5–10 минут, то творческие задания определённого вида можно включить в урок без особых временных потерь.

2. Чтобы учесть нелинейно возрастающую трудность выдвижения каждой следующей идеи, при оценке творческого мышления необходимо было в дальнейшем ввести адекватную шкалу начисления баллов.

3. Необходимо скорректировать методику приёма ответа и обработки полученных учениками результатов, чтобы чётко выделять проявление той или иной характеристики творческого мышления учащихся.

**На пятом этапе исследования** мы, взяв за основу ставшие уже классическими работы Дж. Гилфорда [10] по креативности, а также с учётом исследования К. Хайма [11], предложили различать и оценивать в творческом мышлении (ТМ) *дивергентные* (Д) и *критичные* (К) действия, осуществляемые учащимися при выполнении творческого задания с предметным содержанием.

Дивергентные мыслительные действия проявляются в генерировании нескольких вариантов решения одной и той же задачи. Критичные же мыслительные действия направлены на осмысление пригодности сгенерированной ранее идеи с точки зрения получения искомого ответа на поставленную в тексте творческого задания проблему или вопрос. Данный вид действий со стороны учащегося показывает его возможность смотреть «вглубь» проблемы, тщательно и всесторонне критически оценить свои варианты решения.

Среди множества предлагаемых и реализуемых в мыслительной деятельности идей есть те, которые являются наиболее часто встречаемыми, а есть весьма оригинальные (т. е. предлагаемые крайне редко), но одновременно и очень продуктивные с точки зрения решаемой творческой задачи. Соответственно, чем реже встречается приемлемый вариант её решения в обследуемой выборке школьников, тем выше количественное значение её *«уникальности»* – третьего важнейшего параметра креативности.

Предлагаемая нами формула расчёта *«общей креативности»* решения каждой творческой задачи при константной величине (в 10 мин) отводимого на это времени урока выглядит следующим образом:

$$ОК = (Д + К) \times У,$$

где *ОК* – общая креативность, *Д* – дивергентность, *К* – критичность, *У* – уникальность.

Последняя введена в формулу в качестве множителя, поскольку выражает общий и одновременно важнейший итог креативных усилий школьника по решению творческой задачи, а значит может существенно понижать или, наоборот, повышать значение интегрального показателя.

При осуществлении цифровизации креативных действий учеников для последующей автоматизации сбора информации о развитии каждого из них, необходимо было учесть нелинейность мыслительных усилий при выдвижении идей относительно времени решения. Для этого было предложено использовать ряд Фибоначчи (F), который хорошо моделирует числовую последовательность количественной оценки быстро и неравномерно возрастающего признака [12]. Ноль и первый член ряда Фибоначчи (т. е. единица) в алгоритме оцифровки мыслительных действий обучающихся нами не учитывался, поскольку он не отражает изменения оцениваемого признака. В результате нами была предложена следующая схема цифровизации креативных действий ученика (табл. 2).

Суммируя данные в таблице по соответствующему диапазону столбцов и строк, можно подсчитать баллы, полученные за дивергентные и оценочные действия, совершенные учеником. Из таблицы 2 видно, что учащийся, решая творческую задачу, выдвинул 4 идеи, суммарная дивергентность которых равна 11 баллам, а количество и качество выявленных недостатков предложенных им идей суммарно равно 21 баллу по параметру критичности.

**Методика.** Для облегчения работы учителя, который ставит своей целью не только формирование конкретных знаний, умений и навыков, т. е. предметных компетентностей, но и метапредметных способностей на материале естественнонаучных дисциплин, т. е. креативности, рефлексивности, критичности и т. п., нами разработана компьютерная система «CREO_DATUM» на материале школьного курса химии [12]. Система включает в себя базу «малых» творческих заданий, предназначенных для 10-минутного решения непосредственно на уроках по химии. Каждому обучающемуся компьютерной системой предлагается выполнить задание, состоящее из двух частей. В первой части он должен сгенерировать идеи решения проблемы, описанной в задании, и с помощью мобильного устройства записать их в формат цифрового протокола. Во второй части ученику предлагается сделать как можно больше критических суждений относительно каждой из предложенных им ранее идей решения и также записать их в цифровой протокол. На основе данных цифровых следов мыслительной работы ученика система «CREO_DATUM» моментально вычисляет значения всех параметров, рассмотренных выше, и выстра-

**ТАБЛИЦА 2**

**СХЕМА ЦИФРОВИЗАЦИИ КРЕАТИВНЫХ ДЕЙСТВИЙ УЧЕНИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЯДА ФИБОНАЧЧИ**

**TABLE 2**

**SCHEME OF DIGITALIZATION OF CREATIVE ACTIONS OF A STUDENT USING THE FIBONACCI SERIES**

| Баллы (F) | Критичность | 1 | 2 | 3 | 5 | 8 | Сумма К |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Дивергентность** | Идеи решения | | Выявленные недостатки идеи | | | | **21** |
| 1 | Идея 1 | * | * | * | * | | 11 |
| 2 | Идея 2 | * | | | | | 1 |
| 3 | Идея 3 | * | * | * | | | 6 |
| 5 | Идея 4 | * | * | | | | 3 |
| 8 | Идея 5 | | | | | | 0 |
| **Сумма Д** | | **11** | | | | | |

ивает графики динамики креативного развития каждого ученика, как средства обратной связи и для него самого, и для учителя. Пример такого графика для одного из учеников представлен на рисунке 3.

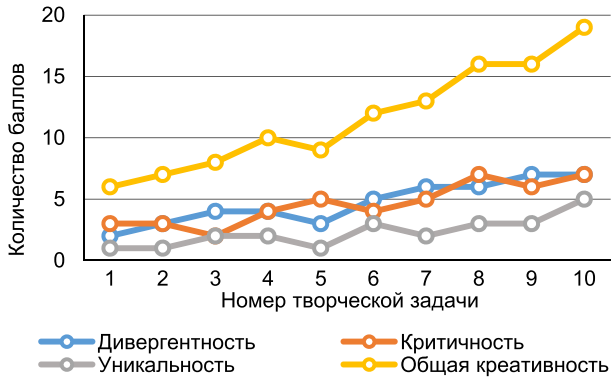



***РИС. 3.***

*Динамика креативного развития ученика от задачи к задаче*

***FIG. 3.***

*Dynamics of student's creative development from task to task*

Апробация предложенной методики была проведена на уроках химии в восьмых и девятых классах ГБОУ «Школа № 1080» г. Москвы. В эксперименте участвовали 113 человек, из них 54 учащихся восьмых классов и 59 учащихся девятых классов, по 3 класса в каждой параллели. На каждое занятие, проводившееся регулярно (1 раз в 4 урока), отводилось не более 10–12 минут. Такие небольшие временные затраты позволили уделить внимание развитию творчества на уроке без ущерба для освоения учебной программы. Всего обучающиеся выполнили по пять заданий.

**Результаты.** Это позволило учащимся выработать привычку выполнения подобных заданий, преодолеть страх ошибки и неверных предположений, повысить уровень креативности своего мышления, что видно из данных таблицы 3 и рисунка 4.

Из данных таблицы и рисунка видно, что от задачи к задаче доли детей, имевших низкий уровень общей креативности, уменьшается, а высокий, наоборот, поступательно возрастает.

**Обсуждение результатов последнего этапа.** Приведённые выше данные свидетельствуют о целесообразности применения разработанной компьютерной программы «CREO_DATUM», оцифровывающей мыслительную деятельность учащихся при решении творческих задач по химии и автоматизирующей построение графиков креативного развития каждого обучающегося, для облегчения педагогического труда учителя по индивидуализации образовательного процесса в массовой школе, а также для творческого развития обучающихся.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментальной работы установлено, что уменьшение у обучающихся стереотипных представлений может происходить за счёт повышения их рефлексивности в процессе выполнения творческих заданий, при котором роль учителя сводится к обеспечению мотивированности и включённости обучающихся в поиск решения. Выявлено, что для выполнения обучающимися кратких творческих заданий на уроках достаточно 10–12 минут. Определены критерии цифровизации креативных действий обучающихся при выполнении кратких творческих заданий и способы построения индивидуальных траекторий их креативного развития. Разработана компьютерная система, позволяющая автоматизировать построение графиков креативного развития каждого ученика, а также оказать помощь учителю в подборе заданий наиболее целесообразных для каждого ученика.

Проведённые многолетние исследования возможности использования предметно-творческих задач на материале школьного курса химии для развития креативности и рефлексивности обучающихся, а также для пре-

**ТАБЛИЦА 3**

**ДИНАМИКА КРЕАТИВНОГО РАЗВИТИЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ ОТ ПЕРВОЙ К ПЯТОЙ ТВОРЧЕСКОЙ ЗАДАЧЕ**

**TABLE 3**

**DYNAMICS OF CREATIVE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL GROUP STUDENTS FROM THE FIRST TO THE FIFTH CREATIVE TASK**

| | | Номер задания | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Диапазон баллов общей креативности | 0–3 | 25,66 % | 19,47 % | 10,62 % | 15,93 % | 0,88 % |
| | 4–5 | 31,86 % | 18,58 % | 22,12 % | 23,01 % | 11,50 % |
| | 6–8 | 15,93 % | 15,93 % | 25,66 % | 13,27 % | 18,58 % |
| | 9–13 | 11,50 % | 19,47 % | 23,89 % | 21,24 % | 35,40 % |
| | 14–21 | 10,62 % | 11,50 % | 14,16 % | 15,04 % | 24,78 % |
| | 22–34 | 4,42 % | 14,16 % | 3,54 % | 10,62 % | 8,85 % |
| | > 34 | 0,00 % | 0,88 % | 0,00 % | 0,88 % | 0,00 % |

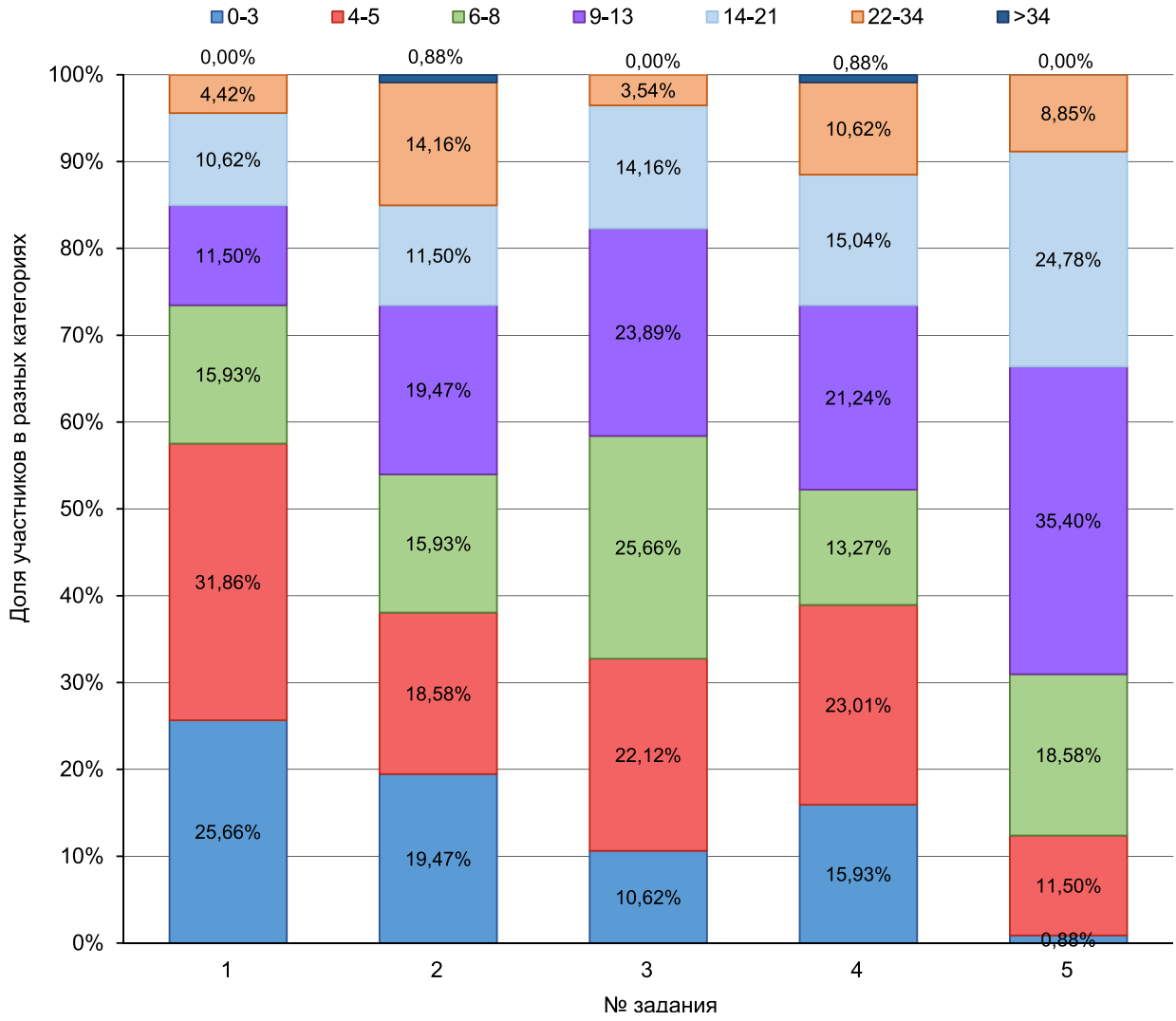



***РИС. 4.***
*Доля учеников в разных категориях креативности в соответствии с уровнем набранных баллов при решении каждой творческой задачи*

***FIG. 4.***
*The share of students in different categories of creativity in accordance with the level of points scored in solving each creative task*

одоления ими ошибочных стереотипных представлений может служить отправной точкой для проведения дальнейшего углублённого изучения и проектирования цифровых средств индивидуализации творческого развития обучающихся в массовой школе, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта и big data для выстраивании наиболее продуктивных образовательных траекторий для каждого обучающегося. Очевидно, что подобные разработки необходимо масштабировать не только для одного школьного предмета химии, но и для других учебных курсов, причём как естественно-научного, так и гуманитарного профиля.

**Благодарность**

Авторы выражают глубокую благодарность Н.В. Богомоловой и И.Б. Мишиной за участие в отдельных научно-исследовательских экспериментах, А.В. Миткусу – за помощь в разработке компьютерной программы, а также Российскому фонду фундаментальных исследований за финансирование проекта 19-29-14136 мк «Цифровизация динамических параметров развития креативного и репродуктивного мышления в учебной деятельности».

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *The future of jobs report 2020*. World Economic Forum. URL: https://www3.weforum.org/docs/WEF_Future_of_Jobs_2020.pdf [date of access: 20.01.2022].

2. Gottfried AW (ed.). *Home environment and early cognitive development: Longitudinal research*. Academic Press; 2013.

3. Black-Gutman D, Hickson F. The relationship between racial attitudes and social-cognitive development in children: An Australian study. *Dev Psychol*. 1996; 32(3): 448-456. doi: 10.1037/0012-1649.32.3.448

4. Greenfield PM, Bruner JS. Culture and cognitive growth. *Int J Psychol*. 1966; 1(2): 89-107. doi: 10.1080/00207596608247117

5. Mollon J, Knowles EEM, Mathias SR, Gur R, Peralta JM, Weiner DJ, et al. Genetic influence on cognitive development between childhood and adulthood. *Mol Psychiatry*. 2021; 26: 656-665. doi: 10.1038/s41380-018-0277-0

6. Saracho ON. Cognitive styles in early childhood education. *J Res Child Educ*. 1988; 3(1): 24-34. doi: 10.1080/02568548809594784

7. Gottfried AE. Academic intrinsic motivation in elementary and junior high school students. *J Educ Psychol*. 1990; 82(3): 525-538. doi: 10.1037/0022-0663.82.3.525

8. Беспалько В.П. *Слагаемые педагогической технологии. Элементы теории управления процессом обучения*. М.: Знание; 1971.

9. Степанов С.Ю., Оржековский П.А., Ушаков Д.В., Рябова И.В., Гаврилова Е.В., Морозова О.А. и др. *Цифровизация образования: психолого-педагогические и валеологические проблемы*. М.: МГПУ; 2021.

10. Guilford J, Hoepfher R. *The analysis of intelligence*. New-York: McGraw-Hill Book Co; 1971.

11. Haim K. Kreatives lösungsorientiertes Experimentieren – KLEx. Eine Experimentierphase im divergent-lösungsorientierten Unterrichtsverfahren. *Praxis der Naturwissenschaften Chemie in der Schule.* 2013; 4(62): 34-37.

12. Оржековский П.А., Степанов С.Ю., Мишина И.Б. О непрерывности оценки развития у обучающихся репродуктивных и креативных мыслительных действий. *Непрерывное образование: XXI век*. 2019; 3(27): 28-39.

## REFERENCES

1. *The future of jobs report 2020*. World Economic Forum. URL: https://www3.weforum.org/docs/WEF_Future_of_Jobs_2020.pdf [date of access: 20.01.2022].

2. Gottfried AW (ed.). *Home environment and early cognitive development: Longitudinal research*. Academic Press; 2013.

3. Black-Gutman D, Hickson F. The relationship between racial attitudes and social-cognitive development in children: An Australian study. *Dev Psychol*. 1996; 32(3): 448-456. doi: 10.1037/0012-1649.32.3.448

4. Greenfield PM, Bruner JS. Culture and cognitive growth. *Int J Psychol*. 1966; 1(2): 89-107. doi: 10.1080/00207596608247117

5. Mollon J, Knowles EEM, Mathias SR, Gur R, Peralta JM, Weiner DJ, et al. Genetic influence on cognitive development between childhood and adulthood. *Mol Psychiatry*. 2021; 26: 656-665. doi: 10.1038/s41380-018-0277-0

6. Saracho ON. Cognitive styles in early childhood education. *J Res Child Educ*. 1988; 3(1): 24-34. doi: 10.1080/02568548809594784

7. Gottfried AE. Academic intrinsic motivation in elementary and junior high school students. *J Educ Psychol*. 1990; 82(3): 525-538. doi: 10.1037/0022-0663.82.3.525

8. Bespalko VP. *The components of pedagogical technology. Elements of the theory of learning process management.* Moscow: Znanie; 1971. (In Russ.).

9. Stepanov SYu, Orzhekovsky PA, Ushakov DV, Ryaboca IV, Gavrilova EV, Morozova OA, et al. *Digitalization of education: psychological, pedagogical and valeological problems*. Moscow: MSPU; 2021. (In Russ.).

10. Guilford J, Hoepfher R. *The analysis of intelligence*. New-York: McGraw-Hill Book Co; 1971.

11. Haim K. Kreatives lösungsorientiertes Experimentieren – KLEx. Eine Experimentierphase im divergent-lösungsorientierten Unterrichtsverfahren. *Praxis der Naturwissenschaften Chemie in der Schule.* 2013; 4(62): 34-37.

12. Orzhekovsky PA, Stepanov SYu, Mishina IB. On the continuity of assessment of development in students of reproductive and creative thinking actions. *Lifelong education: The 21st century*. 2019; 3(27): 28-39. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Степанов Сергей Юрьевич*** – доктор психологических наук, профессор департамента психологии Института педагогики и психологии образования, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: parusnik1@ya.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-5575-8906

***Оржековский Павел Александрович*** – доктор педагогических наук, профессор кафедры естественнонаучного образования и коммуникативных технологий Института биологии и химии, ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет», e-mail: p.a.orzhekovskiy@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9525-7903

**Information about the authors**

***Sergey Yu. Stepanov*** – Dr. Sc. (Psychol.), Professor of the Department of Psychology, Institute of Pedagogy and Psychology, Moscow City University, e-mail: parusnik1@ya.ru, https://orcid.org/0000-0002-5575-8906

***Pavel A. Orzhekovsky*** – Dr. Sc. (Pedagog.), Professor of the Department of Natural Science Education and Communication Technologies, Institute of Biology and Chemistry, Moscow Pedagogical State University, e-mail: p.a.orzhekovskiy@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9525-7903

Статья опубликована в рамках III Международной научно-практической конференции «Психология одарённости и творчества».

# РАЗВИТИЕ МЕТАКОГНИТИВНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ КОНСТРУИРОВАНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ ДЛЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

**Савенков А.И.,**
**Романова М.А.,**
**Смирнова П.В.**

ГАОУ ВО г. Москвы
«Московский городской педагогический университет» (129226, г. Москва, 2-й Сельскохозяйственный пр-д, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Смирнова Полина Викторовна,**
e-mail: SmirnovaPV@mgpu.ru

## РЕЗЮМЕ

*В статье представлено описание исследования результативности методических средств, направленных на развитие метакогнитивной компетентности у будущих учителей начальной школы, на занятиях по методике преподавания математики младшим школьникам.*

***Цель исследования** – эмпирически проверить эффективность комплекса методических приёмов, применяемых на занятиях по методике преподавания математики будущим учителям начальной школы, как средства развития у них метакогнитивных компетенций. В качестве гипотезы исследования выступает предположение о том, что одним из действенных средств развития метакогнитивных компетенций у будущих педагогов начальной школы являются специальные занятия по составлению ими оригинальных сценариев вербальных математических задач для младших школьников. Профессионально разработанная вербальная композиция математической задачи задаёт младшему школьнику вектор мыслительной деятельности. Она требует от разработчика выстраивания прогноза мыслительных действий ребёнка, определения алгоритмов и уровней трудности получения верного решения.*

*В исследовании использовались методы тестирования когнитивных характеристик студентов (интеллект) и экспертной оценки их «метакогнитивных знаний», «метакогнитивных умений», «метакогнитивного опыта» и «метакогнитивных стратегий». На формирующем этапе исследования применялись оригинальные методические приёмы, позволяющие стимулировать интерес студентов к составлению оригинальных композиций вербальных математических задач. Реализованные на учебных занятиях методические решения показали свою эффективность. Для практики подготовки будущих учителей начальной школы важно, что правильно организованная разработка композиций текстовых математических задач для младших школьников является эффективным средством развития у них метакогнитивных компетенций.*

***Ключевые слова:** метакогнитивные компетенции, метакогнитивная компетентность, развитие метакогнитивных компетенций, когнитивные способности, будущие педагоги начальной школы, методика преподавания математики, композиции вербальных математических задач*

Статья получена: 24.02.2022
Статья принята: 28.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Савенков А.И., Романова М.А., Смирнова П.В. Развитие метакогнитивных компетенций студентов в процессе конструирования математических задач для младших школьников. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 223-232. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.23

# DEVELOPMENT OF METACOGNITIVE COMPETENCIES OF STUDENTS IN THE PROCESS OF CONSTRUCTING MATHEMATICAL PROBLEMS FOR YOUNGER STUDENTS

**Savenkov A.I.,**
**Romanova M.A.,**
**Smirnova P.V.**

Moscow City University
(Vtoroy Selskohoziajstvenny proezd 4/1, Moscow 129226, Russian Federation)

Corresponding author:
**Polina V. Smirnova,**
e-mail: SmirnovaPV@mgpu.ru

## ABSTRACT

*The article presents a description of the study of the effectiveness of methodological tools aimed at developing metacognitive competence in future elementary school teachers in the classroom on the methodology of teaching mathematics to younger students.*

***The aim** of the study is to empirically test the effectiveness of a set of methodological techniques used in the classroom on the methodology of teaching mathematics to future elementary school teachers as a means of developing their metacognitive competencies. The hypothesis of the study is the assumption that one of the effective means of developing metacognitive competencies in future elementary school teachers is special classes for compiling original scenarios of verbal mathematical problems for younger students. A professionally developed verbal composition of a mathematical problem sets the vector of mental activity for the younger student. It requires the developer to build a forecast of the child's mental actions, determine algorithms and levels of difficulty in obtaining the right solution.*

*The study used methods for testing students' cognitive characteristics (intelligence) and peer review of their "metacognitive knowledge", "metacognitive skills", "metacognitive experience" and "metacognitive strategies". The methodological solutions implemented in the classroom have shown their effectiveness. For the practice of preparing future primary school teachers, it is important that the well-organized development of compositions of textual mathematical problems for younger students is an effective means of developing their metacognitive competencies.*

***Key words:** metacognitive competencies, metacognitive competence, development of metacognitive competencies, cognitive abilities, future elementary school teachers, mathematics teaching methods, compositions of verbal mathematical problems*

Received: 24.02.2022
Accepted: 28.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Savenkov A.I., Romanova M.A., Smirnova P.V. Development of metacognitive competencies of students in the process of constructing mathematical problems for younger students. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 223-232. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.23

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач современного педагогического образования является развитие метакогнитивной компетентности у будущих педагогов. Исследования, посвящённые изучению факторов, определяющих когнитивную продуктивность личности и уровень её метакогнитивной компетентности в процессе решения задач, свидетельствуют об известных разночтениях в среде специалистов. Часть исследователей утверждает, что основную роль в этих процессах играют когнитивные факторы [1, 2]. Другие специалисты считают, что основное значение имеют факторы некогнитивные [3–8], среди которых называют социальный интеллект, мотивацию, уверенность в себе, стиль атрибуции успехов и неудач и т. д.

Метакогнитивный контекст предполагает не только знание о своём познании [9], объёме и особенностях функционирования когнитивных процессов, знания о своих способностях (языковых, математических, пространственных, межличностных), но и возможность осуществлять их самооценку [10]. Исследователи [11, 12, 13] выделяют обобщающую характеристику – «метакогнитивную осведомлённость». Не менее важным в деле определения метакогнитивных компетенций является также понимание человеком механизмов функционирования когнитивных процессов других людей. Соответственно, основная база диагностических инструментов для определения метакогнитивных способностей представляет собой рефлексивные самоотчеты, например, «Metacognitive Awareness Inventory (MAI)». Группой исследователей [14] на основе тестов метакогнитивной осведомлённости была показана сильная связь между метакогнитивными умениями и экзаменационными оценками. Также недавно была выявлена связь между уровнем метакогнитивной осведомлённости и показателем интеллекта [15].

Говоря об актуальности проблемы развития метакогнитивных способностей, исследователи в первую очередь обращают внимание на тесную связь между умением человека решать мыслительные задачи и способностями размышлять о результативности собственного мышления [8, 16–22]. В деятельности педагога кроме умений решать мыслительные задачи и способностей размышлять о результативности собственного мышления требуется ещё понимание того, как это делают другие люди, в нашем случае – обучающиеся начальной школы. Анализ теоретических источников и собственные пилотажные исследования позволили нам дать инструментальное определение метакогнитивной компетентности будущего педагога; она включает в себя:

- общие когнитивные способности личности (интеллект, креативность, познавательные процессы) [1, 2];
- метакогнитивные знания – знания о когнитивных процессах, позволяющие осуществлять контроль над ними [3, 5, 6, 7, 10];
- метакогнитивные умения – умения планировать и организовывать познавательную деятельность, выбирать необходимые стратегии решения, осуществлять контроль полученных результатов (рефлексия, оценка и анализ) познавательной деятельности [8];
- метакогнитивные стратегии – специфические особенности индивидуального стиля мышления и восприятия проблем [9, 23, 24].

В качестве гипотезы нашего исследования выступает предположение о том, что одним из действенных средств развития метакогнитивных компетенций у будущих педагогов начальной школы являются специальные занятия по составлению ими оригинальных сценариев вербальных математических задач для младших школьников. Профессионально разработанная вербальная композиция математической задачи задаёт младшему школьнику вектор мыслительной деятельности. Она требует от разработчика выстраивания прогноза мыслительных действий ребёнка, определения алгоритмов и уровней трудности получения верного решения.

Наш опыт показал, как важно разрабатывать сюжеты вербальных математических задач основываясь на событиях и явлениях близких, хорошо знакомых современным детям младшего школьного возраста. Композиция вербальной математической задачи должна опираться на жизненный опыт ребёнка и при этом расширять и углублять его. Проверенные временем, традиционно используемые в учебниках, классические вербальные математические задачи, безусловно, были хороши для своего времени, но современные дети живут в особой, невероятно насыщенной информационной среде, где реальная жизнь причудливо переплетена с киберпространством. Дети нередко не понимают лексических оборотов, использовавшихся в прошлые времена, и не всегда могут постичь суть событий прошлой жизни, на материале которой построены классические задачи в учебниках математики для начальной школы середины и конца прошлого века. Современным педагогам и методистам, опираясь на исследования в области когнитивной психологии, необходимо создавать и использовать в своей практике новые учебные материалы. Включение в аналогичную работу студентов, будущих педагогов – важная задача современного педагогического образования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве основных участников в нашем исследовании выступали студенты бакалавриата и магистратуры Московского городского педагогического университета, обучающиеся по профилю «Начальное образование», направлениям подготовки: «педагогическое образование» и «психолого-педагогическое образование». Общее количество будущих учителей начальной школы, участвовавших в нашей работе, – 135 человек, работавших под руководством трёх преподавателей, реализующих два учебный модуля: «Методика обучения математике в начальной школе» и «Тьюторское сопровождение проектной и исследовательской деятельности детей младшего школьного возраста».

Из них одна группа студентов, в количестве 25 человек, выступала в качестве контрольной. Учебные заня-

тия в ней проводились без акцентирования внимания на разработке оригинальных композиций вербальных математических задач для младших школьников. Экспериментальная группа студентов в количестве 110 человек активно участвовала в разработке по специальным методикам оригинальных композиций вербальных математических задач для младших школьников.

Со своими методическими разработками – фрагментами уроков по обучению младших школьников решению текстовых задач на основе составленных оригинальных текстов – студенты экспериментальной группы приняли участие в Международном студенческом конкурсе краеведческих математических задач для младших школьников имени профессора Толегена Каражановича Оспанова и стали победителями и призёрами. Кроме того, был организован и проведён фестиваль для младших школьников «Весь мир в текстовых задачах».

В оценке общих когнитивных способностей студентов мы ограничились диагностикой базовой характеристики когнитивной сферы личности – оценкой общего интеллекта, для этого нами использовалась компьютерная версия теста Дж. Равена. В ходе бесед и наблюдений за студентами на занятиях преподавателями-экспертами оценивались такие параметры, как «метакогнитивные знания», «метакогнитивные умения», «метакогнитивные стратегии». С целью повышения степени объективности оценки, данной экспертами, вычислялся средний показатель по каждому параметру у каждого студента. Оценка экспертами проводилась по методу полярных баллов.

Программа исследования предполагала, что показатели по уровням развития общих когнитивных способностей (IQ) у студентов контрольных и экспериментальных групп были примерно равны. Проведение формирующего этапа в экспериментальных группах предполагало достижение более высоких результатов по параметрам: «метакогнитивные знания», «метакогнитивные умения» и «метакогнитивные стратегии». Продолжительность формирующего этапа равнялась двум семестрам. В контрольной группе показатели метакогнитивных компетенций также развивались, но происходило это в результате использования традиционных методических решений.

На формирующем этапе исследования в экспериментальных группах, на основе выделенных выше теоретических положений, нами были скорректированы программы учебных дисциплин модулей: «Методика обучения математике в начальной школе» и «Тьюторское сопровождение исследовательской и проектной деятельности младших школьников». Были пересмотрены и уточнены структурные элементы методического обеспечения аудиторной и самостоятельной работы студентов и технологические карты изучаемых дисциплин («Методические основы обучения математике», «Методика обучения решению задач в начальной школе», «Технологии Московской электронной школы», «Организация внеурочной деятельности младших школьников при изучении математики», «Ресурсы STEM в дополнительном образовании детей младшего школьного возраста», «Математика и элементы логики»).

Наряду с классическими методами формирования у педагогов методических умений, связанных с обучением младших школьников математике, мы использовали методические задачи, требующие независимости мышления, оригинальности, изобретательности и известной степени новизны. Как оказалось, процесс выработки у будущего педагога метакогнитивных компетенций, умений решать задачи разными способами, творчески мыслить гораздо сложнее, чем процесс овладения основным содержанием начального курса математики и развития у них теоретического стиля мышления. Преодолеть проблему удалось с помощью постановки психолого-педагогических и методических задач, требующих непосредственного применения подобного стиля мышления.

Максимальный акцент делался на задания, связанные с разработкой композиций вербальных математических задач для младших школьников. Студенты конструировали типовые тексты задач, тексты задач повышенной сложности, а также сложные математические задачи в формате PISSA и одновременно с этим развивали свои метакогнитивные способности за счёт компетенций в сферах алгебры, геометрии, математического анализа и математической статистики, а также общей гуманитарной подготовки и осведомлённости о процессах и явлениях современной жизни.

К концу формирующего этапа исследования студенты должны были составить сборники арифметических задач основных типов. В ходе отбора содержания и разработки каждого текста авторам необходимо было ориентироваться на базовые критерии разработки и экспертизы вербальных математических задач для учащихся начальной школы. К их числу относятся:

1. Оригинальность сюжета, грамотность в терминологии, в фабуле и формулировке текста задачи, подборе числовых данных.
2. Учёт особенностей методики преподавания математики (соответствие типу задач в выбранной классификации, возрастным особенностям учащихся и изучаемому в данном классе математическому содержанию).
3. Обоснование выбранных величин и фабулы к задаче.
4. Увлекательность и направленность на мотивацию ученика к решению или способу решения.
5. Методическое сопровождение и создание условий для ученика решить задачу самостоятельно: что учащийся должен знать, помнить или представлять, и какие действия нужно выполнить учителю, если задача вызовет затруднение.
6. Продуманность способов решения задачи, логического рассуждения ребёнка при построении модели и поиске плана решения задачи.

В процессе работы над конструированием каждого текста вербальной математической задачи студентам необходимо было, прежде всего, актуализировать и применить собственные метакогнитивные способности. Разрабатывая вербальные математические задачи для младших школьников, будущим педагогам приходилось учитывать: уровень развития общих когнитивных способностей детей; общий кругозор, объём и характер

их знаний; когнитивные умения; выбирать предпочитаемые детьми когнитивные стратегии. Важно выстроить на этой основе прогноз процесса решения определить степень и место возможных затруднений учащихся. Эта деятельность способствовала:

- во-первых, актуализации у студентов умений ориентироваться в программном содержании, знаний о величинах и отношениях между ними, а также знаний о когнитивных процессах, позволяющие осуществлять их формирование и контроль над ними;
- во-вторых, актуализации умения планировать и организовывать познавательную деятельность, выбирать необходимые стратегии решения, осуществлять контроль полученных результатов (рефлексия, оценка и анализ) познавательной деятельности ученика;
- в-третьих, при разработке текстов вербальных математических задач студенты ориентировались на психологические особенности восприятия младшими школьниками текстов различной структуры, что способствовало активизации у них способностей прогнозировать процесс решения задач различных типов и специфических особенностей индивидуального стиля мышления и восприятия прогнозируемых проблем.

Наконец, сам процесс отбора материала и непосредственного конструирования текстов различной композиционной структуры требует от авторов актуализации их общих когнитивных способностей, знаний и сведений из разных областей, актуализации всего собственного жизненного опыта.

В связи с тем, что текстовая или арифметическая задача по своей структуре и существенным характеристикам не похожа на другие учебные тексты, очевидно, что конструирование такого рода текста требует от составителя учитывать его лингвосемантические особенности. А также прогнозировать методы работы с составленной задачей другими педагогами и особенности анализа и понимания структурной, синтаксической и семантической организации текста учащимися.

На первых порах некоторые композиции сюжетных задач дублировали типовые тексты из учебников и учебных пособий. Студенты подражали готовым образцам, подставляя только новые числовые данные или внося несущественные изменения в текст готовой задачи. Встречались громоздкие тексты, тексты с избыточными или недостающими данными.

В ходе формирующего этапа произошли существенные позитивные изменения в развитии метакогнитивных компетенций и комбинаторных способностей будущих педагогов начальной школы. Это нашло отражение, прежде всего, в сконструированных текстах арифметических задач. Формулировки стали чёткими, исчерпывающими, немногословными, содержащими всё нужное для решения задачи.

Опытная работа показала, что полезным оказался такой приём, как составление предварительной задачи с трафаретной ситуацией, по аналогии с которой составляется задача.

Например, задача на нахождение уменьшаемого сначала имела такое трафаретное композиционное решение: «После того как Ира сделала фотографии и использовала 7 кадров, у неё на плёнке осталось 5 кадров. Сколько всего кадров было на плёнке?». После детального анализа текста на этапе предварительного составления, он претерпел изменения. Тип задачи и содержание при этом не изменились, а композиция перестала быть типовой. Видим, что текст «После того как Ира сделала фотографии снегирей в парке и использовала 7 кадров, в картридже осталось 5 кадров. На сколько кадров рассчитан картридж в фотоаппарате у Иры?» отражает детские увлечения, содержит современную терминологию, а формулировка вопроса носит практико-ориентированный характер применения арифметики.

При подборе конкретного материала для разработки текста студенты демонстрировали методико-математическую компетентность (понимание функции задачи в начальном курсе математики, знание типов задач, методики обучения решению задач), общую осведомлённость, специальные предметные знания (по химии, физике, естествознанию, литературе и т. д), культурный опыт. Процесс разработки сопровождался изучением интересов и увлечений детей. Необходимость данного направления исследовательской деятельности связана с поиском фактов и данных, которые хорошо знакомы учащимся, понятны, близки им, а числовые данные соответствуют изучаемому концентру и могут быть проверены. В некоторых случаях подбирался специальный, расширяющий кругозор, материал.

Проиллюстрируем результаты опытной работы примерами оригинальных текстов задач, которые были сконструированы студентами в ходе обучения. Внимания заслуживают тексты, составленные по мотивам произведений, которые входят в круг классного и внеклассного чтения и помогают развивать читательский интерес у младших школьников, или мультфильмов. А также познавательные тексты, расширяющие кругозор с элементами сторителлинга. Приведём примеры таких текстов:

1. «На занятии в кружке «Химический калейдоскоп» Антон уронил своего оловянного солдатика массой 119 г в колбу с 252 г кислоты. Через некоторое время солдатик растворился, и кислоты тоже не осталось. От профессора Антон узнал, что получились новые вещества: 169 г оловянной кислоты, 18 г воды и газ. Сколько граммов газа получится, если общая масса получившихся веществ вместе такая же, как масса оловянного солдатика и кислоты?»
2. «На занятии в кружке юных химиков Илья под руководством профессора хочет получить серу. Для этого он хромовую пластинку массой 104 г и поместил её в колбу с 392 г серной кислоты. В результате опыта цинк растворился, и кислоты тоже не осталось. Зато получились новые вещества: 392 г соли, 72 г воды и хлопья серы. Известно, что общая масса получившихся веществ вместе такая же, как масса цинка и серной кислоты. Сколько граммов серы получилось?»
3. «На уроке астрономии дети узнали, что существуют «математические» созвездия. Оказалось, что в созвездии Южный Треугольник 32 видимых звёзды, а в созвездии Большой квадрат на 134 звёзды больше. Вычисли, сколько видимых звёзд в созвездии Большой Квадрат».

4. «Даша и Кирилл рассматривали в телескоп звёздное небо и изучали созвездия. Им удалось увидеть Малую Медведицу и Большую Медведицу. Оказалось, что в созвездии Малая Медведица 42 звёзды. Сколько звёзд в созвездии Большая медведица, если их на 182 звезды больше, чем в созвездии Малая медведица?»

5. «Третьяковская галерея была основана Павлом Михайловичем Третьяковым в 1856 году и передана в дар Москве совместно с завещанным городу собранием Сергея Михайловича Третьякова. Такая надпись, выполненная старинной вязью, находится у входа в галерею. Сколько лет существует Третьяковская галерея?»

6. «Великий русский учёный Михаил Ломоносов в детстве очень хотел учиться. Однажды он сбежал из дома и отправился в Москву. Будущий академик сначала шёл 75 км пешком, потом ехал с рыбаками на телеге до Ростова Великого 900 км. Сколько километров преодолел Михаил Ломоносов до Москвы, чтобы попасть в школу, если от Ростова Великого до Москвы осталось 193 км?»

Интересны задачи, основанные на дуальном сюжете. С одной стороны, используется реальная ситуация – исследования учёных по обучению мышей счету, с другой стороны сюжет «упаковывается» в сказочную оболочку. Например, «В математической мышиной школе «считающих животных» полевые мышки сдавали экзамен – считали количество муравьёв в коробочках. В одной коробочке мышки насчитали 7 муравьёв, а в другой – 5. Сколько всего муравьёв насчитали мышки?»

Особый интерес представляют тексты, составленные по мотивам произведений детских писателей или мультфильмам. Например, задачи, составленные по мотивам сказок Татьяны Александровой о приключениях домовёнка Кузьки).

«У домовёнка Кузьки в волшебном сундучке 7 секретов, что в 10 раз меньше, чем тайн. Сколько тайн в сундучке у домовёнка Кузьки?»

«В доме для хорошего настроения у Бабы Яги Кузька съел 4 медовых пряника, это в 7 раз меньше, чем съел Лешик. Сколько медовых пряников съел Лешик?»

Значимым показателем развития метакогнитивных компетенций студентов является то, что разработка самого текста и способов решения получившихся задач проводится на основе многоплановости и разнообразия сюжетов для композиции задач, с одной стороны, и ограничений, обусловленных содержанием начального курса математики – с другой стороны. Поэтому эта деятельность непосредственно связана с проявлением и развитием метакогнитивных компетенций, активизирующих поиск решений, имеющих неслучайный характер, где «инсайт» возникает не только на основе интуиции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате обследования студентов экспериментальных и контрольных групп по изложенным выше методикам были получены оценки их метакогнитивных компетенций, представленные в таблицах 1 и 2.

**ТАБЛИЦА 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПО УРОВНЯМ РАЗВИТИЯ МЕТАКОГНИТИВНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ (НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ), ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, ДО НАЧАЛА ФОРМИРУЮЩЕГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ**

**TABLE 1**

**THE RESULTS OF THE SURVEY ON THE LEVELS OF DEVELOPMENT OF METACOGNITIVE COMPETENCIES OF STUDENTS (BASED ON THE METHODS OF DESCRIPTIVE STATISTICS) INCLUDED IN THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS, BEFORE THE START OF THE FORMATIVE STAGE OF THE STUDY**

| Группа | IQ | Метакогнитивные знания | Метакогнитивные умения | Метакогнитивные стратегии |
|---|---|---|---|---|
| ЭКС | 116 | 31 | 1,6 | 2,3 |
| ЭКС | 115 | 30 | 1,5 | 2,4 |
| КОН | 115 | 31 | 1,6 | 2,4 |

**ТАБЛИЦА 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПО УРОВНЯМ РАЗВИТИЯ МЕТАКОГНИТИВНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ (НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ), ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФОРМИРУЮЩЕГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ**

**TABLE 2**

**THE RESULTS OF THE SURVEY ON THE LEVELS OF DEVELOPMENT OF METACOGNITIVE COMPETENCIES OF STUDENTS (BASED ON THE METHODS OF DESCRIPTIVE STATISTICS) INCLUDED IN THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS AFTER THE FORMATIVE STAGE OF THE STUDY**

| Группа | IQ | Метакогнитивные знания | Метакогнитивные умения | Метакогнитивные стратегии |
|---|---|---|---|---|
| ЭКС | 140 | 38 | 2,1 | 3,2 |
| ЭКС | 144 | 40 | 2,3 | 3,4 |
| КОН | 116 | 32 | 1,6 | 2,5 |

Как видно из представленных таблиц, на начальном этапе исследования, до проведения в экспериментальных группах формирующего этапа, уровни развития метакогнитивных компетенций у студентов экспериментальных и контрольных групп практически не отличались.

По шкале «Уровень развития интеллекта» имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма = 13,269). Это говорит о том, что признак очень мало варьируется по данным выборкам. Выявлена правосторонняя асимметрия (А = –0,41). В каждой выборке чаще встречаются средние значения. Значения в выборке относительно среднего распределены нормально (Е = 0,348).

Рассчитан следующий средний показатель по шкале «Характеристики креативности», его значение – 31,654. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма = 6,603). Это говорит о том, что признак очень мало варьируется по данной выборке. Значение медианы по данной шкале равно 33. Выявлена правосторонняя асимметрия (А = –1,133) – в выборке чаще встречаются значения выше среднего. Выявлен положительный эксцесс (Е = 1,253). В выборке значения находятся преимущественного около среднего арифметического.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что результаты обследования по уровням развития метакогнитивных компетенций студентов, входящих в состав экспериментальных и контрольных групп, после проведения формирующего этапа исследования существенно разнятся. По ряду параметров – «метакогнитивные знания», «метакогнитивные умения», «метакогнитивный опыт», «метакогнитивные стратегии» – заметен существенный рост, по сравнению с контрольной группой.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цель исследования – эмпирически проверить эффективность комплекса методических приёмов, применяемых на занятиях по методике преподавания математики будущим учителям начальной школы, как средства развития у них метакогнитивных компетенций. В качестве гипотезы исследования выступало предположение о том, что одним из действенных средств развития метакогнитивных компетенций у будущих педагогов начальной школы являются специальные занятия по составлению ими оригинальных сценариев вербальных математических задач для младших школьников. Профессионально разработанная вербальная композиция математической задачи задаёт младшему школьнику вектор мыслительной деятельности. Она требует от разработчика выстраивания прогноза мыслительных действий ребёнка, определения алгоритмов и уровней трудности получения верного решения.

Для анализа взаимосвязи между шкалами был использован корреляционный анализ. Использовался коэффициент корреляции Пирсона. Данные представлены в таблице 3.

Видим, что между шкалой «Характеристики креативности (оценка преподавателя)» и шкалой «Характеристики креативности (самооценка студента)» существуют значимые средние положительные взаимосвязи ($r = 0,627$; $p < 0,001$). Чем в большей степени выражены показатели по шкале «Характеристики креативности (оценка преподавателя)», тем больше выражены показатели по шкале «Характеристики креативности (самооценка студента)». В контрольной группе значимых положительных взаимосвязей не наблюдается.

Для анализа взаимосвязи между шкалами был использован корреляционный анализ. Использовался ко-

**ТАБЛИЦА 3**

**ЭМПИРИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПИРСОНА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ**

**TABLE 3**

**EMPIRICAL VALUES OF PEARSON'S CORRELATION ANALYSIS IN EXPERIMENTAL GROUPS**

| | Характеристики креативности (оценка преподавателя) | Характеристики креативности (самооценка студента) |
|---|---|---|
| Уровень развития интеллекта (тест IQ) | 0,052 | –0,099 |
| Характеристики креативности (оценка преподавателя) | – | 0,627 |

**ТАБЛИЦА 4**

**ЭМПИРИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА КЕНДЕЛЛА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ**

**TABLE 4**

**EMPIRICAL VALUES OF KENDELL CORRELATION ANALYSIS IN EXPERIMENTAL GROUPS**

| | Характеристики креативности (оценка преподавателя) | Характеристики креативности (самооценка студента) |
|---|---|---|
| Уровень развития интеллекта (тест IQ) | – | 0,397 |
| Характеристики креативности (оценка преподавателя) | – | 0,679 |

**ТАБЛИЦА 5**

**ЭМПИРИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ КРИТЕРИЯ КОЛМОГОРОВА – СМИРНОВА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ**

**TABLE 5**

**EMPIRICAL VALUES OF THE VALUE OF THE KOLMOGOROV – SMIRNOV CRITERION IN EXPERIMENTAL GROUPS**

| | Эмпирическое значение критерия | Уровень статистической значимости |
|---|---|---|
| Уровень развития интеллекта (тест IQ) | 0,972 | 0,68 |
| Характеристики креативности (оценка преподавателя) | 0,904 | 0,02 |
| Характеристики креативности (самооценка студента) | 0,874 | 0,004 |

эффициент корреляции Кендалла. Данные представлены в таблице 4.

Между шкалой «Уровень развития интеллекта» и шкалой «Характеристики креативности» существуют значимые умеренные положительные взаимосвязи (**$r = 0,397$; $p < 0,01$**). С увеличением показателей по шкале «Уровень развития интеллекта» также увеличиваются показатели по шкале «Характеристики креативности».

Для исследования нормальности распределения показателей был использован критерий Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в таблице 5.

По шкале «Характеристики креативности (оценка преподавателя)» распределение данных отличается от нормального ($Z = 0,904$; $p < 0,05$).

По шкале «Характеристики креативности (самооценка студента)» распределение данных значительно отличается от нормального ($Z = 0,874$, $p < 0,01$).

И, наконец, для выявления общего уровня интеллектуального развития студентов мы воспользовались двумя подшкалами теста интеллекта Г. Айзенка, характеризующими общий интеллект. Мы сделали заключение, что если у будущих педагогов начальной ступени образования имеет место потенциал интеллектуального развития, то коэффициенты, характеризующие показатели интеллекта, имеют тенденцию к росту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования эмпирически проверена эффективность комплекса методических приёмов, применяемых на занятиях по методике преподавания математики будущим учителям начальной школы, как средства развития у них метакогнитивных компетенций. Предположение о том, что одним из действенных средств развития метакогнитивных компетенций у будущих педагогов начальной школы являются специальные занятия по составлению ими оригинальных сценариев вербальных математических задач для младших школьников, подтвердилось. Экспериментальная работа показала, что организованная на системной основе профессиональная разработка будущими педагогами вербальных композиций математических задач задаёт младшему школьнику вектор мыслительной деятельности и требует от разработчика метакогнитивной компетентности, уровень которой постоянно совершенствуется. Разрабатывая по специальной методике тексты арифметических задач для детей младшего школьного возраста, будущий педагог пытается прогнозировать характер мыслительной деятельности ребёнка, учится мысленно строить за него «дерево решения», пытаясь спрогнозировать и определить алгоритмы и уровни трудности получения верного решения.

Развитые метакогнитивные компетенции – универсальная личностная характеристика современного педагога. Как любое интегративное личностное свойство метакогнитивная компетентность может развиваться во всех видах образовательной деятельности и на всех предметных занятиях студентов. Было бы перспективно дальнейшее развитие исследований процесса развития метакогнитивных компетенций будущих педагогов с использованием ресурсов других учебных дисциплин, изучаемых студентами бакалавриата направлений подготовки: «педагогическое образование» и «психолого-педагогическое образование».

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grigorenko EL. Creativity: A challenge for contemporary education. *Comp Educ*. 2019; 55(1): 116-132. doi: 10.1080/03050068.2018.1541665

2. Тихомирова Т.Н., Кузьмина Ю.В., Малых С.Б. Траектории развития скорости переработки информации в младшем школьном возрасте: лонгитюдное исследование. *Психологический журнал*. 2020; 41(2): 26-38. doi: 10.31857/S020595920008507-3

3. Agnoli S, Mancini G, Pozzoli T, Baldaro B, Russo PM, Surcinelli P. The interaction between emotional intelligence and cognitive ability in predicting scholastic performance in school-aged children. *Pers Individ Differ*. 2012. 53(5): 660-665. doi: 10.1016/j.paid.2012.05.020

4. Савенков А.И., Романова М.А. Основные факторы развития интеллектуально-творческого потенциала личности. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки*. 2009; 7(75): 234-238. doi: 10.1051/shsconf/20219804003

5. Baptista J, Osório A, Martins EC, Verissimo M, Martins C. Does social-behavioral adjustment mediate the relation between

executive function and academic readiness? *J Appl Dev Psychol.* 2016; 46: 22-30. doi: 10.1016/j.appdev.2016.05.004

6. Savenkov AI, Karpova SI, Sukhova EI. Model of development of children's giftedness in the Russian education system. *Psychology and Education.* 2018; 55(2): 74-84

7. Банщикова Т.Н., Соколовский М.П., Моросанова В.И. Стратегии преодоления стрессовых ситуаций: психометрические характеристики русской версии методики. *Сибирский психологический журнал.* 2020; 76: 55-77. doi: 10.17223/17267080/76/4

8. Смирнова П.В. Развитие метакогнитивных навыков младших школьников в ходе проектно-исследовательского обучения. Психология одарённости и творчества: *Сборник научных трудов II международной научно-практической онлайн-конференции (Москва, 27 ноября 2020 г.)*. М.; 2020: 160-163.

9. Flavell J. Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*. 1979; 34(10): 906-911. doi: 10.1037/0003-066X.34.10.906

10. Фаликман М. *Как правильно использовать знания о своих способностях.* URL: https://vbudushee.ru/library/metapoznanie-kak-pravilno-ispolzovat-znaniya-o-svoikh-sposobnostyakh/ [дата доступа: 23.11.2021].

11. Stanciu M, Dumitriu C, Clipa O, Ignat AA, Mâţă L, Brezuleanu C-O. Experimental research on metacognitive competence development at freshmen students from three Romanian universities. *Procedia. Social and Behavioral Sciences.* 2011; 29: 1914-1923. doi: 10.1016/j.sbspro.2011.11.441

12. Nbina JB, Viko B. The effect of instruction in metacognitive self-assessment strategy on chemistry self-efficacy and achievement of senior secondary school students in Rivers State, Nigeria. *Academic Leadership: The Online Journal:* 2010; 8(4): 19.

13. Yang C, Bai L. The use of metacognitive strategies by Chinese PhD students of social sciences in Australian universities. *Int J Educ Res*. 2019; 97: 43-52. doi: 10.1016/j.ijer.2019.06.007

14. Popandopulo A, Fominykh N, Kudesheva A. Do educators need metacognitive skills in today's educational environment? *Thinking Skills and Creativity*. 2021; 41: 100878. doi: 10.1016/j.tsc.2021.100878

15. Song JHH, Loyal S, Lond B. Metacognitive Awareness Scale, Domain Specific (MCAS-DS): Assessing metacognitive awareness during raven's progressive matrices. *Front Psychol.* 2021; 11: 607577. doi: 10.3389/fpsyg.2020.607577

16. Purpura DJ, Schmitt SA. Cross-domain development of early academic and cognitive skills. *Early Child Res Q*. 2019; 46: 1-4. doi: 10.1016/j.ecresq.2018.10.009

17. Rittle-Johnson B, Zippert EL, Boice KL. The roles of patterning and spatial skills in early mathematics development. *Early Child Res Q*. 2019; 46: 166-178. doi: 10.1016/j.ecresq.2018.03.006

18. Глизбург В.И. Топологические факторы развития математической одарённости. *Психология одарённости и творчества.* М.; 2019: 433-436.

19. Калинченко А.Н., Романова М.А. Элементы логики в начальной школе. *Начальная школа.* 2020; 9: 66-67.

20. Поставнев В.М., Поставнева И.В., Двойнин А.М., Романова М.А. Общие и частные когнитивные способности как предикторы академической успешности ребёнка на ранних этапах образования. *Вестник Московского городского педагогического университета. Серия: Педагогика и психология.* 2020; 4(54): 64-73. doi: 10.25688/2076-9121.2020.54.4.05

21. Двойнин А.М., Савенков А.И., Поставнев В.М., Троцкая Е.С. Когнитивные предикторы академической успешности у дошкольников и младших школьников. *Вопросы психологии.* 2020; 6: 106-116.

22. Kutbiddinova RA, Eromasova AA, Romanova MA. The use of interactive methods in the educational process of the higher education institution. *Int J Environ Sci Educ*. 2016; 11(14): 6557-6572.

23. Tarricone P. *The taxonomy of metacognition*. London: Psychology press; 2011. doi: 10.4324/9780203830529

24. Abdelrahman RM. Metacognitive awareness and academic motivation and their impact on academic achievement of Ajman University students. *Heliyon*. 2020; 6(9): e04192. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04192

## REFERENCES

1. Grigorenko EL. Creativity: A challenge for contemporary education. *Comp Educ*. 2019; 55(1): 116-132. doi: 10.1080/03050068.2018.1541665

2. Tikhomirova TN, Kuzmina YuV, Malykh SB. Developmental trajectories of information processing speed in primary school age: A longitudinal study. *Psikhologicheskiy zhurnal*. 2020; 41(2): 26-38. (In Russ.). doi: 10.31857/S020595920008507-3

3. Agnoli S, Mancini G, Pozzoli T, Baldaro B, Russo PM, Surcinelli P. The interaction between emotional intelligence and cognitive ability in predicting scholastic performance in school-aged children. *Pers Individ Differ*. 2012. 53(5): 660-665. doi: 10.1016/j.paid.2012.05.020

4. Savenkov AI, Romanova MA. The main factors in the development of the intellectual and creative potential of the individual. *Tambov University Review. Series: Humanities.* 2009; 7(75): 234-238. (In Russ.). doi: 10.1051/shsconf/20219804003

5. Baptista J, Osório A, Martins EC, Verissimo M, Martins C. Does social-behavioral adjustment mediate the relation between executive function and academic readiness? *J Appl Dev Psychol.* 2016; 46: 22-30. doi: 10.1016/j.appdev.2016.05.004

6. Savenkov AI, Karpova SI, Sukhova EI. Model of development of children's giftedness in the Russian education system. *Psychology and Education.* 2018; 55(2): 74-84

7. Banshchikova TN, Sokolovsky MP, Morosanova VI. Strategies for overcoming stressful situations: Psychometric characteristics of the Russian version of the methodology. *Siberian Journal of Psychology*. 2020; 76: 55-77. (In Russ.). doi: 10.17223/17267080/76/4

8. Smirnova PV. Development of metacognitive skills of younger schoolchildren in the course of project-based research training. *Psikhologiya odarennosti i tvorchestva: Sbornik nauchnykh trudov II mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy onlayn-konferentsii (Moskva, 27 noyabrya 2020 g.)*. Moscow; 2020: 160-163. (In Russ.).

9. Flavell J. Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*. 1979; 34(10): 906-911. doi: 10.1037/0003-066X.34.10.906

10. Falikman MV. *How to use knowledge of your abilities correctly.* URL: https://vbudushee.ru/library/metapoznanie-kak-pravilno-ispolzovat-znaniya-o-svoikh-sposobnostyakh/ [date of access: 23.11.2021]. (In Russ.).

11. Stanciu M, Dumitriu C, Clipa O, Ignat AA, Mâţă L, Brezuleanu C-O. Experimental research on metacognitive competence development at freshmen students from three Romanian universi-

ties. *Procedia. Social and Behavioral Sciences.* 2011; 29: 1914-1923. doi: 10.1016/j.sbspro.2011.11.441

12. Nbina JB, Viko B. The effect of instruction in metacognitive self-assessment strategy on chemistry self-efficacy and achievement of senior secondary school students in Rivers State, Nigeria. *Academic Leadership: The Online Journal:* 2010; 8(4): 19.

13. Yang C, Bai L. The use of metacognitive strategies by Chinese PhD students of social sciences in Australian universities. *Int J Educ Res*. 2019; 97: 43-52. doi: 10.1016/j.ijer.2019.06.007

14. Popandopulo A, Fominykh N, Kudesheva A. Do educators need metacognitive skills in today's educational environment? *Thinking Skills and Creativity*. 2021; 41: 100878. doi: 10.1016/j.tsc.2021.100878

15. Song JHH, Loyal S, Lond B. Metacognitive Awareness Scale, Domain Specific (MCAS-DS): Assessing metacognitive awareness during raven's progressive matrices. *Front Psychol.* 2021; 11: 607577. doi: 10.3389/fpsyg.2020.607577

16. Purpura DJ, Schmitt SA. Cross-domain development of early academic and cognitive skills. *Early Child Res Q*. 2019; 46: 1-4. doi: 10.1016/j.ecresq.2018.10.009

17. Rittle-Johnson B, Zippert EL, Boice KL. The roles of patterning and spatial skills in early mathematics development. *Early Child Res Q*. 2019; 46: 166-178. doi: 10.1016/j.ecresq.2018.03.006

18. Glizburg VI. Topological factors in the development of mathematical talent. *Psikhologiya odarennosti i tvorchestva*. Moscow; 2019: 433-436. (In Russ.).

19. Kalinchenko AN, Romanova MA. Elements of logic in elementary school. *Nachal'naya shkola*. 2020; 9: 66-67. (In Russ.).

20. Postavnev VM, Postavneva IV, Dvoinin AM, Romanova MA. General and particular cognitive abilities as predictors of a child's academic success in the early stages of education. *MCU Journal of Pedagogy and Psychology.* 2020; 4(54): 64-73. (In Russ.). doi: 10.25688/2076-9121.2020.54.4.05

21. Dvoinin AM, Savenkov AI, Postavnev VM, Trotskaya ES. Cognitive predictors of academic achievement in preschool and primary school children. *Voprosy Psychologii.* 2020; 6: 106-116. (In Russ.).

22. Kutbiddinova RA, Eromasova AA, Romanova MA. The use of interactive methods in the educational process of the higher education institution. *Int J Environ Sci Educ*. 2016; 11(14): 6557-6572.

23. Tarricone P. *The taxonomy of metacognition*. London: Psychology press; 2011. doi: 10.4324/9780203830529

24. Abdelrahman RM. Metacognitive awareness and academic motivation and their impact on academic achievement of Ajman University students. *Heliyon*. 2020; 6(9): e04192. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04192

**Сведения об авторах**

***Савенков Александр Ильич***– доктор психологических наук, доктор педагогических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, директор института педагогики и психологии образования, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: asavenkov@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-7532-7540

***Романова Марина Александровна*** – доктор психологических наук, профессор, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: oroman3000@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6958-6693

***Смирнова Полина Викторовна*** – кандидат психологических наук, доцент, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: polina_frolova@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2538-279X

**Information about the authors**

***Alexander I. Savenkov*** – Dr. Sc. (Pedagog., Psychol.), Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Professor, Director of the Institute of Pedagogy and Psychology of Education, Moscow City University, e-mail: asavenkov@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-7532-7540

***Marina A. Romanova*** – Dr. Sc. (Psychol.), Professor at the Department of Teaching Methods, Institute of Pedagogy and Psychology of Education, Moscow City University, e-mail: oroman3000@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6958-6693

***Polina V. Smirnova*** – Cand. Sc. (Psychol.), Associate Professor, Moscow City University, e-mail: polina_frolova@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2538-279X

Статья опубликована в рамках III Международной научно-практической конференции «Психология одарённости и творчества».

# ТВОРЧЕСКАЯ ПРОДУКТИВНОСТЬ УЧЁНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

**Поставнев В.М.** [1],
**Поставнева И.В.** [1],
**Песков В.П.** [1],
**Двойнин А.М.** [2]

[1] ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет» (129226, г. Москва, 2-й Сельскохозяйственный пр-д, 4, Россия)

[2] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (109028, г. Москва, Покровский бульвар, 11, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Поставнев Владимир Михайлович,** e-mail: postavnevv@mgpu.ru

## РЕЗЮМЕ

*В статье представлены результаты исследования особенностей личности учёных старшего возраста, сохранивших научную продуктивность на протяжении продолжительного времени. Научную и практическую значимость имеет проблема психологических предпосылок вершинных достижений учёных, а также определение социальных и психологических факторов, способствующих сохранению высокой продуктивности учёных преклонного возраста на протяжении продолжительного времени.*

***Целью исследования** является определение ключевых свойств личности известных учёных преклонного возраста на этапах их профессионального развития.*

***Методы исследования.** Представленные данные получены при помощи исследовательского интервью «Жизненные ценности и жизненный путь», разработанного В.С. Мухиной. Эмпирический материал был собран в ходе работы по интервьюированию известных отечественных учёных старшего возраста (от 65 до 94 лет), вовлечённых в научно-исследовательскую деятельность и внёсших заметный вклад в развитие гуманитарных и технических наук. При формировании выборки мы следовали логике В.С. Мухиной, которая брала интервью у учёных старшего возраста, являющихся основателями и лидерами известных научных школ, имеющих учёную степень доктора наук, учёное звание профессора, членство в академии РАН, РАМН или РАО и продолжающих активную научную работу. Данные о пиковых достижениях пожилых учёных были взяты из наукометрических баз данных РИНЦ, РГБ.*

***Результаты.** Анализ интервью, автобиографических описаний и вершинных достижений интервьюируемых учёных старшего возраста показал, что достижение акме-вершины выступает в качестве результирующей психологических предпосылок (личностные свойства учёных, физическое состояние) и социальных условий профессиональной деятельности (положение учёного в обществе, принадлежность к научной школе, наличие организационного и финансового ресурса). В научном творчестве учёных старшего возраста на протяжении всего периода научной деятельности отмечается несколько продуктивных периодов, которые в акмеологии принято называть микроакме. При этом вершинные достижения учёных, как правило, разнесены во времени с оптимальным сочетанием предпосылок и условий научного творчества.*

***Ключевые слова:** личность учёного, дифференциально-акмеологический анализ, научное творчество, научная продуктивность, учёные старшего возраста*

Статья получена: 25.02.2022
Статья принята: 18.04.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Поставнев В.М., Поставнева И.В., Песков В.П., Двойнин А.М. Творческая продуктивность учёных старшего возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 233-242. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.24

# CREATIVE PRODUCTIVITY OF ELDERLY SCIENTISTS

**Postavnev V.M.** [1],
**Postavneva I.V.** [1],
**Peskov V.P.** [1],
**Dvoinin A.M.** [2]

[1] Moscow City University
(Vtoroy Selskohoziajstvenny proezd 4/1, Moscow 129226, Russian Federation)
[2] HSE University
(Pokrovsky blvd 11, Moscow 109028, Russian Federation)

Corresponding author:
**Vladimir M. Postavnev,**
e-mail: postavnevv@mgpu.ru

## ABSTRACT

*The article presents the results of studying the personality characteristics of elderly scientists who have maintained scientific productivity for a long time. The problem that has to be solved and has got a huge scientific and practical significance is to find the psychological preconditions for the peak achievements of scientists and to define the social and psychological factors that contribute to maintaining the high productivity of elderly scientists for a long time.*

***The aim*** *of the study is to determine the key personality traits of famous elderly scientists at the stages of their professional development.*

***Research methods.*** *The presented data were obtained using the research interview "Life Values and Life Path", developed by V.S. Mukhina. Empirical material was collected in the course of interviewing famous Russian scientists of older age (from 65 to 94 years old), involved in research activities and making a significant contribution to the development of the humanities and technical sciences. When forming the sample, we followed the logic of V.S. Mukhina, who interviewed older scientists who are the founders and leaders of well-known scientific schools, who have a doctorate in science, the academic title of professor, membership in the academy of the Russian Academy of Sciences, Russian Academy of Medical Sciences or Russian Academy of Education and continue active scientific work. Data on the peak achievements of older scientists were taken from the scientometric databases of the Russian Science Citation Index and the Russian State Library.*

***Results.*** *The data representing the peak achievements of the elderly scientists were taken from the scientometric databases and interpreted according to the provisions of differential and acmeological analysis for professional activities of scientists. The analysis of interviews, autobiographical descriptions and peak achievements of the elderly scientists allowed to reveal that the peak achievement (acme) is the joint result of psychological preconditions (personal traits of scientists, physical conditions) and social conditions of professional activity (social status of a scientist, belonging to a scientific school, availability of organizational and financial resources). The several productive periods, which are called within the acmeology field as "micro-acme", can be indicated in the scientific work of elderly scientists throughout the period of their scientific activity. At the same time, the peak achievements of scientists as a rule are spaced in time with an optimal combination of preconditions and conditions for scientific creativity.*

***Key words:*** *personality of scientist, differential and acmeological analysis, scientific creativity, scientific productivity, scientometric databases*

Received: 25.02.2022
Accepted: 18.04.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Postavnev V.M., Postavneva I.V., Peskov V.P., Dvoinin A.M. Creative productivity of elderly scientists. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 233-242. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.24

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема продуктивности профессиональной деятельности учёных преклонного возраста рассматривается нами исходя из представлений о потенциале научного творчества на поздних этапах онтогенеза и социальной значимости проблемы реализации творческого потенциала человека. Проблема соотношения возраста с творческой продуктивностью представляется для современной психологии особенно актуальной в связи с увеличением в составе населения старших возрастных групп, в том числе и специалистов, занятых творческим трудом: учёных, деятелей искусств, изобретателей и др. В отечественной психологии, акмеологии и истории науки накоплен большой массив данных о научном творчестве и жизни выдающихся отечественных и зарубежных учёных, писателей, художников, военачальников, политиков и других известных людей [1–6].

В научном творчестве понятие «продуктивность», как правило, употребляется в нескольких значениях.

Продуктивность рассматривается как базовая характеристика творческого мышления. Исходя из этого, мыслительный процесс будет продуктивным, если его результатом станет реорганизация первичных сведений, которая приведёт к новому знанию. В качестве примера продуктивного мышления можно привести ситуацию соединения двух разных идей из различных сфер науки или практики.

Под продуктивностью также понимается исключительно успешное выполнение задач научно-познавательной деятельности за установленный период времени.

Творческая продуктивность учёного может выражаться в создании новой исследовательской традиции, научной школы, получении признания научной общественности (награды, премии и др.). Анализ факторов, определяющих научную продуктивность учёных, имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

Пристальное внимание ко всем факторам, от которых зависит продуктивность научной деятельности, обусловлена растущей социальной значимостью науки.

В настоящее время заметно вырос интерес исследователей к проблеме продления периода активной профессиональной деятельности человека, изучению предпосылок и условий вершинных достижений, определению социальных и психологических факторов, способствующих сохранению высокой продуктивности на протяжении всей жизни [7–13]. В этой связи особую значимость приобретает разработка акмеологической проблематики профессиональной деятельности учёных старшего возраста. Значимым основанием роста интереса к акмеологической проблематике авторы часто связывают с признанием в обществе решающей роли потенциала отдельного человека в решении вызовов нашего времени [14–16].

В настоящее время отечественными и зарубежными учёными признается, что до сих пор не решена проблема критериев творческой деятельности. Так, авторы современных исследований, проведённых в США, склонны принять позицию, согласно которой определение разницы между творческой и нетворческой деятельностью является полностью субъективным. Из этого вытекает очевидный вывод, что в силу сложности самой структуры творчества при отграничении творческой деятельности от репродуктивной целесообразно привлекать множественные, агрегированные критерии. Вместе с тем, поиск и верификация таких критериев, как правило, приводит к неутешительным результатам. Такие критерии, как «популярность», «продуктивность», «степень реконструкции понимания устройства мира», «масштаб влияния деятельности учёного на различные области научных знаний», «неоспоримость и масштаб новизны идей, подхода, решения», «оценка обществом научного результата», не позволяют дать психологическую характеристику самого процесса творчества. Представляется, что вопрос об объективных показателях творчества следует рассматривать сквозь призму соотношения в функционировании личности нормосообразности (репродуктивного воспроизводства) и творческой активности. Как правило, эти аспекты противопоставляются один другому. Действительно, подобное противопоставление целесообразно, поскольку избыточная регламентация, нормирование сковывает активность и обедняет человеческую активность. В то же время зачастую в реальном процессе создания творческого продукта соотношение нормирования и творческого поиска определяется фазой или этапом творческого процесса.

Научные исследования, направленные на определение объективных, измеряемых показателей творческой деятельности, были предприняты при оценке продуктивности научного творчества. Именно результаты научного творчества оказались наиболее пригодными для их объективной оценки.

Анализ результатов современных исследований по проблеме применения наукометрических инструментов [17, 18] показал, что активное использование данных наукометрических баз для оценки продуктивности учёных старшего возраста позволяет получить эмпирическое обоснование новых границ оптимума научной продуктивности. В контексте настоящего исследования научный интерес представляет исследование А.И. Савенкова и М.А. Воронцова [9], проведённое на основе анализа данных наукометрических систем. В работе показано, что период высших достижений современных учёных приходятся на время жизни от 58 до 78 лет, что вносит существенный вклад в научные представления о возможностях человека на поздних этапах онтогенеза.

Попытки осмыслить природу творчества и закономерности реализации творческого потенциала привлекают не только учёных-исследователей, но и представителей других сфер реализации творческой активности человека. Бесценными для науки и жизненной практики, на наш взгляд, являются автобиографии и рефлексии на свою жизнь и творчество выдающихся деятелей науки и других областей культуры (И.П. Павлов, Ч. Дарвин, Г. Селье, А. Маслоу, И.М. Франк и др.).

Полагаясь на свой художественный талант, глубокую рефлексию своей собственной жизни и рациональный анализ жизни и творчества выдающихся людей, известный отечественный писатель Михаил Зощенко [19]

выделил две категории творчески одарённых людей, которые различались по продолжительности жизни. Одни из них прожили яркую, богатую творческими достижениями и другими значимыми событиями, но короткую жизнь. Другие, отличаясь не меньшими талантами и творческой продуктивностью, прожили долгую жизнь, сохраняя при этом творческую активность до самих преклонных лет. Идея, поданная М.М. Зощенко, и собственное стремление прояснить логику, в которой исключительно талантливые и продуктивные люди реализуют свой потенциал, имея разную по продолжительности жизнь, побудили избрать тему настоящего исследования.

В книге «Возвращённая молодость» М.М. Зощенко [20] делает продуктивную попытку дать ответ на вопрос о возможности сочетания продолжительной жизни и творческого долголетия. По его мнению, люди, у которых наряду с творческой активностью сформирован высокий уровень интеллекта, рефлексии и саморегуляции, живут долгую и продуктивную жизнь. При этом свою собственную жизнь эти люди организовывают сами же. Ранняя гибель или самоубийство творческих людей, считает М.М. Зощенко, происходит от переутомления и неумения управлять собой в заданных условиях. Писатель раскрывает, на первый взгляд, простой секрет продолжительной творческой жизни, суть которого в точности, порядке и организации своей собственной жизни.

На языке психологии сходный тезис сформулирован В.Н. Дружининым [21], который отмечал, что особенное и типическое в творческих личностях, а также особенности их жизненного пути определяются взаимодействием субъекта сознательной деятельности и бессознательного творческого субъекта. Автор полагает, что явное преобладание в структуре личности творческого начала над рефлективным интеллектом может привести к творческому спаду и сокращению времени активной жизни. Таким образом, возможная причина ранней смерти многих творцов может состоять в несформированности у них способности к саморегуляции. М.М. Зощенко приводит внушительные списки выдающихся учёных и деятелей искусства, биографии которых убедительно иллюстрируют обоснованность его предположений.

Концептуальной основой настоящего исследования является принцип социальной обусловленности жизни человека (Л.С. Выготский, С.Л. Рубинштейн, В.С. Мухина, Л.И. Анциферова, Э. Фромм, В. Франкл, Э. Эриксон) [22–26]. В соответствии с данным положением творческая продуктивность в преклонном возрасте рассматривается нами в тесной связи с социально-психологическими условиями становления и развития творческого потенциала человека.

Настоящее исследование строится на положениях концепции психического отражения Я.А. Пономарёва [27] о дуализме логического и интуитивного в функционировании психики человека. В качестве ориентира построения эмпирического исследования нами избрано положение Э. Фромма о безграничности личностного развития человека, который опровергал бытующее в психологической науке убеждение о том, что развитие человека как личности направлено на достижение им конечного состояния – «зрелости», «мудрости», после которого личность начинает деградировать.

Необходимым объяснительным потенциалом в отношении феномена творческого долголетия, на наш взгляд, обладает предложенная К.А. Абульхановой-Славской интегральная характеристика личности, которую она определяет как жизненную стратегию [28].

Следует отметить, что при изучении научной продуктивности учёных и факторов, её определяющих, целесообразно сочетание номотетического и идеографического подходов, когда одновременно с применением данных из наукометрических баз осуществляется анализ биографий, автобиографий и результатов интервьюирования учёных [8]. В основу эмпирического исследования предпосылок и условий творческой продуктивности учёных преклонного возраста нами вслед за И.Н. Семёновым, С.Ю. Степановым положена идея многовершинности акме [1, 10]. Так, в работах С.Ю. Степанова акмеологическая проблематика получила своё концептуальное оформление в виде трёх теоретических моделей, отображающих различные по своей форме траектории развития и реализации творческого потенциала человека: «одновершинную», «многовершинную», «экспоненциальную». Согласно первой модели, траектория жизненного творческого пути идёт на подъём до какого-либо критического момента. Затем происходит спад, траектория развития и реализации творческого потенциала приобретает нисходящий характер. Многовершинная модель концептуально описывает возможность неоднократного творческого «взлёта» и «падения», а экспоненциальная модель «акме» предполагает, что процесс творческого развития и реализации творческого потенциала человека идёт непрерывно по нарастающей до конца жизни. Вместе с тем критический взгляд В.А. Толочек на интерпретацию многовершинности акме и необоснованный оптимизм исследователей относительно «неограниченности восхождения человека к новым и новым вершинам…» принят нами к сведению [2]. Перспективной представляется идея А.В. Махнача об интегральных характеристиках личности в исследовании факторов, определяющих удержание высокой творческой продуктивности человека на высоком уровне в течение всей жизни. Автор обосновывает положение о связи способности человека сохранять творческую продуктивность на высоком уровне в преклонные годы с присущей таким людям высокой жизнеспособностью [29].

Особый интерес в рамках деятельностного подхода к феномену старения представляет анализ проблем современного пожилого человека в терминах «дивидендов долгожительства» и «психологического благополучия» [30, 31]. В.А. Наумова рассматривает проблему активного долголетия сквозь призму позитивных эффектов преклонного возраста. Сохранность способности к реализации творческого потенциала учёный трактует как важный дивиденд долголетия. Показано, что альтернативой соревнованию пожилых людей с молодыми поколениями за трудовую занятость является положительная мотивация «творческой ценности неактивности».

Способность продуктивно использовать «неактивность» как символическое пространство для исследования новых (иных) духовных возможностей долгой жизни, смысла старения и старости также рассматривается как дар, доход (дивиденд) долголетия. Вместе с тем, как отмечают С. Биггз и И. Хаапала [32], современное общество часто обнаруживает неприятие активности в старости. Вероятно, по причине того, что современные модели долголетия в своей основе ориентированы на параметры предыдущих возрастных жизненных этапов. В этой связи ценность дивидендов долголетия, как правило, оценивается по критериям социально-экономической полезности пожилых граждан для общества. Мы разделяем позицию В.А. Наумовой о том, что признание в обществе специфичности активности человека преклонного возраста как конкретных потребностей продуктивной жизни стареющего человека и осознание составляющих жизненного пути как источника взаимодополняемости поколений могут являться ключом к формированию межпоколенного взаимодействия.

В работах отечественных исследователей на эмпирическом материале показано, что среди обязательных составляющих субъектности стареющего человека потребность актуализировать собственный *творческий потенциал* занимает особое место.

Поднимая вопрос о том, как человек представляет себя, свою жизнь и окружающий его мир. Мы обращаемся к исследованиям В.П. Пескова [13], который выделяет, что: «…субъект представления играет роль внутренней предпосылки, внутреннего условия процесса, представление реальности, с которой он вступает во взаимодействие, и в ходе процесса представления через переживание, осознание и понимание субъект реализует, проявляет, раскрывает свой внутренний потенциал, свой внутренний ресурс… в конкретной ситуации детерминируется его личностными особенностями, выступающими в качестве внутренних условий. В итоге оно отражает его отношение к этой ситуации, через переживание, осмысление и регуляцию как самой ситуации, так и своих внутренних состояний, связанных с ней, а, следовательно, может являться показателем психического благополучия (психического здоровья), психологического возраста». Для учёного ситуацией, раскрывающей его ресурс и обеспечивающей психическое благополучие и здоровье, является творчество. В другом исследовании [12] он показывает, что: «Функционирование субъекта обуславливает организованность его бытия. Действуя практически, трансформируя его сообразно своим интересам, потребностям и целям, индивид перестраивает его, порождая тем самым этот мир, а затем, переживая его внутри себя, строит представления о нем, порождая тем самым самого себя». Таким образом, творчество, с одной стороны, является для него процессом, наполняющим и определяющим его бытие, а с другой стороны – его субъективной стороной, становится личностной характеристикой (креативностью).

Так, Г.Ю. Мартьянова [14] подчёркивает важность исследования связи параметров саморегуляции и креативности на поздних этапах онтогенеза. Поэтому включенность человека в творческую деятельность в позднем онтогенезе рассматривается нами [33] как важное условие продолжительной продуктивной жизни.

Относительно новым направлением в исследовании природы творческой продуктивности нам представляется научная традиция метакогнитивизма [34]. В рамках общего научного направления метакогнитивизма в настоящее время активно ведутся исследования по проблеме целенаправленного формирования метакогнитивных способностей. Наш интерес к данному направлению объясняется тем, что человек, обладающий метакогнитивными способностями, потенциально готов управляет своим поведением. Такой человек способен определять, когда необходимо использовать метакогнитивные стратегии, соотносить свои возможности с условиями задачи, исследовать и оценивать альтернативы решений. Обладание развитыми метакогнитивными способностями позволяет рационально распределять свои ресурсы для достижения нетривиальных целей, что, на наш взгляд, присуще пожилым учёным, сохранившим высокую продуктивность до преклонных лет.

Достоверно установлено, что с возрастом наблюдается заметное снижение основных когнитивных способностей. Данный факт зафиксирован в многочисленных исследованиях, где применялись известные тесты на интеллект, однако среди многих людей 60–70 лет и старше отмечается не только сохранность интеллектуальных функций, но и рост интеллектуальной продуктивности (обращает на себя внимание феномен «мудрости»). Объяснить такой, казалось бы, парадокс, позволяет психологический механизм дифференциации, который обнаруживается в заметном увеличении связей между показателями разных когнитивных функций, а также уменьшением количества факторов при факторизации показателей разных когнитивных способностей и увеличения меры общности первого фактора [34–36].

Итак, анализ проблемы творческих способностей человека и факторов, определяющих их проявление и развитие в онтогенезе, показал, что в теории психологии творчества ещё не решена проблема критериев творческой деятельности. Наиболее продуктивные подходы были реализованы при определении объективных, измеряемых показателей творческой продуктивности учёных. Таким образом, именно результаты научного творчества оказались наиболее пригодными для их объективной оценки. Вместе с тем интерес исследователей к проблеме творчества обращён не только к результатам творчества, но к личностным свойствам творца. Выявлены свойственные творческой личности качества. Установлено, что для таких людей свойственно свободомыслие, независимость взглядов, критичность по отношению к своим достижениям, рефлексивность. Показано, что эти качества с возрастом не утрачиваются, а развиваются. Высказываются предположения о том, что творческая продуктивность личности связывается с интегральной характеристикой, а именно, уровнем личностной зрелости, которая проявляется в самодетерминации человеком своего поведения

и свободе от заданных условий существования – как внешних, так и внутренних.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соотнести ключевые события научной биографии, личностные особенности и вершинные достижения известных учёных старшего возраста на этапах профессионального развития.

В качестве рабочих гипотез исследования мы определили следующие допущения:

- социальным фактором, способствующим творческой продуктивности и её сохранению на высоком уровне в течение всей жизни, выступает опыт социального взаимодействия с Учителем, полученный творческой личностью в период обучения и профессионального становления;
- свойства личности, отличающие персон, достигших творческого долголетия, позволяют им в различных жизненных обстоятельствах выстраивать продуктивную жизненную стратегию, оставаться уникальными и сохранять потребность в творчестве, адекватно откликаясь на требования обстоятельств жизни;
- для творческой личности в зрелом возрасте источником (движущими силами) творчества становятся не столько импульсы, сокрытые в сфере бессознательного, а всё более отчётливо осознаваемые ценности и смыслы творческой деятельности и жизни в целом.

В соответствии с данным положением творческая продуктивность в преклонном возрасте рассматривается нами в тесной связи с социально психологическими условиями становления и развития творческого потенциала человека.

## МЕТОДЫ

В эмпирическом исследовании нами использовался дифференциально-акмеологический анализ профессиональной деятельности известных учёных, их акме-достижений. Особенности дифференциально-акмеологического подхода к исследованию психики человека представлены в следующих положениях: дифференциально-акмеологический анализ предполагает сравнительную оценку психологических детерминант поведения человека и идеографический подход к изучению изменчивых, уникальных свойств личности (предпочтений, ожиданий, ценностей, смыслов и т. д.); чтобы понять акмеологию индивидуальных достижений, необходимо учитывать качественное своеобразие личности на этапе субъекта; дифференциально-акмеологический анализ направлен на предсказание и анализа условий, обеспечивающих реализацию возможностей личностного роста, а не манипулирования поведением человека [37, 38].

Эмпирический материал был собран в ходе работы по интервьюированию учёных старшего возраста (от 65 до 94 лет), вовлечённых в научно-исследовательскую деятельность. При формировании выборки мы следовали логике В.С. Мухиной, которая брала интервью у учёных старшего возраста, являющихся основателями и лидерами известных научных школ, имеющих учёную степень доктора наук, учёное звание профессора, членство в академии РАН, РАМН или РАО и продолжающих активную научную работу (Ш.А. Амонашвили, А.Д. Миронов, Н.С. Лейтес, А.В. Петровский, Л.П. Буева, А.И. Воробьёв, В.Л. Найдин, Н.Д. Никандров и др.). [8, 39]. Интервью «Жизненные ценности и жизненный путь», разработанное В.С. Мухиной, включает в себя одиннадцать вопросов, направленных на изучение ключевых событий биографии, значимых ценностей и смысложизненных ориентаций респондентов [39]. Нами анализировались ответы на вопросы, которые отражают преемственность направленности научной творческой деятельности от Учителя к Ученику; об удовлетворённости жизнью и карьерой; показывают актуальное состояние души на момент интервью, выявляют особенности планирования творческой деятельности на ближайшее и отдалённое будущее; отношение к своим родителям и потомкам; показывают понимание смысла жизни; показывают отношение к человеческим добродетелям и порокам; выявляют особенности любимых занятий; указывают на заветные желания для себя и других. Исследовательское интервью «Жизненные ценности и жизненный путь» В.С. Мухиной относится к категории полуструктурированного интервью о жизненном мире человека. Оно определяется нами как средство, направленное на описание жизненного мира интервьюируемого, что предполагает не только фиксацию сведений, но и интерпретацию смысла описываемых явлений.

Исследовательское интервью известных отечественных учёных проводилось с использованием технических средств аудиозаписи и письменной регистрации (стенографической записи ответов) интервьюируемых. В настоящем исследовании представлены результаты анализа 16 интервью известных отечественных учёных, внёсших заметный вклад в развитие гуманитарных и технических наук. Интервью собраны академиком Российской академии образования, доктором психологических наук, профессором В.С. Мухиной. При проведении интервью с семью респондентами ведение стенограммы, последующая расшифровка и подготовка итогового варианта текста интервью осуществлялась В.М. Поставневым. Данные о пиковых достижениях пожилых учёных были взяты из наукометрических баз данных РИНЦ, РГБ. Публикационная активность за период до 1990 г. учитывалась по публикациям в журналах, рецензируемых ВАК. Временные периоды публикации основных работ, количество ссылок на публикации соотносились со сведениями о научной деятельности учёных, а также их административной занятости, взятые из опубликованных биографий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе проведённого эмпирического исследования социально-психологических факторов творческой продуктивности учёных старшего возраста выявлены

значимые психологические характеристики, свойственные пожилым учёным, сохранившим высокую продуктивность на протяжении зрелости и старшего возраста.

Показано, что данной категории учёных свойственны способности действовать в избранном направлении, несмотря на препятствия; осуществлять научный поиск в ситуациях, осложнённых социальными и политическими условиями; преодолевать не только внешние сложности, но и внутренние психологические кризисы, эффективно реализуя способность к саморегуляции и организации пространства своей жизни. Способность создавать и поддерживать атмосферу свободы научного поиска в своём окружении отличает больших учёных, сохранивших научную продуктивность до пожилого возраста. Их отличает самоотдача в профессиональной деятельности, почтительное отношение к своим учителям и бережное отношение к творческому потенциалу учеников и коллег.

Примечательно то, что, хорошо осознавая затруднения, обусловленные возрастными изменениями, творческие люди более всего огорчаются ограничениями и потерями в сфере профессиональной деятельности. При этом они не сетуют на свой возраст, не отделяют свою личность от своей творческой деятельности. Пожелания пожилых учёных, сохранивших высокую творческую продуктивность, не содержат претензий к своим интеллектуальным возможностям и творческому потенциалу. Они попрежнему высоко оценивают свои интеллектуальные кондиции и творческий потенциал. Для себя и своей деятельности пожилые, увлечённые творчеством, желают по большей части здоровья с тем, чтобы продолжить планирование и выполнение своих творческих планов.

Качественный дифференциально-акмеологический анализ результатов интервьюирования известных учёных позволил сделать вывод о том, что психологическими факторами, способствующими творческой продуктивности и её сохранению на высоком уровне в течение всей жизни, являются:

- понимание и принятие высокой роли Учителя, который является источником научных знаний, руководителем профессионального становления и Учителем в широком смысле как носитель ценностей и духовный наставник;
- особая восприимчивость к новому опыту и открытость позитивному влиянию значимых Учителей;
- достаточно высокий уровень удовлетворённости жизнью в целом и низкая значимость карьеры, связанной с административной работой;
- психологическое самочувствие пожилых учёных тесно связано с тем, в какой мере внешние обстоятельства и внутренние условия позволяют реализовать творческие планы;
- развитая саморегуляция и способность выступать в качестве автора построения пространства своей жизни, брать на себя ответственность за её результаты;
- способность выстраивать свою жизнь на основе планирования замыслов на отдалённые перспективы и текущих, повседневных дел, приносящих удовлетворение и радость;
- наряду с интеллектуальной активностью пожилых учёных отличает высокая социальная активность;
- развитые рефлексивные способности, высокая критичность по отношению к себе и результатам творчества, сочетаемая с критичностью и по отношению к различным социальным стереотипам и социальным влияниям;
- способность рассматривать нарастающую физическую немощь не как тотальное поражение, а как некое препятствие для продуктивной деятельности;
- выход на первый план личности пожилого учёного его духовных способностей, духовной силы личности, проявляющейся в непрерывной работе над творческими замыслами;
- понимание феномена самоактуализации как непрерывного деяния в избранной сфере, приложения своих сил, результатом которого и становится совершенствование человека.

В ходе анализа исследовательских интервью выявлено, что творчески активные в преклонном возрасте учёные в детстве имели поддержку семьи в своих интересах и устремлениях. Важно отметить, что в Советском Союзе профессия «учёный-исследователь» в середине XX века была одной из самых престижных.

В период студенчества и профессионального становления интервьюируемые имели возможность включиться в активную исследовательскую деятельность и приобщиться к уже сложившейся научной традиции. Учёные, творческая продуктивность которых остаётся на высоком уровне и в преклонном возрасте, имели действенную поддержку со стороны старших коллег-наставников.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соотнесение ключевых событий научной биографии, личностных особенностей и вершинных достижений интервьюируемых учёных старшего возраста показало, что достижение акме-вершины выступает в качестве результирующей психологических предпосылок (личностных свойств учёных, их физического состояния) и социальных условий профессиональной деятельности (положения учёных в обществе, принадлежность к научной школе, наличие организационного и финансового ресурса). В научном творчестве учёных старшего возраста на протяжении всего периода научной деятельности отмечается несколько продуктивных периодов, которые в акмеологии принято называть микроакме. При этом вершинные достижения учёных, как правило, разнесены во времени с оптимальным сочетанием предпосылок и условий научного творчества. В настоящем исследовании вне нашего внимания остался ряд комплексных личностных свойств, вклад которых в творческую продуктивность учёных старшего возраста следует уточнить. К их числу можно отнести личностную зрелость и имплицитную теорию личности учёных старшего возраста.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Семёнов И.Н. Акмеологические аспекты психологии творчества и индивидуальных различий выдающихся личностей в наследии Б.М. Теплова (к 120-летию со дня рождения). *Акмеология*. 2016; 4(60): 8-22.

2. Толочек В.А. Феномен «Акме»: Личность, успешность, среда (окружение). *Известия Саратовского Университета. Новая Серия. Серия: Акмеология образования. Психология развития*. 2015; 4(1): 16-21.

3. Двойнин А.М. Классику мировой психологии Джерому С. Брунеру – 100 лет. *Психологическая наука и образование*. 2015; 20(4): 105-107. doi: 10.17759/pse.2015200410

4. Рудкевич Л.А., Рыбалко Е.Ф. Возрастная динамика самореализации личности. В кн.: *Психология личности в трудах отечественных психологов*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер; 2000: 286-293.

5. Бодалев А.А., Рудкевич Л.А. *Как стать великим или выдающимся?* М.: Изд-во Института психотерапии, 2003.

6. Бодалев А.А. *Пик развития взрослого человека: особенности и условия достижения.* М.: Флинта, Наука; 1998.

7. Маслоу А.Г. *Новые рубежи человеческой природы*. М.: Смысл; 2011.

8. Поставнев В.М., Поставнева И.В. *Социально-психологические факторы творческой продуктивности учёных преклонного возраста*. М.: Известия ИППО; 2020.

9. Савенков А.И., Воронцов М.А. Микродинамика творческой продуктивности математиков и культурологов. *Вестник Московского городского педагогического университета.* Серия: педагогика и психология. 2016; 2(36): 41-53.

10. Степанов С.Ю. Психология бессмертия и проблема творческого долголетия. *Психология одарённости и творчества: Сборник научных трудов участников I Международной научно-практической конференции, Москва, 5–6 ноября 2019 г.* М.: *Известия ИППО; 2019:* 550-559.

11. Kwak S, Kim H, Chey J, Youm Y. Feeling how old I am: Subjective age is associated with estimated brain age. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10(168). doi: 10.3389/fnagi.2018.00168

12. Песков В.П. Субъект представления как внутреннее условие процесса представления, детерминирующее способ его организации, структуру представления и её особенности. *Научный диалог*. 2012; (11): 52-71.

13. Песков В.П. Представление в системе бытия. *Личность и Культура*. 2018; (4): 78-84.

14. Мартьянова Г.Ю. О связи креативности и осознанной саморегуляции при адаптации к ситуации выхода на пенсию. *Психология одарённости и творчества: Сборник научных трудов участников I Междунар. научн.-практ. конф., Москва, 5–6 ноября 2019 г.* М.: Известия ИППО; 2019: 533-537.

15. Bakker AB, Vries J. Job Demands-Resources theory and self-regulation: New explanations and remedies for job burnout. Anxiety Stress Coping. 2021; (34): 1-21. doi: 10.1080/10615806.2020.1797695

16. Montag C, Elhai JD. A new agenda for personality psychology in the digital age? *Pers Individ Differ*. 2019; 147(1): 128-134. doi: 10.1016/j.paid.2019.03.045

17. Feist GJ. The development of scientific talent in Westinghouse finalists and members of the National Academy of Sciences. *J Adult Dev*. 2006; 13(1): 23-35. doi: 10.1007/s10804-006-9002-3

18. Simonton D.K. Age and outstanding achievement: What do we know after a century of research? *Psychological Bulletin*. 1988; 104(2): 251-267. doi: 10.1037/0033-2909.104.2.251

19. Зощенко М.М. Комментарии и статьи к повести «Возвращённая молодость». В кн.: *Собрание сочинений в 2 томах. Сентиментальные повести*. Т. 2. Екатеринбург: У-Фактория; 2003.

20. Зощенко М.М. Возвращённая молодость. В кн.: *Собрание сочинений в 4-х томах*. Т. 3. М.: Альд, Литература; 2002: 5-172.

21. Дружинин В.Н. *Психодиагностика общих способностей.* М.: Академия; 1996.

22. Рубинштейн С.Л. Человек и мир. В кн.: *Проблемы общей психологии*. М.: Педагогика; 1973: 255-385.

23. Анцыферова Л.И. *Развитие личности и проблемы геронтологии*. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во «Института психологии РАН»; 2006.

24. Фромм Э. *Человек для себя. Исследование психологических проблем этики*. Минск: Коллегиум; 1992.

25. Франкл В. *Человек в поисках смысла*. Пер. с англ. и нем.; под общ. ред. Л.Я. Гозмана и Д.А. Леонтьева. М.: Прогресс; 1990.

26. Мухина В.С. *Личность: мифы и реальность (Альтернативный взгляд. Системный подход. Инновационные аспекты)*. 2-е изд. Екатеринбург: ИнтелФлай; 2007.

27. Пономарев Я.А. *Психология творчества*. М.: Наука; 1976.

28. Абульханова-Славская К.А. *Стратегия жизни*. М.: Мысль; 1991.

29. Махнач А.В. *Жизнеспособность человека и семьи: социально-психологическая парадигма.* М.: Институт психологии РАН; 2016.

30. Наумова В.А. Дивиденды долголетия и эмпатия поколений. *Психология одарённости и творчества: Сборник научных трудов участников I Международной научн.-практ. конф., Москва, 5–6 ноября 2019 г.* М.: Известия ИППО; 2019: 538-541.

31. Pethtel O, Moist M, Baker S. Time perspective and psychological well-being in younger and older adults. *Journal of Positive Psychology and Wellbeing*. 2018; 2(1): 45-63.

32. Биггз С., Хаапала И. Долгая жизнь, взаимопонимание и эмпатия поколений. *Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены*. 2016; 2(132): 46-58. doi: 10.14515/monitoring.2020.2.03

33. Поставнев В.М. Особенности личности пожилых людей, включенных в творческую деятельность. *Вестник Московского городского педагогического университета. Серия: педагогика и психология*. 2015; 3(33): 63-75.

34. Холодная М.А. Многомерная природа показателей интеллекта и креативности: методические и теоретические следствия. *Психологический журнал.* 2020; 41(3): 18-31. doi: 10.31857/S020595920009342-2

35. Anstey KJ, Hofer SM, Luszcz MA. Cross-sectional and longitudinal patterns of dedifferentiation in late-life cognitive and sensory function: The effect of age, ability, attrition and occasion of measurement. *J Exp Psychol Gen.* 2003; 132(3): 470-487. doi: 10.1037/0096-3445.132.3.470

36. Hertzog Ch, Bleckley MK. Age differences in the structure of intelligence: Influences of information processing speed. *Intelligence*. 2001; 29(3): 191-217. doi: 10.1016/S0160-2896(00)00050-7

37. Postavnev VM, Alisov EA, Postavneva IV, Podymova LS. Ginting H. Differential acmeological approach to the design of psychological support for professional and personal development

of pedagogical university students. *SHS Web of Conferences*. 2020; 79: 02021. doi: 10.1051/shsconf/20207902021

38. Поставнев В.М., Поставнева И.В., Дудин С.И. Психология в педагогическом образовании. *Известия института педагогики и психологии образования*. 2017; (2): 4-15.

39. Мухина В.С. *Отчуждённые: абсолют отчуждения*. М.: Прометей; 2009; 601-605.

## REFERENCES

1. Semenov IN. Acmeological aspects of psychology of creative work and individual differences of prominent personalities in the legacy of B.M. Teplov (to the 120th anniversary). *Akmeologiya*. 2016; 4(60): 8-22. (In Russ.).

2. Tolochek VA. The phenomenon of "Acme": Personality, success, environment (environment). *Izvestiya of Saratov University. Educational Acmeology. Developmental Psychology*. 2015; 4(1): 16-21. (In Russ.).

3. Dvoinin AM. The classic of world psychology Jerome S. Bruner is 100 years old. *Psychological Science and Education*. 2015; 20(4): 104-107. (In Russ.) doi: 10.17759/pse.2015200410

4. Rudkevich LA, Rybalko EF. Age dynamics of personality self-realization. In: *Personality psychology in the works of domestic psychologists*. Saint Petersburg: Piter; 2000: 286-293. (In Russ.).

5. Bodalev AA, Rudkevich LA. *How do you become great or outstanding?* Moscow: Publishing House of the Institute of Psychotherapy; 2003. (In Russ.).

6. Bodalev AA. *Peak in the development of an adult: characteristics and conditions for achievement*. Moscow: Flinta, Nauka; 1998. (In Russ.).

7. Maslow AG. *New frontiers of human nature*. Moscow: Smysl; 2011. (In Russ.).

8. Postavnev VM, Postavneva IV. *Socio-psychological factors of creative productivity of scientists of advanced age.* Moscow: Publishing House "Izvestiya IPPO"; 2020. (In Russ.).

9. Savenkov AI, Vorontsov MA. Microdynamics of creative productivity of mathematicians and cultural scientists. *MCU Journal of Pedagogy and Psychology*. 2016; 2(36): 41-53. (In Russ.).

10. Stepanov SY. Psychology of immortality and the problem of creative longevity. *Psikhologiya odarennosti i tvorchestva: Sbornik nauchnykh trudov uchastnikov I Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Moskva, 5–6 noyabrya 2019 g.* Moscow: Publishing House "Izvestiya IPPO"; 2019: 550-559. (In Russ.).

11. Kwak S, Kim H, Chey J, Youm Y. Feeling how old I am: Subjective age is associated with estimated brain age. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10(168). doi: 10.3389/fnagi.2018.00168

12. Peskov VP. The subject of the presentation as an internal condition of the presentation process, determining the way of its organization, the structure of the presentation and its features. *Nauchniy dialog*. 2012; (11): 52-71. (In Russ.).

13. Peskov VP. Representation in the system of being. *Personality and Culture*. 2018; (4): 78-84. (In Russ.).

14. Martianova GYu. On the connection between creativity and conscious self-regulation in adapting to the retirement situation. *Psikhologiya odarennosti i tvorchestva: Sbornik nauchnykh trudov uchastnikov I Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Moskva, 5–6 noyabrya 2019 g*. Moscow: Publishing House "Izvestiya IPPO"; 2019: 533-537. (In Russ.).

15. Bakker AB, Vries J. Job Demands-Resources theory and self-regulation: New explanations and remedies for job burnout. *Anxiety Stress Coping*. 2021; (34): 1-21. doi: 10.1080/10615806.2020.1797695

16. Montag C, Elhai JD. A new agenda for personality psychology in the digital age? *Pers Individ Differ*. 2019; 147(1): 128-134. doi: 10.1016/j.paid.2019.03.045

17. Feist GJ. The development of scientific talent in Westinghouse finalists and members of the National Academy of Sciences. *J Adult Dev*. 2006; 13(1): 23-35. doi: 10.1007/s10804-006-9002-3

18. Simonton D.K. Age and outstanding achievement: What do we know after a century of research? *Psychological Bulletin*. 1988; 104(2): 251-267. doi: 10.1037/0033-2909.104.2.251

19. Zoshchenko MM. *Comments and articles on the story "Returned youth". Collected works in two volumes. Sentimental stories*. Vol. 2. Yekaterinburg: Publishing House "U-Factoriya"; 2003. (In Russ.).

20. Zoshchenko MM. *Returned youth. Collected works in 4 yvolumes*. Vol. 3. Moscow: Publishing House "Ald, Literatura"; 2002; 5-172. (In Russ.).

21. Druzhinin VN. *Psychodiagnostics of general abilities*. Moscow: Publishing House "Akademiya"; 1996. (In Russ.).

22. Rubinstein SL. Man and the World. In: *Problems of general psychology*. Moscow: Publishing House "Pedagogika"; 1973: 255-385. (In Russ.).

23. Antsyferova LI. *Personal development and problems of gerontology*. 2nd ed. Moscow: Publishing House of the Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences; 2006. (In Russ.).

24. Fromm E. *A man for himself. Research of psychological problems of ethics*. Minsk: Publishing House "Collegium"; 1992. (In Russ.).

25. Frankl V. *Man in search of meaning*. Moscow: Publishing House "Progress", 1990. (In Russ.).

26. Mukhina VS. *Personality: Myths and Reality (Alternative view. System approach. Innovative aspects)*. Yekaterinburg: Publishing House "IntelFly"; 2007. (In Russ.).

27. Ponomarev YaA. *Psychology of creativity*. Moscow: Publishing House "Nauka"; 1976. (In Russ.).

28. Abulkhanova-Slavskaya KA. *Strategy of life*. Moscow: Publishing House "Mysl"; 1991. (In Russ.).

29. Makhnach AV. *Human and family viability: A socio-psychological paradigm*. Moscow: Publishing House of the Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences; 2016. (In Russ.).

30. Naumova VA. Longevity dividends and generational empathy. *Psikhologiya odarennosti i tvorchestva: Sbornik nauchnykh trudov uchastnikov I Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Moskva, 5–6 noyabrya 2019 g*. Moscow: Publishing House "Izvestiya IPPO"; 2019: 538-541. (In Russ.).

31. Pethtel O, Moist M, Baker S. Time perspective and psychological well-being in younger and older adults. *Journal of Positive Psychology and Wellbeing*. 2018; 2(1): 45-63.

32. Biggs S, Haapala I. Long life, mutual understanding and empathy of generations. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*. 2016; 2(132): 46-58. (In Russ.). doi: 10.14515/monitoring.2020.2.03

33. Postavnev VM. Personality features of elderly people involved in creative activities. *MCU Journal of Pedagogy and Psychology*. 2015; 3(33): 63-75. (In Russ.).

34. Kholodnaya MA. Multidimensional nature of intelligence and creativity indicators: methodological and theoretical impli-

cations. *Psikhologicheskiy zhurnal.* 2020; 41(3): 18-31. (In Russ.). doi: 10.31857/S020595920009342-2

35. Anstey KJ, Hofer SM, Luszcz MA. Cross-sectional and longitudinal patterns of dedifferentiation in late-life cognitive and sensory function: The effect of age, ability, attrition and occasion of measurement. *J Exp Psychol Gen.* 2003; 132(3): 470-487. doi: 10.1037/0096-3445.132.3.470

36. Hertzog Ch, Bleckley MK. Age differences in the structure of intelligence: Influences of information processing speed. *Intelligence*. 2001; 29(3): 191-217. doi: 10.1016/S0160-2896(00)00050-7

37. Postavnev VM, Alisov EA, Postavneva IV, Podymova LS. Ginting H. Differential acmeological approach to the design of psychological support for professional and personal development of pedagogical university students. *SHS Web of Conferences*. 2020; 79: 02021. doi: 10.1051/shsconf/20207902021

38. Postavnev VM, Postavneva IV, Dudin SI. Psychology in pedagogical education. *Izvestiya instituta pedagogiki i psikhologii obrazovaniya*. 2017; (2): 4-15. (In Russ.).

39. Mukhina VS. *Alienated: the absolute of alienation.* Moscow: Publishing House "Prometey"; 2009. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

***Поставнев Владимир Михайлович*** – кандидат психологических наук, доцент, Институт педагогики и психологии образования, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: postavnevv@mgpu.ru, https://orcid.org/0000-0002-6659-5284

***Поставнева Ирина Васильевна*** – кандидат психологических наук, доцент, Институт педагогики и психологии образования, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: PostavnevaIV@mgpu.ru, https://orcid.org/0000-0002-6450-0640

***Песков Вадим Павлович*** – кандидат психологических наук, доцент, Институт педагогики и психологии образования, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: vpeskov@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-6511-4442

***Двойнин Алексей Михайлович*** – кандидат психологических наук, доцент, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», e-mail: advoinin@hse.ru, https://orcid.org/0000-0003-0530-740X

**Information about the authors**

***Vladimir M. Postavnev*** – Cand. Sc. (Psychol.), Docent, Institute of Pedagogy and Psychology, Moscow City University, e-mail: postavnevv@mgpu.ru, https://orcid.org/0000-0002-6659-5284

***Irina V. Postavneva*** – Cand. Sc. (Psychol.), Docent, Institute of Pedagogy and Psychology, Moscow City University, e-mail: PostavnevaIV@mgpu.ru, https://orcid.org/0000-0002-6450-0640

***Vadim P. Peskov*** – Cand. Sc. (Psychol.), Docent, Institute of Pedagogy and Psychology, Moscow City University, e-mail: vpeskov@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-6511-4442

***Alexey M. Dvoinin*** – Cand. Sc. (Psychol.), Docent, HSE University, e-mail: advoinin@hse.ru, https://orcid.org/0000-0003-0530-740X

Статья опубликована в рамках III Международной научно-практической конференции «Психология одарённости и творчества».

# ХАРАКТЕРИСТИКА ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ И СТРУКТУРЫ ПОТРЕБЛЯЕМОГО КОНТЕНТА У ПОДРОСТКОВ АБАКАНА РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ГРУПП И ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

**Эверт Л.С.** [1, 3],
**Потупчик Т.В.** [2],
**Костюченко Ю.Р.** [1]

[1] НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» (655017, г. Абакан, просп. Ленина, 90, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Потупчик Татьяна Витальевна,**
e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Изучение распространённости и структуры различных видов онлайн-поведения, особенностей потребляемого контента у подростков различных возрастно-половых и этнических групп является актуальным направлением научного поиска.*
***Цель исследования****: изучение особенностей онлайн-поведения и структуры потребляемого контента у подростков Абакана различных возрастно-половых групп и этнической принадлежности (русских и хакасов).*
***Материалы и методы.*** *Обследовано 1400 подростков города Абакана (Республика Хакасия) 12–18 лет: 962 (68,7 %) русских, 438 (31,3 %) хакасов, 678 (48,4 %) мальчиков и 722 (51,6 %) девочки; в возрасте 12–14 лет – 39,8 % и в возрасте 15–18 лет – 60,2 %. Вид онлайн-поведения верифицирован по шкале Чена (CIAS). Эмоциональные расстройства и проблемы с поведением диагностированы по опроснику SDQ. Сравнивали показатели в группах, сформированных по полу, возрасту и этнической принадлежности. Данные обработаны в программе Statistica 12 (StatSoft Inc., США).*
***Результаты.*** *Установлено, что распространённость и структура онлайн-поведения у подростков Абакана зависит от пола, возраста и этнической принадлежности. Патологическое пользование интернетом чаще встречается у хакасов, чаще в старшей возрастной группе. Независимо от этнической принадлежности, дезадаптивное онлайн-поведение (патологическое и неадаптивное пользование интернетом) регистрируется чаще у девочек. В структуре потребляемого контента превалирует игровая зависимость, на втором месте – зависимость от социальных сетей, меньше доля смешанной и недифференцированной интернет-зависимости. Зависимость от онлайн-игр преобладает у мальчиков, а зависимость от социальных сетей и недифференцированная интернет-зависимость – у девочек.*
***Заключение.*** *Одной из причин большей распространённости дезадаптивного сетевого поведения у хакасов может быть выявленная у них ассоциация неадаптивного пользования интернетом с наличием эмоциональных расстройств и проблем с поведением, достигающих пограничного уровня и являющихся причинно-значимыми факторами развития интернет-зависимости. Подростки с неадаптивным онлайн-поведением, ещё не достигшие уровня сформированной интернет-зависимости, являются целевой группой, требующей медико-психологической помощи.*

***Ключевые слова:*** *подростки, русские, хакасы, онлайн-поведение, контент-структура, эмоциональные расстройства, проблемы с поведением*

Статья получена: 28.07.2021
Статья принята: 14.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Костюченко Ю.Р. Характеристика онлайн-поведения и структуры потребляемого контента у подростков Абакана различных возрастно-половых групп и этнической принадлежности. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 243-260. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.25

# CHARACTERISTICS OF ONLINE BEHAVIOR AND STRUCTURE OF CONSUMED CONTENT IN ABAKAN ADOLESCENTS OF DIFFERENT AGE, GROUPS AND ETHNICITY

**Evert L.S.** [1, 3],
**Potupchik T.V.** [2],
**Kostyuchenko Yu.R.** [1]

[1] Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (Partizana Zheleznyaka str. 3G, 660022 Krasnoyarsk, Russian Federation)
[2] Krasnoyarsk State Medical University (Partizana Zheleznyaka str. 1, 660022 Krasnoyarsk, Russian Federation)
[3] Katanov Khakass State University (Lenina str. 90, Abakan 655017, Russian Federation)

Corresponding author:
**Tatiana V. Potupchik,**
e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *The study of the prevalence and structure of various types of online behavior, the characteristics of the content consumed by adolescents of different age, sex and ethnic groups is an important area of scientific research.*
***The aim.*** *To study the features of online behavior and the structure of content consumed in Abakan adolescents of various age and sex groups and ethnicity (Russians and Khakasses).*
***Materials and methods.*** *1400 adolescents of the city of Abakan (Republic of Khakassia) aged 12–18 were examined: 962 (68.7 %) Russians, 438 (31.3 %) Khakasses, 678 (48.4 %) boys and 722 (51.6 %) girls, aged 12–14 years – 39.8 % and 15–18 years – 60.2 %. The type of online behavior was verified using the Chen scale (CIAS). Emotional and behavioral disorders were diagnosed using the SDQ questionnaire. The indicators were compared in groups formed by sex, age and ethnicity. The data were processed using the Statistica 12.0 program (StatSoft Inc., USA).*
***Results.*** *It has been established that the prevalence and structure of online behavior among adolescents in Abakan depends on gender, age and ethnicity. Pathological Internet use (PIU) is more common among Khakasses, more often in the older age group. Regardless of ethnicity, maladaptive online behavior (pathological and maladaptive Internet use) is recorded more often among girls. In the structure of consumed content, gaming addiction prevails, social network addiction is in second place, and the proportion of mixed and undifferentiated Internet addiction is less. Dependence on online games prevails in boys, while dependence on social networks and undifferentiated internet addiction prevail in girls.*
***Conclusion.*** *One of the reasons for the greater prevalence of maladaptive online behavior among Khakasses may be the association of maladaptive Internet use with the presence of emotional disorders and behavioral problems that reach the borderline level and are causally significant factors in the development of Internet addiction. Adolescents with maladaptive online behavior, who have not yet reached the level of formed Internet addiction, are the target group requiring medical and psychological assistance.*

***Key words:*** *teenagers, Russians, Khakasses, online behavior, content structure, emotional disorders, behavior problems*

Received: 28.07.2021
Accepted: 14.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Evert L.S., Potupchik T.V., Kostyuchenko Yu.R. Characteristics of online behavior and structure of consumed content in Abakan adolescents of different age, groups and ethnicity. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 243-260. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.25

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всём мире отмечается всё больший рост числа лиц с проблемным (патологическим) пользованием интернетом, особенно среди подростковой и молодёжной популяции [1]. Невозможно представить жизнь современного человека без использования интернета, необходимого в различных сферах деятельности (общение, источник информации, развлечения). В последние годы всё чаще используется термин интернет-аддиктивная болезнь (online addictive disease), она ещё не классифицирована в списках МКБ и DSM-5, хотя становится всё более реальной [2].

Дезадаптивное онлайн-поведение, в том числе в подростковой среде, становится важной проблемой общественного здравоохранения, требующей неотложного внимания. Для лиц с проблемным использованием интернета характерно всё большее влечение к компьютеру и стремление ко всё более длительному и частому пребыванию во всемирной сети, что нередко приводит к различным негативным последствиям: развитию дистресса, ухудшению соматического и психического здоровья [3], личностным, межличностным и социальным проблемам, аутодеструктивному поведению и развитию дезадаптации. Воздействие интернета на психику человека может быть разнонаправленным (как позитивным, так и негативным) [4], использование интернета (особенно чрезмерное) предъявляет особые требования к физическому и психическому здоровью индивидуума. Наиболее подвержены зависимости от компьютерных игр и Интернета подростки [5].

Распространённость интернет-аддикций у подростков различных регионов России варьирует от 4,2 % в Москве [6], 12,0 % в Хабаровске [7], достигая 38 % в ряде других российских регионов. В последние десятилетия в нашей стране отмечена чётко выраженная тенденция роста числа интернет-зависимых пользователей [8]. Распространённость дезадаптивного пользования интернетом обусловлена множеством причин, в ряду которых: социальные и этнокультурные факторы, географический регион, страна и место проживания (город/село), в том числе – этническая принадлежность [9].

На формирование этнической идентичности влияет ряд факторов. Выявлено, что сформированность и характер этнической идентичности у детей из межэтнических семей взаимосвязаны с культурой родительства. Моноэтническая идентичность в пользу матери (преимущественно русской) взаимосвязана с солидарной моделью родительства, партнёрскими супружескими отношениями и преимущественно доминирующей ролью матери в семейном воспитании. Биэтническая идентичность (русская и инокультурная) формируется в семьях с традиционной моделью родительства и отцом – главой семьи, который вносит активный вклад в воспитание ребёнка [10].

У выходцев из межэтнических семей доминирует биэтническая идентичность. В случае принятия моноэтнической идентичности она совпадает с идентичностью матерей. В целом у матерей влияние на этническую самоидентификацию детей сильнее, чем у отцов. Это обусловлено доминированием материнской социализации, свойственной национальной традиции, а также тем, что русские матери воспитывают детей в русской культурной среде. Для детей характерно индифферентное отношение к своей этнической идентичности в сравнении с присущим большинству родителей демонстрируемым чувством «национальной гордости». Основными признаками этнической консолидации для членов как этнически смешанных, так и однородных семей являются культурные традиции и родной язык [11].

В межэтнической семье родительское влияние на формирование этнической идентичности детей происходит с помощью таких механизмов, как идентификация с родителем, сопереживание, подражание, подкрепление. Оно сказывается в виде переданной ребёнку этнокультурной ориентации (монокультурной или бикультурной), этнических ролей, культурных традиций, духовных ценностей, языков родительских этносов [12].

Следует отметить, что исследованию частоты встречаемости дезадаптивных видов онлайн-поведения и структуры потребляемого контента с использованием чётких критериев диагностики и валидных методик в целом в Российской Федерации, и у подростков Сибирского региона, в частности, посвящено небольшое количество исследований [13]. Крайне малочисленны исследования особенностей онлайн-поведения в различных этнических популяциях российских подростков. В контексте приведённых данных изучение распространённости и структуры различных видов онлайн-поведения, особенностей потребляемого онлайн контента у подростков различных этнических групп является актуальным направлением научного поиска, конечной целью которого является обоснование и разработка эффективных методов коррекции и профилактики интернет-зависимого поведения у детского подросткового населения различных возрастно-половых и этнических групп.

С учётом приведённых выше данных, **целью исследования** было изучение особенностей онлайн-поведения и структуры потребляемого контента у подростков Абакана различных возрастно-половых групп и этнической принадлежности (русских и хакасов).

Для достижения поставленной цели сформулированы **задачи исследования**: 1) изучить распространённость различных видов сетевого поведения у подростков 12–18 лет (русских и хакасов) в зависимости от пола и возраста; 2) проанализировать особенности контент-структуры интернет-зависимого поведения у подростков различного возраста, пола и этнической принадлежности; 3) провести сравнительный анализ этнических различий распространённости разных видов онлайн-поведения и потребляемого контента у подростков Абакана; 4) проанализировать ассоциации нарушений психического здоровья (поведенческих, эмоциональных расстройств) у подростков с разными видами сетевого поведения и различной этнической принадлежности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были случайные выборки подростков 12–18 лет (мальчиков и девочек русской и хакасской национальности), проживающих в городе Абакане – административном центре Республики Хакасия. Скрининговое одномоментное исследование проведено в период с января по май 2019 г. Всего обследовано 1400 подростков 12–18 лет – учащихся четырёх общеобразовательных школ г. Абакана, из них 678 (48,4 %) мальчиков и 722 (51,6 %) девочки, средний возраст – 14,7 ± 1,3 года. Младшие подростки (12–14 лет) составили 39,8 %, старшие (15–18 лет) – 60,2 %. Численность подростков русской национальности составила 962 (68,7 %), хакасской национальности – 438 (31,3 %). Все выбранные случайным образом школы являются для данного населённого пункта типичными общеобразовательными учреждениями.

Этическая экспертиза осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки, предусмотренной для исследований по данному направлению: исследование одобрено Этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Сбор необходимой информации проводился методом анкетирования после получения письменного информированного согласия на участие в исследовании родителей подростков младше 15 лет или самих школьников в возрасте старше 15 лет.

Критериями включения в исследование были: возраст 12–18 лет; этническая принадлежность подростка, верифицированная по национальности матери: русский (русская), хакас (хакаска); постоянное место проживания в г. Абакане; статус учащегося общеобразовательной школы; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: возраст моложе 12 и старше 18 лет; проживание вне города Абакана; отсутствие статуса учащегося общеобразовательной школы; отказ от участия в исследовании. Критерии исключения из исследования: отказ родителей подростков 14 лет и моложе или самих подростков 15 лет и старше от участия в исследовании на любом этапе исследования; переезд семьи в другой регион России или за границу.

**Формирование выборки исследования.** Подбор участников в группы проводился случайным образом. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Он зависел от числа подростков, удовлетворяющих критериям включения в исследование. Приглашение принять участие в опросе получили не менее 30 % подростков 12–18 лет (мальчиков и девочек русской и хакасской национальности), обучающихся в каждой из выбранных нами школ, всем родителям школьников младше 15 лет и подросткам в возрасте 15 лет и старше были предварительно розданы письменные информированные согласия, отклик составил от 92 до 95 % от числа приглашений. В каждой из включённых в исследование школ обследованы выборки подростков, составившие не менее 20 % списочного состава школы, учащиеся которых (или их родители) подписали информированное согласие. Причинами невключения в исследование был отказ родителей или самих подростков участвовать в исследовании, а также соответствие другим критериям невключения. Всего дали согласие на участие в исследовании 1422 школьника. Для статистического анализа отобрано 1400 анкет подростков, корректно заполнивших опросник и давших все ответы на включённые в него вопросы. В их числе было 962 подростка русской национальности и 438 – хакасской национальности. Опрос методом анкетирования проводился на базе школ, в условиях классной комнаты, в первой половине дня (на второмтретьем уроке), в присутствии учителя и исследователя. В случае недостаточного понимания формулировок вопросов, включённых в анкету, анкетируемые подростки имели возможность задать вопросы исследователю.

Согласно терминологии, широко используемой в международных медико-социальных исследованиях особенностей онлайн-поведения у подростков и молодёжи [14, 15], нами выделялось три вида онлайн-поведения: адаптивное пользование интернетом (АПИ), неадаптивное пользование интернетом (НПИ) и патологическое пользование интернетом (ППИ) или интернет-зависимость (ИЗ). Вид онлайн-поведения подростков верифицировали по международно принятой шкале интернет-зависимости Чена (CIAS, Chen Internet Addiction Scale) [16], адаптированной В.Л. Малыгиным и К.А. Феклисовым [17]. Значения суммарного CIAS-балла ≥ 65 баллов свидетельствовали о наличии ППИ или ИЗ; если величина суммарного CIAS-балла соответствовала диапазону 27–42 балла констатировали отсутствие интернет-зависимости (или АПИ); показатель суммарного CIAS-балла, входящий в диапазон 43–64 баллов, свидетельствовал о наличии НПИ.

В структуре потребляемого контента выделяли следующие виды ИЗ: игровую зависимость, зависимость от социальных сетей, смешанную интернет-зависимость (наличие одновременно игровой зависимости и зависимости от социальных сетей) и недифференцированную интернет-зависимость (подростки с ИЗ, подтверждённой величиной суммарного CIAS-балла по шкале Чена ≥ 65, не имеющие игровой зависимости, зависимости от социальных сетей, но с преобладанием других видов онлайн-деятельности).

Наличие игровой зависимости у подростков определялось с использованием русскоязычной версии опросника для оценки игровой зависимости «Game Addiction Scale for Adolescents» [18]. Согласно протоколу оценки игровой ИЗ выделяли строгие критерии (если на любые 4 (или более) из 7 вопросов подросток ответил – «часто» или «очень часто») и нестрогие (или мягкие) критерии игровой зависимости (если на любые 4 (или более) из 7 вопросов подросток ответил – «иногда», «часто» или «очень часто»).

Оценка наличия или отсутствия зависимости от социальных сетей осуществлялась по опроснику «The Social Media Disorder Scale» [19]. Критерии наличия зависимости от социальных сетей – зависимость есть, если на любые 5 (или более) из 9 вопросов опросника подросток ответил «Да».

Анализ особенностей поведения, эмоционального состояния и межличностного взаимодействия (общение со сверстниками) проводился с применением стандартизованного скринингового опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ) Р. Гудмана [20], состоящего из 25 утверждений, касающихся проблемного и социально одобряемого поведения у подростка за последние 6 месяцев. Ответы оценивались по трёхбалльной шкале Лайкерта как «неверно», «отчасти верно» или «верно» и группировались по пяти шкалам: просоциальное поведение, эмоциональные симптомы, проблемы с поведением, гиперактивность/невнимательность и проблемы со сверстниками. Каждая шкала состоит из пяти пунктов, общая оценка определялась суммированием соответствующих значений.

Сравнительный анализ распространённости различных видов онлайн-поведения и контент-структуры проведён в группах, сформированных с учётом пола (мальчики, девочки), возраста (12–14 и 15–18 лет) и этнической принадлежности, верифицированной по национальности матери: 1-я группа – русские ($n$ = 962), 2-я группа – хакасы ($n$ = 438).

В процессе обработки полученных данных использован модуль непараметрических статистик программного пакета статистического анализа Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., США). Уровень статистической значимости различий ($p$) для бинарных признаков при попарном сравнении двух независимых групп оценивался по критерию $\chi^2$ Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$. Формой представления полученных результатов были: процентная доля, абсолютное значение критерия $\chi^2$ Пирсона и статистическая значимость различий ($p$).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении этнических особенностей онлайн-поведения и контент-структуры всего обследовано 1400 подростков 12–18 лет, из них 678 (48,4 %) мальчиков и 722 (51,6 %) девочки, средний возраст – 14,7 ± 1,3 года. Младшие подростки (12–14 лет) составили 39,8 %, старшие (15–18 лет) – 60,2 %. Численность подростков русской национальности составила 962 (68,7 %), хакасской национальности – 438 (31,3 %).

Сравнительные данные структуры онлайн-поведения у подростков Абакана, русских и хакасов иллюстрирует таблица 1.

Из представленной таблицы 1 следует, что среди хакасских подростков патологическое пользование интернетом (ППИ), свидетельствующее о наличии интернет-зависимости, встречалось статистически значимо чаще, чем среди подростков русской национальности. Частота встречаемости адаптивного и неадаптивного пользования интернетом в сравниваемых группах была сопоставимой.

Соотношение дезадаптивного (ДПИ) онлайн-поведения, представляющего сумму НПИ + ППИ, у русских и хакасских подростков было сопоставимым, и частота встречаемости ДПИ у подростков обеих сравниваемых групп составляла по 43,6 %.

Нами проведён сравнительный анализ гендерных различий онлайн-поведения среди подростков русской и хакасской национальности, результаты которого представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, девочки, как русские, так и хакасские, чаще характеризовались дезадаптивными видами онлайн-поведения (НПИ и ППИ), у них чаще, в сравнении с мальчиками, регистрировалось неадаптивное и патологическое онлайн-поведение, при этом выявленные различия были статистически значимыми. И, наоборот, адаптивным пользованием интернетом чаще характеризовались мальчики, эта особенность регистрировалась в обеих сравниваемых этнических группах подростков (табл. 2).

Мы проанализировали этнические особенности распространённости различных видов онлайн-поведения у подростков Абакана в группах мальчиков и девочек, полученные данные представлены в таблице 3.

Приведённые в таблице 3 данные демонстрируют отсутствие статистически значимых этнических различий для всех видов онлайн-поведения как в отдельно проанализированной выборке мальчиков, так и в выборке девочек.

Характеристика этнических различий у русских и хакасских подростков двух возрастных групп иллюстрирует таблица 4.

Результаты сравнительного анализа этнических различий частоты встречаемости различных видов онлайн-пове-

**ТАБЛИЦА 1**

**СТРУКТУРА ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ АБАКАНА РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП**

**TABLE 1**

**THE STRUCTURE OF ONLINE BEHAVIOR AMONG ABAKAN ADOLESCENTS OF VARIOUS ETHNIC GROUPS**

| Группы | Вид онлайн-поведения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | АПИ | | НПИ | | ППИ | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1-я группа (русские) ($n$ = 962) | 543 | 56,4 | 364 | 37,8 | 55 | 5,7 |
| 2-я группа (хакасы) ($n$ = 438) | 247 | 56,4 | 152 | 34,7 | 39 | 8,9 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p$ = 0,985; $\chi^2$ = 0,00 | | $p$ = 0,260; $\chi^2$ = 1,27 | | **$p$ = 0,027; $\chi^2$ = 4,88** | |

**ТАБЛИЦА 2**

**ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ РУССКИХ И ХАКАССКИХ ПОДРОСТКОВ**

**TABLE 2**

**GENDER DIFFERENCES IN ONLINE BEHAVIOR IN RUSSIAN AND KHAKASS TEENAGERS**

| Группы | Вид онлайн-поведения | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | АПИ | | НПИ | | ППИ | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ***Русские*** | | | | | | | | |
| 1-я группа (мальчики) *n* = 482 | 299 | 62,0 | 164 | 34,0 | 19 | 3,9 | 482 | 100,0 |
| 2-я группа (девочки) *n* = 480 | 244 | 50,8 | 200 | 41,7 | 36 | 7,5 | 480 | 100,0 |
| ***Хакасы*** | | | | | | | | |
| 3-я группа (мальчики) *n* = 196 | 131 | 66,8 | 54 | 27,5 | 11 | 5,6 | 196 | 100,0 |
| 4-я группа (девочки) *n* = 242 | 116 | 47,9 | 98 | 40,5 | 28 | 11,6 | 242 | 100,0 |
| Итого | 790 | 56,4 | 516 | 36,9 | 94 | 6,7 | 1400 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | **$p < 0,001$;** $\chi^2 = 12,27$ | | **$p = 0,014$;** $\chi^2 = 5,97$ | | **$p = 0,017$;** $\chi^2 = 5,65$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | **$p < 0,001$;** $\chi^2 = 15,74$ | | **$p = 0,005$;** $\chi^2 = 8,01$ | | **$p = 0,029$;** $\chi^2 = 4,74$ | | | |

**ТАБЛИЦА 3**

**ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК АБАКАНА**

**TABLE 3**

**GENDER DIFFERENCES IN ONLINE BEHAVIOR IN RUSSIAN AND KHAKASS TEENAGERS**

| Группы | Вид онлайн-поведения | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | АПИ | | НПИ | | ППИ | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ***Мальчики*** | | | | | | | | |
| 1-я группа (русские) *n* = 482 | 299 | 62,0 | 164 | 34,0 | 19 | 3,9 | 482 | 100,0 |
| 2-я группа (хакасы) *n* = 196 | 131 | 66,8 | 54 | 27,5 | 11 | 5,6 | 196 | 100,0 |
| ***Девочки*** | | | | | | | | |
| 3-я группа (русские) *n* = 480 | 244 | 50,8 | 200 | 41,7 | 36 | 7,5 | 480 | 100,0 |
| 4 я группа (хакасы) *n* = 242 | 116 | 47,9 | 98 | 40,5 | 28 | 11,6 | 242 | 100,0 |
| Итого | 790 | 56,4 | 516 | 36,9 | 94 | 6,7 | 1400 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0,239$; $\chi^2 = 1,39$ | | $p = 0,102$; $\chi^2 = 2,68$ | | $p = 0,338$; $\chi^2 = 0,92$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | $p = 0,462$; $\chi^2 = 0,54$ | | $p = 0,763$; $\chi^2 = 0,09$ | | $p = 0,069$; $\chi^2 = 3,30$ | | | |

дения в двух возрастных группах выявили большую встречаемость патологического пользования интернетом у хакасских подростков старшей возрастной группы в сравнении с их сверстниками русской национальности (табл. 4).

Одной из задач нашего исследования было изучение этнических различий структуры потребляемого подростками контента при посещении сети Интернет. Анализировали частоту встречаемости игровой ИЗ, зависимости от социальных сетей, смешанной и недифференцированной интернет-зависимости.

Этнические особенности игровой интернет-зависимости у подростков Абакана (русских и хакасов) представлены в таблице 5.

Как видно из представленных в таблице 5 данных, частота встречаемости игровой интернет-зависимости, как по мягким, так и по строгим критериям, не имела статистически значимых различий в группах сравнения (табл. 5).

Особенности гендерных различий игровой интернет-зависимости у подростков русской национальности иллюстрирует таблица 6.

**ТАБЛИЦА 4**

**ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ АБАКАНА РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (12–14 И 15–18 ЛЕТ)**

**TABLE 4**

**ETHNIC FEATURES OF THE STRUCTURE OF ONLINE BEHAVIOR IN ABAKAN ADOLESCENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS (12–14 AND 15–18 YEARS OLD)**

| Группы | Вид онлайн-поведения | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | АПИ | | НПИ | | ППИ | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ***12–14 лет*** | | | | | | | | |
| 1-я группа (русские) $n = 351$ | 194 | 55,3 | 134 | 38,2 | 23 | 6,5 | 351 | 100,0 |
| 2-я группа (хакасы) $n = 206$ | 123 | 59,7 | 68 | 33,0 | 15 | 7,3 | 206 | 100,0 |
| ***15–18 лет*** | | | | | | | | |
| 3-я группа (русские) $n = 611$ | 349 | 57,1 | 230 | 37,6 | 32 | 5,2 | 611 | 100,0 |
| 4-я группа (хакасы) $n = 232$ | 124 | 53,5 | 84 | 36,2 | 24 | 10,3 | 232 | 100,0 |
| Итого | 790 | 56,4 | 516 | 36,9 | 94 | 6,7 | 1400 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}307$; $\chi^2 = 1{,}04$ | | $p = 0{,}221$; $\chi^2 = 1{,}50$ | | $p = 0{,}742$; $\chi^2 = 0{,}11$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}337$; $\chi^2 = 0{,}92$ | | $p = 0{,}700$; $\chi^2 = 0{,}15$ | | **$p = 0{,}008$;** $\chi^2 = 7{,}07$ | | | |

**ТАБЛИЦА 5**

**ИГРОВАЯ ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТЬ У ПОДРОСТКОВ АБАКАНА: РУССКИХ И ХАКАСОВ**

**TABLE 5**

**INTERNET GAMING ADDICTION IN ADOLESCENTS FROM ABAKAN, RUSSIANS AND KHAKASS**

| Группы | Игровая интернет-зависимость | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нет игровой зависимости | | Есть по мягким критериям | | Есть по строгим критериям | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1-я группа (русские) $n = 962$ | 868 | 90,2 | 70 | 7,3 | 24 | 2,5 |
| 2-я группа (хакасы) $n = 438$ | 407 | 92,9 | 23 | 5,2 | 8 | 1,8 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}101$; $\chi^2 = 195{,}33$ | | $p = 0{,}158$; $\chi^2 = 1{,}99$ | | $p = 0{,}438$; $\chi^2 = 0{,}60$ | |

Установлено, что игровая интернет-зависимость среди русских подростков Абакана значительно чаще выявлялась у мальчиков, чем девочек, это касалось игровой зависимости, верифицированной как по мягким, так и по строгим критериям (табл. 6).

Результаты сравнительного анализа контент-структуры интернет-зависимого поведения у русских подростков различного пола представлены на рисунке 1.

Среди русских подростков Абакана наличием игровой зависимости чаще отличались мальчики (7,5 % – 72/962), чем девочки (2,3 % – 22/962; $p_{1-2} < 0{,}001$; $\chi^2 = 27{,}96$). В то же время такой вид аддикции, как зависимость от социальных сетей, статистически значимо чаще выявлялся у девочек. Данный вид зависимости регистрировался у 5,2 % (50/962) девочек против 1,1 % (11/962; $p_{1-2} < 0{,}001$; $\chi^2 = 25{,}75$) в группе мальчиков.

Смешанный вариант интернет-зависимости встречался с одинаковой частотой у подростков обоего пола – по 0,6 % (6/962). Недифференцированная интернет-зависимость отмечалась несколько чаще среди девочек в сравнении с мальчиками: у 1,5 % (14/962) девочек и у 0,6 % (6/962, $p_{1-2} = 0{,}072$, $\chi^2 = 3{,}23$) мальчиков.

Гендерные особенности различных видов интернет-зависимости проанализированы нами также у 438 подростков-хакасов. Результаты анализа игровой зависимости представлены в таблице 7.

Среди подростков-хакасов игровая интернет-зависимость также в большем проценте случаев выявлялась у мальчиков, чем девочек (табл. 7).

Результаты сравнительного анализа контент-структуры интернет-зависимости у подростков-хакасов Абакана различного пола представлены на рисунке 2.

Игровая интернет-зависимость среди подростков-хакасов встречалась значительно чаще у мальчиков (5,2 % – 23/438), чем у девочек (1,8 % – 8/438; $p_{1-2} = 0{,}006$; $\chi^2 = 7{,}52$). Зависимость от социальных сетей преобладала среди девочек (5,2 % – 23/438) в сравнении с мальчиками (2,0 % – 9/438; $p_{1-2} = 0{,}012$; $\chi^2 = 6{,}36$). Смешанная интернет-зависимость несколько преобладала у мальчиков (1,4 % – 6/438) в сравнении с девочками (0,7 % – 3/438; $p_{1-2} = 0{,}315$; $\chi^2 = 1{,}01$). Наличием недифференцированной интернет-зависимости чаще характеризовались девочки (3,9 % – 17/438), чем мальчики (0,2 % – 1/438; $p_{1-2} = 0{,}001$; $\chi^2 = 14{,}52$) (рис. 2).

**ТАБЛИЦА 6**

**ИГРОВАЯ ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТЬ У РУССКИХ ПОДРОСТКОВ АБАКАНА, МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК**

**TABLE 6**

**INTERNET GAMING ADDICTION IN RUSSIAN ADOLESCENTS OF ABAKAN, BOYS AND GIRLS**

| Группы | Игровая интернет-зависимость | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нет игровой зависимости | | Есть по мягким критериям | | Есть по строгим критериям | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1-я группа (мальчики) $n = 482$ | 410 | 85,1 | 53 | 11,0 | 19 | 3,9 |
| 2-я группа (девочки) $n = 480$ | 458 | 95,4 | 17 | 3,5 | 5 | 1,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $\boldsymbol{p < 0{,}001}$; $\chi^2 = 29{,}25$ | | $\boldsymbol{p < 0{,}001}$; $\chi^2 = 19{,}81$ | | $\boldsymbol{p = 0{,}004}$; $\chi^2 = 8{,}32$ | |

**ТАБЛИЦА 7**

**ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ИГРОВОЙ ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ-ХАКАСОВ АБАКАНА**

**TABLE 7**

**GENDER DIFFERENCES IN INTERNET GAMING ADDICTION AMONG KHAKAS ADOLESCENTS OF ABAKAN**

| Группы | Игровая интернет-зависимость | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нет игровой зависимости | | Есть по мягким критериям | | Есть по строгим критериям | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1-я группа (мальчики) $n = 196$ | 173 | 88,3 | 16 | 8,2 | 7 | 3,6 |
| 2-я группа (девочки) $n = 242$ | 234 | 96,7 | 7 | 2,9 | 1 | 0,4 |
| $p_{1-2}$, $\chi^2$ | $\boldsymbol{p = 0{,}001}$, $\chi^2 = 11{,}70$ | | $\boldsymbol{p = 0{,}014}$, $\chi^2 = 6{,}05$ | | $\boldsymbol{p = 0{,}014}$, $\chi^2 = 6{,}02$ | |

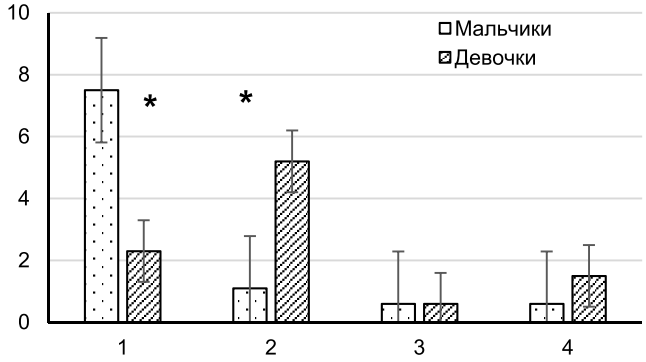



***РИС. 1.***

*Контент-структура интернет-зависимого поведения у русских подростков, мальчиков и девочек (%): * – статистически значимые различия между группами; 1 – игровая зависимость; 2 – зависимость от социальных сетей; 3 – смешанная интернет-зависимость; 4 – недифференцированная интернет-зависимость*

***FIG. 1.***

*Content structure of Internet addictive behavior in Russian teenagers, boys and girls (%): * – statistically significant differences between groups; 1 – gaming addiction; 2 – social media addiction; 3 – mixed Internet addiction; 4 – undifferentiated Internet addiction*

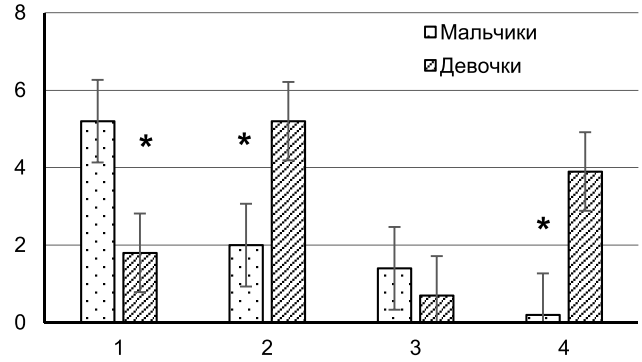



***РИС. 2.***

*Контент-структура интернет-зависимого поведения у подростков-хакасов, мальчиков и девочек (%): * – статистически значимые различия между группами; 1 – игровая зависимость; 2 – зависимость от социальных сетей; 3 – смешанная интернет-зависимость; 4 – недифференцированная интернет-зависимость*

***FIG. 2.***

*Content structure of Internet addictive behavior among Khakas teenagers, boys and girls (%): * – statistically significant differences between groups; 1 – gaming addiction; 2 – social media addiction; 3 – mixed Internet addiction; 4 – undifferentiated Internet addiction*

Учитывая общеизвестный факт, что интернет-зависимость является одним из видов большого числа зависимостей и часто ассоциирована с поведенческими нарушениями и расстройствами эмоционального спектра, нами была предпринята попытка найти объяснение выявленных нами этнических различий, как в целом частоты встречаемости различных видов онлайн-поведения, так и отдельных компонентов структуры потребляемого интернет-зависимыми подростками контента. Для решения этой задачи у подростков различной этнической принадлежности мы проанализировали частоту встречаемости и выраженность нарушений эмоционального состояния, проблем с поведением, проявлений гиперактивности, особенностей просоциального поведения, внутриличностных взаимоотношений и общего числа проблем.

С целью получения указанных выше показателей нами проведено тестирование подростков сравниваемых групп по опроснику ССТ Р. Гудмана «Сильные стороны и трудности» (SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire). Результаты сравнения одной из характеристик опросника – просоциального поведения – в группах подростков различной этнической принадлежности и различным онлайн-поведением, отражены в таблице 8.

В целом можно констатировать отсутствие значимых этнических различий для всех градаций просоциального поведения в группах с различными видами сетевого поведения. Исключением была большая встречаемость пограничного просоциального поведения у подростков-хакасов с НПИ ($p = 0{,}038$; $\chi^2 = 4{,}28$) в сравнении с аналогичным показателем сверстников русской национальности (табл. 8).

Кроме того, мы проанализировали ассоциации проблем с поведением у подростков с различным онлайн-поведением в зависимости от этнической принадлежности; полученные результаты иллюстрирует таблица 9.

Нарушения поведения пограничного уровня в большей степени были характерны для хакасов с НПИ ($p = 0{,}022$; $\chi^2 = 5{,}21$), чем для русских с НПИ.

Учитывая, что не только поведенческие, но и эмоциональные проблемы встречаются чаще у лиц с интернет-зависимым поведением, мы проанализировали особенности эмоционального состояния подростков с различными видами онлайн-поведения и различной этнической принадлежностью. Представление о полученных результатах даёт таблица 10.

Установлена тенденция к большей выраженности эмоциональных расстройств у подростков-хакасов в сравнении с обследованными русской национальности, а для группы с неадаптивным онлайн-поведением данные различия (пограничные нарушения) достигали уровня статистической значимости (табл. 10).

Частыми сопутствующими нарушениями интернет-зависимого поведения является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), одним из значимых проявлений которого является гиперактивность (ГА). Результаты сравнительного анализа данной характеристики у подростков Абакана в зависимости от вида онлайн-поведения и этнической принадлежности включены в таблицу 11.

Из представленной выше таблицы следует, что группа подростков русской национальности с патологическим пользованием интернетом имела большую численность лиц с выраженными проявлениями гиперактивности, чем группа подростков-хакасов ($p = 0{,}043$; $\chi^2 = 4{,}10$).

Кроме того, проведённый нами анализ такого интегрального показателя, как «общее число проблем»,

**ТАБЛИЦА 8**

**ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОСОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ АБАКАНА С РАЗЛИЧНЫМ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЕМ**

**TABLE 8**

**ETHNIC FEATURES OF PROSOCIAL BEHAVIOR IN ABAKAN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT ONLINE BEHAVIOR**

| Группы | Просоциальное поведение | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нормальное | | Пограничное | | Отклоняющееся | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| | | | | ***АПИ*** | | | | |
| 1-я группа (русские) $n = 510$ | 417 | 81,8 | 43 | 8,4 | 50 | 9,8 | 510 | 100,0 |
| 2-я группа (хакасы) $n = 228$ | 175 | 76,7 | 29 | 12,7 | 24 | 10,5 | 228 | 100,0 |
| | | | | ***НПИ*** | | | | |
| 3-я группа (русские) $n = 351$ | 261 | 74,4 | 41 | 11,7 | 49 | 14,0 | 351 | 100,0 |
| 4-я группа (хакасы) $n = 132$ | 89 | 67,4 | 25 | 18,9 | 18 | 13,4 | 132 | 100,0 |
| | | | | ***ППИ*** | | | | |
| 5-я группа (русские) $n = 53$ | 22 | 73,6 | 5 | 9,4 | 9 | 17,0 | 53 | 100,0 |
| 6-я группа (хакасы) $n = 33$ | 39 | 66,7 | 6 | 18,2 | 5 | 15,1 | 33 | 100,0 |
| Итого | 1003 | 76,7 | 149 | 11,4 | 155 | 11,9 | 1307 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}114$; $\chi^2 = 2{,}49$ | | $p = 0{,}070$; $\chi^2 = 3{,}29$ | | $p = 0{,}763$; $\chi^2 = 0{,}09$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}128$; $\chi^2 = 2{,}31$ | | $\mathbf{p = 0{,}038}$; $\chi^2 = 4{,}28$ | | $p = 0{,}927$; $\chi^2 = 0{,}01$ | | | |
| $p_{5-6}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}492$; $\chi^2 = 0{,}47$ | | $p = 0{,}237$; $\chi^2 = 1{,}40$ | | $p = 0{,}823$; $\chi^2 = 0{,}05$ | | | |

оцениваемое величиной суммарного балла опросника Р. Гудмана, позволил установить большую долю лиц со значительной степенью выраженности данной характеристики у подростков-хакасов с НПИ в сравнении с русскими (соответственно 12,1 и 6,3 %; $p = 0{,}033$; $\chi^2 = 4{,}53$). В группе хакасов с ППИ также было больше подростков с более высокими значениями суммарного балла опросника – 33,3 % против 24,5 %, однако имеющиеся различия не были статистически значимыми ($p = 0{,}376$; $\chi^2 = 0{,}78$).

Сопоставление числа подростков с проблемами межличностного взаимодействия (общение со сверстниками), по одной из шкал опросника Р. Гудмана, статистически значимых этнических различий не выявило, отмечена лишь тенденция к большей численности лиц с проблемами общения со сверстниками среди обследованных хакасской национальности в группах с неадаптивным и патологическим пользованием интернетом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей пребывания подростков в сети Интернет, безусловно, является важным аспектом в решении проблемы предупреждения дезадаптивного пользования интернетом, в том числе – в различных этнических группах юных интернет-пользователей. Большинство исследователей считают, что данное расстройство относится к сфере поведенческих нарушений с характерными для него проявлениями «чрезмерной озабоченности» и плохо контролируемым поведением, направленным на максимально скорую возможность использования интернетом. А.Ю. Егоров и В.А. Солдаткин (2020) на основании проведённого ими исследования и анализа зарубежных и отечественных публикаций предложили разделить существующие концепции формирования компьютерной зависимости на несколько групп: социокультурные, психологические, медико-биологические, физиологические и комплексные

**ТАБЛИЦА 9**

**ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОБЛЕМ С ПОВЕДЕНИЕМ У ПОДРОСТКОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП**

**TABLE 9**

**ETHNIC FEATURES OF BEHAVIORAL PROBLEMS IN ADOLESCENTS OF COMPARED GROUPS**

| Группы | Поведение | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нормальное | | Пограничное | | Отклоняющееся | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| | | | | ***АПИ*** | | | | |
| 1-я группа (русские) *n* = 510 | 448 | 87,8 | 35 | 6,9 | 27 | 5,3 | 510 | 100,0 |
| 2-я группа (хакасы) *n* = 228 | 203 | 89,0 | 17 | 7,5 | 8 | 3,5 | 228 | 100,0 |
| | | | | ***НПИ*** | | | | |
| 3-я группа (русские) *n* = 351 | 273 | 77,8 | 43 | 12,2 | 35 | 10,0 | 351 | 100,0 |
| 4-я группа (хакасы) *n* = 132 | 98 | 74,2 | 27 | 20,5 | 7 | 5,3 | 132 | 100,0 |
| | | | | ***ППИ*** | | | | |
| 5-я группа (русские) *n* = 53 | 35 | 66,0 | 12 | 22,6 | 6 | 11,3 | 53 | 100,0 |
| 6-я группа (хакасы) *n* = 33 | 24 | 72,7 | 5 | 15,1 | 4 | 12,1 | 33 | 100,0 |
| Итого | 1081 | 82,7 | 139 | 10,6 | 87 | 6,7 | 1307 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}643$; $\chi^2 = 0{,}22$ | | $p = 0{,}771$; $\chi^2 = 0{,}08$ | | $p = 0{,}292$; $\chi^2 = 1{,}11$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}412$; $\chi^2 = 0{,}67$ | | $\mathbf{p = 0{,}022}$; $\chi^2 = 5{,}21$ | | $p = 0{,}105$; $\chi^2 = 2{,}63$ | | | |
| $p_{5-6}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}516$; $\chi^2 = 0{,}42$ | | $p = 0{,}396$; $\chi^2 = 0{,}72$ | | $p = 0{,}910$; $\chi^2 = 0{,}01$ | | | |

[21]. В частности, в рамки социокультурной концепции укладывается высказанное C.G. Surratt мнение о ключевой роли нарушений поведения в формировании ИЗ [22]. Widyanto A.S. и McMurran M. также предположили, что интернет-аддикция (ИА) является временным расстройством поведения, связанным с «новизной» интернета, которое естественным образом «изнашивается» с течением времени [23].

В соответствии с медико-биологической концепцией, при рассмотрении медицинских аспектов ИЗ сторонники присвоения данному расстройству статуса официального диагноза обычно относят её к нарушениям контроля над импульсивностью (DSM-IV) или расстройствам привычек и влечений (МКБ-10). Такая точка зрения подтверждается многочисленными данными о связи ИЗ с нарушениями контроля над импульсивностью [24, 25]. Полученные результаты позволили авторам утверждать, что нарушение контроля над импульсивностью является маркерным признаком интернет-аддикции. R.C. Ho et al. (2016) в своём метаанализе доказали наличие статистически значимой связи между ИЗ и СДВГ, основными проявлениями которого является импульсивность, гиперактивность, дефицит внимания и их сочетание [26].

Следуя логике положений, изложенных выше концепций, мы предприняли попытку изучить и проанализировать возможные ассоциации частоты встречаемости и контент-структуры интернет-зависимого поведения подростков с наличием у них проблем с поведением, проявлениями гиперактивности/невнимательности (СДВГ), нарушениями эмоционального состояния и межличностного взаимодействия (общение со сверстниками) для объяснения этнических различий онлайн-поведения. С этой целью нами было проведено тестирование подростков, включённых в обследование, по стандартизированному, международно принятому опроснику (SDQ) Р. Гудмана.

Выявленная нами большая частота ППИ среди хакасских подростков, вероятно, обусловлена большей

**ТАБЛИЦА 10**

**ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ (ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ) ПОДРОСТКОВ АБАКАНА С РАЗЛИЧНЫМ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЕМ**

**TABLE 10**

**ETHNIC CHARACTERISTICS OF THE EMOTIONAL STATE (EMOTIONAL SYMPTOMS) IN ABAKAN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT ONLINE BEHAVIOR**

| Группы | Эмоциональное состояние | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нормальное | | Пограничное | | Отклоняющееся | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| | | | | ***АПИ*** | | | | |
| 1-я группа (русские) $n = 510$ | 458 | 89,8 | 20 | 3,9 | 32 | 6,3 | 510 | 100,0 |
| 2-я группа (хакасы) $n = 228$ | 206 | 90,4 | 9 | 3,9 | 13 | 5,7 | 228 | 100,0 |
| | | | | ***НПИ*** | | | | |
| 3-я группа (русские) $n = 351$ | 282 | 80,3 | 14 | 4,0 | 55 | 15,7 | 351 | 100,0 |
| 4-я группа (хакасы) $n = 132$ | 94 | 71,2 | 12 | 9,1 | 26 | 19,7 | 132 | 100,0 |
| | | | | ***ППИ*** | | | | |
| 5-я группа (русские) $n = 53$ | 31 | 58,5 | 7 | 13,2 | 15 | 28,3 | 53 | 100,0 |
| 6-я группа (хакасы) $n = 33$ | 15 | 45,4 | 6 | 18,2 | 12 | 36,4 | 33 | 100,0 |
| Итого | 1086 | 83,1 | 68 | 5,2 | 153 | 11,7 | 1307 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}819$; $\chi^2 = 0{,}05$ | | $p = 0{,}987$; $\chi^2 = 0{,}00$ | | $p = 0{,}764$; $\chi^2 = 0{,}09$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | $\mathbf{p = 0{,}031}$; $\chi^2 = 4{,}64$ | | $\mathbf{p = 0{,}027}$; $\chi^2 = 4{,}90$ | | $p = 0{,}291$; $\chi^2 = 1{,}11$ | | | |
| $p_{5-6}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}239$; $\chi^2 = 1{,}39$ | | $p = 0{,}531$; $\chi^2 = 0{,}39$ | | $p = 0{,}433$; $\chi^2 = 0{,}61$ | | | |

встречаемостью среди данного контингента проблем пограничного уровня с поведением, в том числе, просоциального, наличием пограничных эмоциональных расстройств и большей выраженностью общего числа проблем. Как показали результаты проведённого нами сравнительного анализа, пограничный уровень нарушений данной направленности значимо чаще регистрируется у подростков-хакасов с неадаптивным пользованием интернетом.

Результаты популяционных исследований распространённости различных видов сетевого поведения, проведённых в последние годы во многих странах мира, значительно варьируют [27–30]. Разные исследователи используют различные диагностические опросники, что не позволяет провести сравнительный анализ полученных ими данных. Тем не менее, мы попытались провести сопоставления полученных нами данных с результатами некоторых исследователей. Так, Veisani Y. et al. (2020) обнаружили, что 5,5 % иранских подростков имели тяжёлый уровень интернет-зависимости [31], что сопоставимо с полученными нами данными для подростков русской национальности – 5,7 % ППИ, но ниже частоты встречаемости ППИ у подростков-хакасов – 8,9 %.

Обследование 1552 китайских подростков провинции Цзилинь с использованием опросника Юнга для интернет-зависимости (YDQ) показало в 77,8 % ($n = 1207$), 16,8 % ($n = 260$) и 5,5 % ($n = 85$) соответственно адаптивное, неадаптивное и проблемное использование Интернета [32]. По нашим данным, ППИ у подростков-хакасов было выше (8,9 %) в сравнении с результатами китайских исследователей (5,5 %). В то же время процент встречаемости ППИ у китайских подростков был одинаков с аналогичным показателем подростков русской национальности в нашем исследовании (5,7 %).

Проведённое исследование 253 подростков (2019), проживающих в городе Сфакс на юге Туниса, показало,

**ТАБЛИЦА 11**

**ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ/НЕВНИМАТЕЛЬНОСТИ У ПОДРОСТКОВ АБАКАНА С РАЗЛИЧНЫМ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЕМ**

**TABLE 11**

**ETHNIC CHARACTERISTICS OF THE EMOTIONAL STATE (EMOTIONAL SYMPTOMS) IN ABAKAN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT ONLINE BEHAVIOR**

| Группы | Проявление гиперактивности/невнимательности | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | нет ГА | | Пограничное | | Отклоняющееся | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| | | | | ***АПИ*** | | | | |
| 1-я группа (русские) $n = 510$ | 476 | 93,3 | 19 | 3,7 | 15 | 2,9 | 510 | 100,0 |
| 2-я группа (хакасы) $n = 228$ | 215 | 94,3 | 8 | 3,5 | 5 | 2,2 | 228 | 100,0 |
| | | | | ***НПИ*** | | | | |
| 3-я группа (русские) $n = 351$ | 277 | 78,9 | 42 | 12,0 | 32 | 9,1 | 351 | 100,0 |
| 4-я группа (хакасы) $n = 132$ | 107 | 81,1 | 11 | 8,3 | 14 | 10,6 | 132 | 100,0 |
| | | | | ***ППИ*** | | | | |
| 5-я группа (русские) $n = 53$ | 34 | 64,1 | 7 | 13,2 | 12 | 22,6 | 53 | 100,0 |
| 6-я группа (хакасы) $n = 33$ | 24 | 72,7 | 7 | 21,2 | 2 | 6,1 | 33 | 100,0 |
| Итого | 1133 | 86,7 | 94 | 7,2 | 80 | 6,1 | 1307 | 100,0 |
| $p_{1-2}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}620$; $\chi^2 = 0{,}25$ | | $p = 0{,}885$; $\chi^2 = 0{,}02$ | | $p = 0{,}563$; $\chi^2 = 0{,}33$ | | | |
| $p_{3-4}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}603$; $\chi^2 = 0{,}27$ | | $p = 0{,}255$; $\chi^2 = 1{,}30$ | | $p = 0{,}619$; $\chi^2 = 0{,}25$ | | | |
| $p_{5-6}$; $\chi^2$ | $p = 0{,}409$; $\chi^2 = 0{,}68$ | | $p = 0{,}328$; $\chi^2 = 0{,}96$ | | $\mathbf{p = 0{,}043}$; $\chi^2 = 4{,}10$ | | | |

что интернет-зависимость среди них составляет 43,9 % [33]. Приводимые исследователями данные сопоставимы с распространённостью дезадаптивного пользования интернетом (НПИ + ППИ) у обследованных нами подростков, как русских, так и хакасов, показатели которых были сопоставимы и составляли по 43,6 % в каждой указанной выборке. По результатам скринингового опроса населения, проведённого Варламовой С. и соавт. (2015), показано, что 21,3 % респондентов считают Японию страной с наибольшим количеством интернет-зависимых пользователей, второе ранговое место (по 14,2 %) занимают соответственно Китай и Южная Корея [8]. Распространённость проблемного использования Интернета (ППИ) у 2298 подростков Арабского залива составила 17,6 % [34], что значительно превышало полученные нами данные о распространённости ППИ как у подростков-хакасов (8,9 %), так и обследованных русской национальности (5,7 %).

Анализ сетевого поведения с позиции этнических особенностей продемонстрировал наличие различий патологического пользования интернетом (интернет-зависимости) у обследованных нами подростков, выше была частота ППИ среди подростков хакасской национальности (8,9 и 5,7 %; $p = 0{,}027$; $\chi^2 = 4{,}88$). Частота встречаемости АПИ и НПИ в общих выборках хакасских и русских подростков была сопоставимой. Независимо от этнической принадлежности большей частотой дезадаптивных видов онлайн-поведения (НПИ и ППИ) отличались девочки, при этом различия их показателей с мальчиками были статистически значимыми. Подростки-хакасы 15–18 лет отличались большей численностью лиц с ППИ в сравнении с русскими сверстниками аналогичного возраста (10,3 и 5,2 %; $p = 0{,}008$; $\chi^2 = 7{,}07$).

Ранее нами были выявлены ассоциации дезадаптивного пользования интернетом с психологическими проблемами подростков: с эмоциональными расстройства-

ми, гиперактивностью и проблемами с поведением [35]. Результаты настоящего исследования также продемонстрировали взаимосвязь дезадаптивного сетевого поведения с наличием эмоциональных расстройств, проблем с поведением и проявлениями СДВГ. Так, у хакасских подростков неадаптивное онлайн-поведение (НПИ) ассоциировано с расстройствами пограничного уровня таких показателей, как просоциальное поведение ($p = 0{,}038$), эмоциональное состояние ($p = 0{,}027$) и проблемы с поведением ($p = 0{,}022$), у них значительнее выраженность общего числа проблем ($p = 0{,}033$). В то же время, среди русских подростков с интернет-зависимым поведением было больше лиц с проявлениями гиперактивности/невнимательности, входящими в структуру СДВГ ($p = 0{,}043$). Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследований, которые подтверждают связь интернет-зависимого поведения с эмоциональными нарушениями и гиперактивностью [14, 15, 24].

По нашему мнению, найти однозначное объяснение имеющим место этническим различиям интернет-зависимого поведения (в т. ч. между подростками русской и хакасской национальности в нашем исследовании) достаточно сложно. Существует большое число факторов риска формирования интернет-зависимого поведения: социально-психологических (особенности личности) [6]; высокий уровень нервно-психического напряжения, расстройства психоэмоционального спектра, особенности поведения, нарушение межличностных взаимоотношений в семье и школе; нейробиологических [36], генетических и нейрофизиологических факторов. Целый ряд нейромедиаторов может быть вовлечён в нейробиологические механизмы формирования ИЗ у подростков, среди них: окситоцин («гормон доверия», играющий важную роль в установлении непосредственных социо-эмоциональных контактов в подростковой среде), меланокортин (α-MSH), эндорфин (β-endorphin), нейротензин (neurotensin), орексин (orexin), субстанция Р (substance P).

Наличие генетического компонента формирования интернет-зависимости было убедительно показано близнецовыми исследованиями на примере различных популяций, однако к настоящему времени конкретные гены, вовлечённые в механизмы такой наследуемости, точно не идентифицированы, в том числе, у представителей различных этносов. Одно из первых близнецовых исследований проведено в 2014 г.: авторам на основании обследования 825 подростков китайской популяции удалось доказать наличие врождённого компонента, оценённого ими в 58–66 % [37]. Аналогичные результаты позднее были получены при исследовании нидерландской – 48 % [38], австралийской – 41 % [39] и немецкой – 21–44 % [40] близнецовых когорт.

Частота встречаемости отдельных полиморфных участков генов, предположительно ассоциированных с формированием интернет-зависимости, может значительно отличаться в различных этнических группах. Анализ доступной литературы показывает, что этническому фактору в поиске таких генетических ассоциаций уделяется недостаточное внимание. В одном из таких исследований, учитывающих этнический фактор ИЗ, при обследовании 1470 студентов колледжа с близкими социально-культурными условиями жизни и по единому протоколу, показана большая частота интернет-зависимости у представителей азиатской национальности (8,6 %) в сравнении с не-азиатами (3,8 %) [41]. Аналогичная тенденция к большей распространённости интернет-зависимого поведения у подростков хакасской национальности в сравнении с их русскими сверстниками выявлена и нами. Не вызывает сомнений, что анализ этногеографических различий интернет-зависимости с одновременным учётом этнических различий в распространённости генотипических особенностей популяций представляется очень перспективным направлением современной нейрогенетики аддикций у подростков, особенно в такой многонациональной стране, как Россия.

К настоящему времени проведено большое количество исследований для изучения патогенеза интернет-зависимости с использованием различных нейровизуализирующих техник, включая различные варианты структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга, ЯМР-томографии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Указанными методиками был выявлен ряд структурных изменений головного мозга, ассоциированных с ИЗ [42]: снижение плотности серого вещества в различных участках [43], аномальную функциональную активность отделов головного мозга [44], активизацию сенсорно-моторной синхронизации с одновременным снижением аудиовизуальной синхронизации [45], активацию отделов головного мозга, связанных с формированием непреодолимых желаний и импульсивностью [42], увеличение метаболизма глюкозы в отделах головного мозга, ассоциированных с импульсивностью, зависимостью от вознаграждений и стремлением к повторению пережитых соматических ощущений [46], увеличение секреции допамина с последующим снижением доступности допаминовых рецепторов в стриарной области [42]. Кроме того, анализ потенциалов электроэнцефалограммы, ассоциированных с событием (event-related potentials), показал снижение времени реакции, что может быть ассоциировано с нарушением произвольного самоконтроля [47]. Всё вышесказанное доказывает необходимость проведения дальнейших исследований для определения характерных изменений в мозге, зависимом от Интернета, а также их последствий [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты скринингового обследования учащихся школ Абакана могут быть экстраполированы на всю подростковую популяцию школьников Абакана и дать представление о частоте встречаемости различных видов онлайн-поведения среди данного контингента, в том числе – в этническом аспекте. По нашему мнению, теоретическое значение проведённого нами исследования состоит в том, что его результаты вносят свой вклад в полученные отечественными и зарубежными исследователями сведения о распространённости различных видов пользования интернетом у подрост-

ков разных стран, регионов и различной этнической принадлежности. А с учётом имеющихся многочисленных сведений о наличии негативного влияния дезадаптивного пользования интернетом на состояние соматического здоровья подростков, их психоэмоциональный статус и социально-психологическую адаптацию, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости выявления групп риска и своевременного оказания медико-психологической помощи подросткам с неадаптивным онлайн-поведением, что позволит значительно улучшить прогноз и предупредить развитие нарушений психического и соматического здоровья подростков.

Результаты проведённого исследования позволили нам сделать следующие выводы. Распространённость и структура онлайн-поведения у подростков Абакана зависит от пола, возраста и этнической принадлежности. Выше частота патологического пользования интернетом у подростков хакасской национальности с преобладанием таких лиц в старшей возрастной группе. Независимо от этнической принадлежности большей частотой дезадаптивных видов онлайн-поведения (ППИ и НПИ) отличаются девочки. В структуре потребляемого контента превалирует игровая зависимость, второе ранговое место принадлежит зависимости от социальных сетей, меньшую долю занимает смешанная и недифференцированная интернет-зависимость. Контент-структура сетевого поведения у русских и хакасских подростков включает большую зависимость от онлайн-игр у мальчиков, более выраженное стремление к общению в социальных сетях и наличие недифференцированной ИЗ – у девочек. У хакасских подростков неадаптивное онлайн-поведение ассоциировано с расстройствами пограничного уровня таких показателей, как просоциальное поведение ($p = 0{,}038$), эмоциональное состояние ($p = 0{,}027$) и проблемы с поведением ($p = 0{,}022$), у них значительно больше выраженность общего числа проблем ($p = 0{,}033$). Напротив, среди русских подростков с неадаптивным интернет-пользованием больше лиц с проявлениями СДВГ в виде гиперактивности ($p = 0{,}043$).

Изложенные выше факты свидетельствуют, что подростки с неадаптивным онлайн-поведением, ещё не достигшие уровня сформированного и устойчивого паттерна интернет-зависимости, являются целевой группой, которой необходимо оказание медико-психологической помощи, что позволит улучшить прогноз и предупредить развитие интернет-зависимости и ассоциированных с ней патологических синдромов и состояний.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. UKEssays. *Internet addiction among adolescents* (November 2018). URL: https://www.ukessays.com/essays/technology/internet-addiction-among-adolescents.php?vref=1 [date of access: 15.03.2021].

2. Neuenschwander M. Online addictive disease. *Ther Umsch.* 2014; 71(10): 599-607. [In German]. doi: 10.1024/0040-5930/a000559

3. Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Зайцева О.И., Семенова Н.Б., Шубина М.В. Психосоматическая коморбидность у подростков Красноярска с различными видами онлайн-поведения. *Профилактическая медицина***.** 2020; 23(2): 78-84. doi: 10.17116/profmed20202302178

4. Effat S, Azab H, Aly H, Mahmoud O. The relationship between anxiety, depression, and problematic internet use among a sample of university students in Egypt. *Sohag Med J.* 2019; 23(1): 169-180. doi: 10.21608/smj.2019.41384

5. Reiner IA, Tibubos N, Hardt J, Müller K, Wölfling K, Beutel ME. Peer attachment, specific patterns of internet use and problematic internet use in male and female adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 26(10): 1257-1268. doi: 10.1007/s00787-017-0984-0

6. Малыгин В.Л., Хомерики Н.С., Антоненко А.А. Индивидуально-психологические свойства подростков как факторы риска формирования интернет-зависимого поведения. *Медицинская психология в России.* 2015; 1(30): 1-12.

7. Рагулина М.В. Эмоциональное неблагополучие интернет-зависимых подростков. *Научные тенденции: Педагогика и психология: Сборник научных трудов по материалам XII международной научной конференции.* 2017: 38-42. doi: 10.18411/spc-04-12-2017-24

8. Варламова С.Н., Гончарова Е.Р., Соколова И.В. Интернет-зависимость молодёжи мегаполисов: критерии и типология. Мониторинг общественного мнения*: Экономические и социальные перемены.* 2015; 2(125): 165-182. doi: 10.14515/monitoring.2015.2.11

9. Pontes HM, Kuss D, Griffiths M. Clinical psychology of Internet addiction: A review of its conceptualization, prevalence, neuronal processes, and implications for treatment. *Neurosci Neuroeconomics*. 2015; 4: 11-23. doi: 10.2147/NAN.S60982

10. Безрукова О.Н., Самойлова В.А. Этническая идентичность детей в межэтнических семьях в контексте культуры родительства. *Журнал социологии и социальной антропологии.* 2019; 22(3): 113-140. doi: 10.31119/jssa.2019.22.3.5

11. Сикевич З.В., Поссель Ю.А. Структура и типология этнической идентичности членов межэтнических и моноэтнических семей (сравнительный анализ). *Социологический журнал.* 2019; 25(1): 121-136. doi: 10.19181/socjour.2018.25.1.6282

12. Акоста А., Казакова Т.В. Влияние межэтнического брака на этнокультурную идентичность подростка. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки.* 2012; 3(107): 166-170.

13. Семёнова Н.Б., Терещенко С.Ю., Эверт Л.С., Зайцева О.И., Шубина М.В. Распространённость интернет-зависимости у подростков Центральной Сибири. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2020; 64(1): 36-44. doi: 10.18821/0044-197X-2020-64-1-36-44

14. Durkee T, Kaess M, Carli V, Parzer P, Wasserman C, Floderus B, et al. Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: Demographic and social factors. *Addiction.* 2012; 107(12): 2210-2222. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03946.x

15. Durkee T, Carli V, Floderus B, Wasserman C, Sarchiapone M, Apter A, et al. Pathological Internet use and risk-behaviours among European adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(3): 294. doi: 10.3390/ijerph13030294

16. Chen S-H, Weng L-J, Su Y-J, Wu H-M., Yang PF. Development of a Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study. *Chin J Physiol.* 2003; 45(3): 279-294.

17. Малыгин В.Л., Феклисов К.А. *Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики: учебное пособие.* М.: МГМСУ; 2011.

18. Lemmens JS, Valkenburg PM, Peter J. Development and validation of a Game Addiction Scale for Adolescents. *Media Psychol*. 2009; 12(1): 77-95. doi: 10.1080/15213260802669458

19. van den Eijnden RJJM, Lemmens JS, Valkenburg PM. The Social Media Disorder Scale. *Comput Hum Behav.* 2016; 61: 478-487. doi: 10.1016/j.chb.2016.03.038

20. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H. Using the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 534-539. doi: 10.1080/0954026021000046128

21. Егоров А.Ю., Солдаткин В.А. *Интернет-зависимость: клинико-диагностические маркеры и подходы к терапии: учебное пособие.* М.: РУСАЙНС; 2020.

22. Войскунский А.Е. Актуальные проблемы зависимости от интернета. *Психологический журнал.* 2004; 25(1): 90-100.

23. Shek DTL, Yu L. Internet addiction phenomenon in early adolescents in Hong Kong. *Sci World J*. 2012; 2012: 104304. doi: 10.1100/2012/104304

24. Lee HW, Choi JS, Shin YC, Lee JY, Jung HY, Kwon JS. Impulsivity in internet addiction: A comparison with pathological gambling. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2012; 15(7): 373-377. doi: 10.1089/cyber.2012.0063

25. Mazhari S. Association between problematic Internet use and impulse control disorders among Iranian university students. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2012; 15(5): 270-273. doi: 10.1089/cyber.2011.0548

26. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(2): 124-138. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003

27. Asrese K, Muche H. Online activities as risk factors for Problematic internet use among students in Bahir Dar University, North West Ethiopia: A hierarchical regression model. *PLoS One.* 2020; 15(9): e0238804. doi: 10.1371/journal.pone.0238804

28. Kojima R, Sato M, Akiyama Y, Shinohara R, Mizorogi S, Suzuki K, et al. Problematic Internet use and its associations with health-related symptoms and lifestyle habits among rural Japanese adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(1): 20-26. doi: 10.1111/pcn.12791

29. Balhara YPS, Doric A, Stevanovic D, Knez R, Singh S, Chowdhury MRR, et al. Correlates of problematic internet use among college and university students in eight countries: An international cross-sectional study. *Asian J Psychiatr.* 2019; 45: 113-120. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.004

30. Vadher SB, Panchal BN, Vala AU, Ratnani IJ, Vasava KJ, Desai RS, et al. Predictors of problematic Internet use in school going adolescents of Bhavnagar, India. *Int J Soc Psychiatry*. 2019; 65(2): 151-157. doi: 10.1177/0020764019827985

31. Veisani Y, Jalilian Z, Mohamadian F. Relationship between internet addiction and mental health in adolescents. *J Educ Health Promot*. 2020; 9: 303. doi: 10.4103/jehp.jehp_362_20

32. Mei S, Yau YHC, Chai J, Guo J, Potenza MN. Problematic Internet use, well-being, self-esteem and self-control: Data from a high-school survey in China. *Addict Behav.* 2016; 61: 74-79. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.05.009

33. Thabet JB, Ellouze AS, Ghorbel N, Maalej M, Yaich S, Omri S, et al. Factors associated with Internet addiction among Tunisian adolescents. *Encephale.* 2019; 45(6): 474-481. [In French]. doi: 10.1016/j.encep.2019.05.006

34. Bener A, Bhugra D. Lifestyle and depressive risk factors associated with problematic internet use in adolescents in an Arabian Gulf culture. *J Addict Med.* 2013; 7(4): 236-242. doi: 10.1097/ADM.0b013e3182926b1f

35. Семенова Н.Б., Терещенко С.Ю., Эверт Л.С., Шубина М.В. Распространённость и психическая коморбидность интернет-зависимого поведения у подростков Центральной Сибири. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(5): 105-110. doi: 10.17116/jnevro2021121051105

36. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Нейробиологические факторы риска формирования интернет-зависимости в подростковом возрасте: актуальные гипотезы и ближайшие перспективы. *Социальная психология и общество.* 2020; 11(1): 55-71. doi: 10.17759/sps.2020110104

37. Li M, Chen J, Li N, Li X. A twin study of problematic internet use: its heritability and genetic association with effortful control. *Twin Res Hum Genet*. 2014; 17(4): 279-287. doi: 10.1017/thg.2014.32

38. Vink JM, Van Beijsterveldt TC, Huppertz C, Bartels M, Boomsma DI. Heritability of compulsive Internet use in adolescents. *Addict Biol.* 2016; 21(2): 460-468. doi: 10.1111/adb.12218

39. Long EC, Verhulst B, Neale MC, Lind PA, Hickie IB, Martin NG, et al. The genetic and environmental contributions to internet use and associations with psychopathology: A twin study. *Twin Res Hum Genet*. 2016; 19(1): 1-9. doi: 10.1017/thg.2015.91

40. Hahn E, Reuter M, Spinath FM, Montag C. Internet addiction and its facets: The role of genetics and the relation to self-directedness. *Addict Behav*. 2017; 65: 137-146. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.10.018

41. Yates TM, Gregor MA, Haviland MG. Child maltreatment, alexithymia, and problematic internet use in young adulthood. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2012; 15(4): 219-225. doi: 10.1089/cyber.2011.0427

42. Park B, Han DH, Roh S. Neurobiological findings related to Internet use disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 71(7): 467-478. doi: 10.1111/pcn.12422

43. Yuan K, Cheng P, Dong T, Bi Y, Xing L, Yu D, et al. Cortical thickness abnormalities in late adolescence with online gaming addiction. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53055. doi: 10.1371/journal.pone.0053055

44. Hong SB, Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Choi EJ, Kim HH, et al. Decreased functional brain connectivity in adolescents with internet addiction. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57831. doi: 10.1371/journal.pone.0057831

45. Liu J, Gao XP, Osunde I, Li X, Zhou SK, Zheng HR, et al. Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(14): 1904-1908.

46. Park HS, Kim SH, Bang SA, Yoon EJ, Cho SS, Kim SE. Altered regional cerebral glucose metabolism in internet game overusers: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *CNS Spectr*. 2010; 15(3): 159-166. doi: 10.1017/S1092852900027437

47. Dong G, Zhou H, Zhao X. Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: Electrophysiological evidence

from a Go/NoGo study. *Neurosci Lett*. 2010; 485(2): 138-142. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.002

48. Weinstein A, Livny A, Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 75: 314-330. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.040

## REFERENCES

1. UKEssays. *Internet addiction among adolescents* (November 2018). URL: https://www.ukessays.com/essays/technology/internet-addiction-among-adolescents.php?vref=1 [date of access: 15.03.2021].

2. Neuenschwander M. Online addictive disease. *Ther Umsch.* 2014; 71(10): 599-607. [In German]. doi: 10.1024/0040-5930/a000559

3. Evert LS, Tereshchenko SY, Zaitseva OI, Semenova NB, Shubina MV. Psychosomatic comorbidity in Krasnoyarsk adolescents with various types of online behavior. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020; 23(2): 78-84. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20202302178

4. Effat S, Azab H, Aly H, Mahmoud O. The relationship between anxiety, depression, and problematic internet use among a sample of university students in Egypt. *Sohag Med J.* 2019; 23(1): 169-180. doi: 10.21608/smj.2019.41384

5. Reiner IA, Tibubos N, Hardt J, Müller K, Wölfling K, Beutel ME. Peer attachment, specific patterns of internet use and problematic internet use in male and female adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 26(10): 1257-1268. doi: 10.1007/s00787-017-0984-0

6. Malygin VL, Khomeriki NS, Antonenko AA. Individual psychological properties of adolescents as risk factors for the formation of Internet-dependent behavior. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2015; 1(30): 1-12. (In Russ.).

7. Ragulina MV. Emotional distress of Internet-dependent adolescents. *Nauchnye tendentsii: Pedagogika i psikhologiya: Sbornik nauchnykh trudov po materialam XII mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii*. 2017; 38-42. (In Russ.). doi: 10.18411/spc-04-12-2017-24

8. Varlamova S, Goncharova E, Sokolova I. Internet addiction of young people of megacities: Criteria and typology. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes.* 2015; 2(126): 165-182. (In Russ.). doi: 10.14515/monitoring.2015.2.11

9. Pontes HM, Kuss D, Griffiths M. Clinical psychology of Internet addiction: A review of its conceptualization, prevalence, neuronal processes, and implications for treatment. *Neurosci Neuroeconomics*. 2015; 4: 11-23. doi: 10.2147/NAN.S60982

10. Bezrukova ON, Samoilova VA. Ethnic identity of children in interethnic families in the context of parenting culture. *The Journal of Sociology and Social Anthropology*. 2019; 22(3): 113-140. (In Russ.). doi: 10.31119/jssa.2019.22.3.5

11. Sikevich ZV, Possel YuA. Structure and typology of ethnic identity of members of interethnic and mono-ethnic families (comparative analysis). *Sotsiologicheskiy zhurnal*. 2019; 25(1): 121-136. (In Russ.). doi: 10.19181/socjour.2018.25.1.6282

12. Akosta A, Kazakova TV. The influence of interethnic marriage on the ethnocultural identity of a teenager. *Tambov University Review. Series: Humanities*. 2012; 3(107): 166-170. (In Russ.).

13. Semenova NB, Tereshchenko SYu, Evert LS, Zaitseva OI, Shubina MV. Prevalence of internet-addiction among adolescents of Central Siberia. *Health Care of the Russian Federation*. 2020; 64(1): 36-44. (In Russ.). doi: 10.18821/0044-197X-2020-64-1-36-44

14. Durkee T, Kaess M, Carli V, Parzer P, Wasserman C, Floderus B, et al. Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: Demographic and social factors. *Addiction.* 2012; 107(12): 2210-2222. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03946.x

15. Durkee T, Carli V, Floderus B, Wasserman C, Sarchiapone M, Apter A, et al. Pathological Internet use and risk-behaviours among European adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(3): 294. doi: 10.3390/ijerph13030294

16. Chen S-H, Weng L-J, Su Y-J, Wu H-M., Yang PF. Development of a Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study. *Chin J Physiol.* 2003; 45(3): 279-294.

17. Malygin VL, Feklisov KA. *Internet-dependent behavior. Diagnostic criteria and methods.* Moscow: MGMSU; 2011. (In Russ.).

18. Lemmens JS, Valkenburg PM, Peter J. Development and validation of a Game Addiction Scale for Adolescents. *Media Psychol*. 2009; 12(1): 77-95. doi: 10.1080/15213260802669458

19. van den Eijnden RJJM, Lemmens JS, Valkenburg PM. The Social Media Disorder Scale. *Comput Hum Behav.* 2016; 61: 478-487. doi: 10.1016/j.chb.2016.03.038

20. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H. Using the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 534-539. doi: 10.1080/09540260210000046128

21. Egorov AYu, Soldatkin VA. *Internet addiction: Clinical diagnostic markers and approaches to therapy*. Moscow: RUSAJNS; 2020. (In Russ.).

22. Voiskunsky AE. Current problems of Internet addiction. *Psikhologicheskiy zhurnal*. 2004; 25(1): 90-100. (In Russ.).

23. Shek DTL, Yu L. Internet addiction phenomenon in early adolescents in Hong Kong. *Sci World J.* 2012; 2012: 104304. doi: 10.1100/2012/104304

24. Lee HW, Choi JS, Shin YC, Lee JY, Jung HY, Kwon JS. Impulsivity in internet addiction: A comparison with pathological gambling. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2012; 15(7): 373-377. doi: 10.1089/cyber.2012.0063

25. Mazhari S. Association between problematic Internet use and impulse control disorders among Iranian university students. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2012; 15(5): 270-273. doi: 10.1089/cyber.2011.0548

26. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(2): 124-138. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003

27. Asrese K, Muche H. Online activities as risk factors for Problematic internet use among students in Bahir Dar University, North West Ethiopia: A hierarchical regression model. *PLoS One.* 2020; 15(9): e0238804. doi: 10.1371/journal.pone.0238804

28. Kojima R, Sato M, Akiyama Y, Shinohara R, Mizorogi S, Suzuki K, et al. Problematic Internet use and its associations with health-related symptoms and lifestyle habits among rural Japanese adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(1): 20-26. doi: 10.1111/pcn.12791

29. Balhara YPS, Doric A, Stevanovic D, Knez R, Singh S, Chowdhury MRR, et al. Correlates of problematic internet use among college and university students in eight countries: An international cross-sectional study. *Asian J Psychiatr.* 2019; 45: 113-120. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.004

30. Vadher SB, Panchal BN, Vala AU, Ratnani IJ, Vasava KJ, Desai RS, et al. Predictors of problematic Internet use in school

going adolescents of Bhavnagar, India. *Int J Soc Psychiatry*. 2019; 65(2): 151-157. doi: 10.1177/0020764019827985

31. Veisani Y, Jalilian Z, Mohamadian F. Relationship between internet addiction and mental health in adolescents. *J Educ Health Promot*. 2020; 9: 303. doi: 10.4103/jehp.jehp_362_20

32. Mei S, Yau YHC, Chai J, Guo J, Potenza MN. Problematic Internet use, well-being, self-esteem and self-control: Data from a high-school survey in China. *Addict Behav.* 2016; 61: 74-79. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.05.009

33. Thabet JB, Ellouze AS, Ghorbel N, Maalej M, Yaich S, Omri S, et al. Factors associated with Internet addiction among Tunisian adolescents. *Encephale.* 2019; 45(6): 474-481. [In French]. doi: 10.1016/j.encep.2019.05.006

34. Bener A, Bhugra D. Lifestyle and depressive risk factors associated with problematic internet use in adolescents in an Arabian Gulf culture. *J Addict Med.* 2013; 7(4): 236-242. doi: 10.1097/ADM.0b013e3182926b1f

35. Semenova NB, Tereshchenko SYu, Evert LS, Shubina MV. Prevalence and mental comorbidity of Internet-addicted behavior among adolescents in Central Siberia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(5): 105-110. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2021121051105

36. Tereshchenko SY, Smolnikova MV. Neurobiological risk factors in the formation of internet addiction in adolescence: vital hypotheses and the nearest perspectives. *Social Psychology and Society.* 2020; 11(1): 55-71. (In Russ.). doi: 10.17759/sps.2020110104

37. Li M, Chen J, Li N, Li X. A twin study of problematic internet use: its heritability and genetic association with effortful control. *Twin Res Hum Genet*. 2014; 17(4): 279-287. doi: 10.1017/thg.2014.32

38. Vink JM, Van Beijsterveldt TC, Huppertz C, Bartels M, Boomsma DI. Heritability of compulsive Internet use in adolescents. *Addict Biol.* 2016; 21(2): 460-468. doi: 10.1111/adb.12218

39. Long EC, Verhulst B, Neale MC, Lind PA, Hickie IB, Martin NG, et al. The genetic and environmental contributions to internet use and associations with psychopathology: A twin study. *Twin Res Hum Genet*. 2016; 19(1): 1-9. doi: 10.1017/thg.2015.91

40. Hahn E, Reuter M, Spinath FM, Montag C. Internet addiction and its facets: The role of genetics and the relation to self-directedness. *Addict Behav*. 2017; 65: 137-146. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.10.018

41. Yates TM, Gregor MA, Haviland MG. Child maltreatment, alexithymia, and problematic internet use in young adulthood. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2012; 15(4): 219-225. doi: 10.1089/cyber.2011.0427

42. Park B, Han DH, Roh S. Neurobiological findings related to Internet use disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 71(7): 467-478. doi: 10.1111/pcn.12422

43. Yuan K, Cheng P, Dong T, Bi Y, Xing L, Yu D, et al. Cortical thickness abnormalities in late adolescence with online gaming addiction. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53055. doi: 10.1371/journal.pone.0053055

44. Hong SB, Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Choi EJ, Kim HH, et al. Decreased functional brain connectivity in adolescents with internet addiction. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57831. doi: 10.1371/journal.pone.0057831

45. Liu J, Gao XP, Osunde I, Li X, Zhou SK, Zheng HR, et al. Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(14): 1904-1908.

46. Park HS, Kim SH, Bang SA, Yoon EJ, Cho SS, Kim SE. Altered regional cerebral glucose metabolism in internet game overusers: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *CNS Spectr*. 2010; 15(3): 159-166. doi: 10.1017/S1092852900027437

47. Dong G, Zhou H, Zhao X. Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: Electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neurosci Lett*. 2010; 485(2): 138-142. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.002

48. Weinstein A, Livny A, Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 75: 314-330. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.040

**Сведения об авторах**

***Эверт Лидия Семеновна*** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин, Медико-психолого-социальный институт, ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», e-mail: lidiya_evert@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0665-7428

***Потупчик Татьяна Витальевна*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом постдипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1133-4447

***Костюченко Юлия Ринатовна*** – младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, НИИ медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: axmeldinova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6233-6472

**Information about the authors**

***Lidia S. Evert*** – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; Professor at the Department of General Professional Disciplines, Medical-Psychological-Social Institute, Katanov Khakass State University, e-mail: lidiya_evert@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0665-7428

***Tatiana V. Potupchik*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1133-4447

***Yulia R. Kostyuchenko*** – Junior Research Officer at the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute of Medical Problems of the North – Separate Division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", e-mail: axmeldinova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6233-6472

# ХИРУРГИЯ
# SURGERY

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТА СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С НЕХАРАКТЕРНЫМ АНАМНЕЗОМ

**Винник Ю.С.** [1],
**Теплякова О.В.** [1],
**Волков Ю.М.** [1, 2],
**Булаев А.А.** [2],
**Понедельник Д.Н.** [1]

[1] ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)
[2] ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск» (660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Ольга Валериевна Теплякова,**
e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

## РЕЗЮМЕ

*В настоящее время желчнокаменная непроходимость остаётся редким осложнением калькулёзного холецистита (с частотой 0,3–3,0 %) и казуистической причиной механической кишечной непроходимости (0,1–4,0 %). Редкость патологии исключает возможность планирования масштабных рандомизированных клинических исследований, поэтому анализ отдельных клинических случаев является значимым для определения рациональной лечебно-диагностической тактики при этом состоянии. Нами представлен клинический случай желчнокаменной тонкокишечной непроходимости у мужчины среднего возраста, перенёсшего ранее операцию по поводу прободной язвы двенадцатиперстной кишки. В основе сочетания таких патологий как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и холелитиаз лежит изменение секреции гастроинтестинальных гормонов. Практическим специалистам необходимо учитывать сведения о большей частоте и стёртом клиническом течении желчнокаменной болезни на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Рубцовые изменения и деформация стенки двенадцатиперстной кишки могут быть в числе факторов, способствующих формированию холецистодуоденального соустья. При наличии клиники острой кишечной непроходимости и отсутствии промежуточных результатов инструментального обследования желчного пузыря можно рекомендовать выполнение лучевых методов исследования после фиброгастродуоденоскопии для дооперационного обнаружения пневмобилии. Предпочтительный объём и способ выполнения вмешательства по поводу желчнокаменной кишечной непроходимости остаются дискутабельными.*

***Ключевые слова:*** *желчнокаменная болезнь, обтурационная тонкокишечная непроходимость, билиарный илеус, холелитиаз, холецистодуоденальный свищ, пневмобилия, энтеролитотомия, одномоментная операция*

Статья получена: 16.03.2022
Статья принята: 31.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Винник Ю.С., Теплякова О.В., Волков Ю.М., Булаев А.А., Понедельник Д.Н. Клиническое наблюдение желчнокаменной тонкокишечной непроходимости у пациента среднего возраста с нехарактерным анамнезом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 261-271. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.26

# GALLSTONE ILEUS IN A MIDDLE-AGED MALE WITH AN ATYPICAL HISTORY: A CASE REPORT

**Vinnik Yu.S.** [1],
**Teplyakova O.V.** [1],
**Volkov Yu.M.** [1, 2],
**Bulaev A.A.** [2],
**Ponedelnik D.N.** [1]

[1] Krasnoyarsk State Medical University (Partizana Zheleznyaka str. 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)
[2] The Clinical Hospital "RZD-Medicine" (Lomonosova str. 47, Krasnoyarsk 660058, Russian Federation)

Corresponding author:
**Olga V. Teplyakova,**
e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

## ABSTRACT

*Currently, gallstone ileus is an unusual complication of cholelithiasis (0.3–3.0* **%***) and a rare cause of mechanical bowel obstruction (0.1–4.0* **%***). The rarity of the condition makes it impossible to plan the large prospective randomized clinical trials, so the analysis of case reports is significant for decision making in the management of gallstone ileus. We report a case of gallstone ileus in a middle-aged male who had a history of surgery for duodenal ulcer perforation in past. A combination of peptic ulcer disease and cholelithiasis is based on a reduced gastrointestinal hormones secretion. Clinical specialists need to consider information about the greater frequency and asymptomatic clinical course of gallstone disease against a background of duodenal ulcer. Duodenal ulcer scar and bulbar deformity may promote to the cholecystoduodenal fistula formation. In the presence of an acute bowel obstruction symptoms and the absence of gallbladder instrumental examination results, it is possible to recommend the prior gastroduodenoscopy for the pre-operative pneumobilia detection. The optimal surgical approaches for acute gallstone ileus are still controversial.*

***Kew words:*** *gallstone disease, small-bowel obstruction, gallstone ileus, cholelithiasis, cholecystoduodenal fistula, pneumobilia, enterolithotomy, one-stage procedure*

Received: 16.03.2022
Accepted: 31.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Vinnik Yu.S., Teplyakova O.V., Volkov Yu.M., Bulaev A.A., Ponedelnik D.N. Gallstone ileus in a middle-aged male with an atypical history: A case report. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 261-271. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.26

## ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная непроходимость характеризуется окклюзией просвета кишки одним или несколькими желчными камнями [1]. В 1654 году датский врач и математик Э. Бартолин впервые представил широкой общественности секционное наблюдение острой желчнокаменной кишечной непроходимости [2, 3]. В 1890 году Л.Г. Курвуазье опубликовал серию клинических случаев билиарного илеуса с уровнем летальности 44 % [4]. В 1896 году французский врач Л. Бувере изложил симптоматику обтурации выходного отдела желудка конкрементом желчного пузыря в результате формирования холецисто-дуоденального свища [5]. С момента первого описания до конца XX века в медицинской литературе было представлено лишь 175 подобных клинических наблюдений [6].

В настоящее время желчнокаменная непроходимость остаётся редким осложнением калькулёзного холецистита (с частотой 0,3–3,0 %) и казуистической причиной механической кишечной непроходимости (0,1–4,0 %) [4, 6, 7]. Вместе с тем с возрастом частота этого состояния увеличивается и среди пациентов старше 65 лет составляет до 25 % от общего количества случаев обтурационной тонкокишечной непроходимости [3]. Некоторые авторы отмечают, что, несмотря на совершенствование качества диагностики и хирургического лечения холелитиаза, общее старение популяции сопровождается неизбежным увеличением частоты желчнокаменной непроходимости [8, 9].

Уровень летальности при этом заболевании составляет от 7 до 30 % и отражает полиморбидность возрастных пациентов, тяжесть патогенеза собственно кишечной непроходимости, сложность дооперационной диагностики и отсутствие единых тактических установок относительно предпочтительного объёма хирургического лечения [1, 9, 10]. Несмотря на совершенствование методов лучевой диагностики, до половины всех случаев желчнокаменной кишечной непроходимости остаются случайными интраоперационными находками [3, 5]. Наиболее дискуссионным вопросом оказания неотложной помощи является безопасность и обоснованность выполнения одномоментной радикальной операции, направленной не только на ликвидацию непроходимости, но и на разобщение билиодигестивного свища [4, 5]. Редкость патологии исключает разработку клинических рекомендаций на основе масштабных рандомизированных клинических исследований, поэтому анализ отдельных клинических случаев является значимым для определения рациональной лечебно-диагностической тактики при этом состоянии. Целью настоящей публикации явилось представление исключительно редкого клинического наблюдения желчнокаменной тонкокишечной непроходимости у мужчины среднего возраста без характерного билиарного анамнеза в контексте анализа сведений современной отечественной и зарубежной литературы.

**Клиническое наблюдение**

*Пациент Н.,* 48 лет, поступил в клинику с жалобами на нарастающие схваткообразные боли по всему животу, многократную рвоту пищей, съеденной накануне, не приносящую облегчения, а также задержку отхождения стула и газов в течение последних двух суток. Симптомы заболевания имели внезапное начало вне связи с приёмом жирной пищи или алкоголя. При сборе анамнеза выяснено, что 17 лет назад он перенёс лапаротомию по поводу перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки в объёме ушивания. В последующие годы эпизодически отмечал ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье, которые купировал приёмом антисекреторных и антацидных препаратов. В плановом порядке для инструментального исследования органов брюшной полости не обращался, желтухи не было.

При физикальном исследовании отмечены нормальные показатели температуры тела, артериального давления, умеренная тахикардия (102 уд./мин), сухость языка и равномерное вздутие живота. На передней брюшной стенке по средней линии определялся белесоватый послеоперационный рубец без грыжевых дефектов. При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность, преимущественно в эпигастральной и параумбиликальной области, без выраженного защитного мышечного напряжения. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Перкуторно определялся тимпанит над всеми отделами живота, отмечен шум плеска. Печёночная тупость сохранена. Перистальтика выслушивалась. При пальцевом ректальном исследовании определялась пустая ампула, опухолевидных образований не выявлено.

При лабораторном исследовании у пациента отмечен лейкоцитоз ($16{,}2 \times 10^9$/л), признаки гемоконцентрации (гематокрит – 0,48, эритроциты – $5{,}0 \times 10^{12}$/л, гемоглобин – 162 г/л), повышение содержания мочевины (9,2 ммоль/л). Отклонений активности амилазы, аминотрансфераз, содержания глюкозы, билирубина, электролитов в биохимическом анализе крови не выявлено.

На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости на фоне раздутых кишечных петель определялись множественные чаши Клойбера. При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании выявлены выраженные явления гастростаза. Петли кишки дилатированы до 40 мм в диаметре, отмечена маятникообразная перистальтика. На этом фоне желчный пузырь и поджелудочная железа удовлетворительно не визуализировались, не исключалась свободная жидкость в брюшной полости. При фиброгастродуоденоскопии на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки выявлен протяжённый деформирующий рубец, отмечено сужение выходного отдела желудка. В сочетании с анамнестическими данными эндоскопически картина расценена как язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

На основании результатов данных анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального исследова-

ния у пациента диагностирована острая механическая кишечная непроходимость, предположительно спаечной этиологии. С учётом давности заболевания, стойкого на фоне начатой консервативной терапии (зондовая желудочная декомпрессия, внутривенная регидратация, спазмолитики) болевого синдрома, не исключавшегося наличия свободной жидкости в брюшной полости по результатам ультразвукового исследования, спустя три часа с момента поступления пациент оперирован.

Под интубационным наркозом после разделения спаек выполнена срединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости в малом тазу – до 200 мл мутного экссудата. В подпечёночном пространстве – массивный рубцово-спаечный процесс. Желудок обычных размеров. Двенадцатиперстная кишка деформирована и втянута в ворота печени. Желчный пузырь в спаечном конгломерате не дифференцируется. Тонкая кишка после освобождения от спаек на всём видимом протяжении, начиная от связки Трейца, дилатирована до участка на 40 см проксимальнее илеоцекального угла, где определяется, полностью перекрывая просвет, инородное тело каменистой плотности. Сероза подвздошной кишки над инородным телом гиперемирована, с цианотическим оттенком, точечными кровоизлияниями, дистальнее – не изменена, кишка спавшаяся. Переместить инородное тело в дистальном направлении не удалось. Умеренными усилиями оно сдвинуто проксимальнее. Кишка в месте обтурации признана жизнеспособной. На расстоянии 40 см выше уровня обтурации произведена поперечная энтеротомия до 2,0 см. Из просвета кишки извлечён желчный конкремент размерами 6,5 × 4,5 × 4,0 см овальной формы с закруглёнными краями (рис. 1, 2). Рана тонкой кишки ушита однорядными серозно-мышечно-подслизистыми швами в поперечном направлении. Выполнена назоинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости.

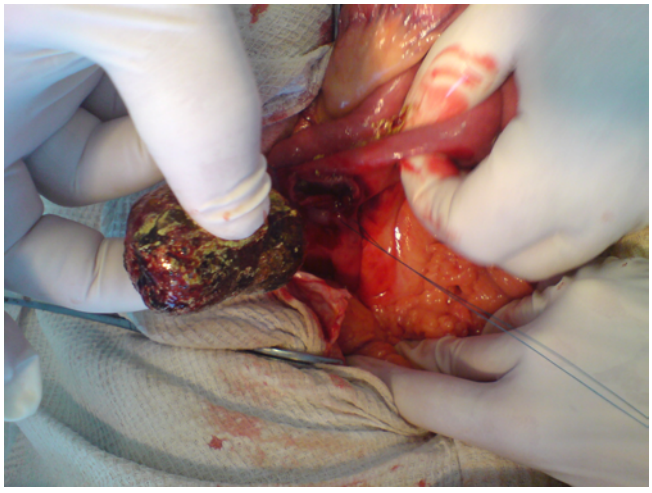


***РИС. 1.***
*Этап энтеролитотомии*
***FIG. 1.***
*Enterolithotomy procedure*




***РИС. 2.***
*Крупный желчный конкремент после извлечения из просвета подвздошной кишки*
***FIG. 2.***
*Impacted large gallstone removed from the ileum*

В течение первых 48 часов послеоперационного периода пациент находился в отделении интенсивной терапии и реанимации, где осуществлялась инфузионная регидратация, коррекция водно-электролитного и энергетического баланса, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, антибактериальная, антисекреторная и симптоматическая терапия (анальгезия). На третьи сутки послеоперационного периода с учётом появления перистальтики, сокращения количества зондового отделяемого до 350 мл/сутки, отсутствия гипертермии и органных дисфункций, уменьшения уровня лейкоцитоза до $10{,}2 \times 10^9$/л, нормализации содержания гемоглобина (139 г/л), мочевины (7,1 ммоль/л) пациент переведён в общехирургическое отделение, начато энтеральное зондовое и последующее пероральное питание. При повторном ультразвуковом исследовании на третьи сутки после операции свободная жидкость в брюшной полости не визуализировалась, отмечено уменьшение диаметра тонкой кишки. Желчный пузырь размерами до 6,0 × 4,0 см, деформирован, шейка удовлетворительно не визуализируется, стенки утолщены до 4 мм, в просвете присутствуют гипоэхогенные образования (аэрохолия). Гиперэхогенных образований в просвете желчного пузыря не выявлено. Желчные протоки не расширены.

Ретроспективно случай расценён как холецистодуоденальный свищ, острая желчнокаменная тонкокишечная непроходимость, спаечная болезнь брюшной полости. На четвёртые сутки удалены дренажи брюшной полости, продолжена антибактериальная терапия, введение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе. С пятых суток послеоперационного периода пациент полностью активизирован, отсутствовала потребность в анальгетиках, отмечен самостоятельный стул. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после операции с рекомендациями повторного выполнения ультразвукового исследования орга-

нов гепатопанкреатодуоденальной зоны через месяц и планового обращения для решения вопроса об оперативном разобщении холецистодуоденального свища.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в настоящее время холелитиаз имеет место более чем у 10 % взрослой популяции. До 80 % всех случаев желчнокаменной болезни не имеют клинических проявлений, оставаясь бессимптомными [2, 11]. В анамнезе у представленного в наблюдении пациента присутствовало указание на эпизодические ноющие боли в правом подреберье, однако характер перенесённой в прошлом операции (ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки), приём с целью купирования боли антисекреторных и антацидных препаратов и отсутствие промежуточных результатов ультразвукового исследования затруднили верную интерпретацию симптома.

Согласно сведениям литературы, в основе нередкого сочетания такой патологии как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и холелитиаз лежит изменение секреции гастроинтестинальных гормонов. В частности, уменьшение продукции гастрина и холецистокинина на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нарушает моторику желчного пузыря, не только способствуя развитию холецистолитиаза, но и отражаясь на его клиническом течении. Для сочетанной патологии характерна низкая интенсивность клинических проявлений желчнокаменной болезни и высокая частота бессимптомного камненосительства [12].

Исключительно редкой для настоящего времени является возможность пенетрации дуоденальной язвы в желчный пузырь с развитием холецистодуоденального свища. По литературным данным это осложнение чаще встречается у мужчин преимущественно среднего возраста с длительным язвенным анамнезом [13]. Особенностями, отличающими такой генез холецистодуоденального свища, являются отсутствие билиарных симптомов и нормальное морфологическое состояние желчного пузыря (отсутствие деформации, утолщения стенок, конкрементов в просвете) по результатам инструментальной диагностики [14]. Учитывая интраоперационное обнаружение крупного желчного камня в просвете кишки у наблюдаемого пациента, ведущим механизмом формирования свища, по-видимому, всё же являлся билиарный, хотя предшествовавшие изменения стенки двенадцатиперстной кишки могли способствовать развитию этого осложнения.

В чистом виде билиарный генез билиодигестивного соустья более характерен для женщин старших возрастных групп. Соотношение частоты встречаемости этого состояния у мужчин и женщин, по разным оценкам, составляет от 1 : 3,5 [15] до 1 : 16 [10]. Патофизиологически хроническое воспаление стенки желчного пузыря с эпизодами обострения и формированием перивезикального инфильтрата в сочетании с локальным нарушением кровоснабжения в результате непрерывного давления крупного конкремента приводит к некрозу стенки пузыря, а в последующем – и другого, плотно спаянного с ним полого органа. Как и в представленном наблюдении, наиболее часто, в 32,5–96,5 % случаев, таким органом оказывается двенадцатиперстная кишка [4]. До 17,0 % случаев формирования билиодигестивного свища приходится на соустье желчного пузыря с толстой кишкой, до 5 % – с желудком [16]. Предрасполагающим фактором к развитию соустья между желчным пузырём и ободочной кишкой может явиться дивертикулёз последней [17]. На долю холедоходуоденального свища приходится до 13,4 % всех билиодигестивных фистул [4, 18].

Конкременты или их фрагменты менее 2 см в диаметре обычно бессимптомно перемещаются по кишке. Размер камня 2,5 см и более определяет высокую вероятность обтурации просвета полого органа [5, 19]. Желчнокаменная непроходимость может возникнуть на любом уровне желудочно-кишечного тракта: в желудке (14,2 %) и двенадцатиперстной кишке (3,5 %, синдром Бувере), тощей (16,1 %), подвздошной (60,5 %) и ободочной кишке (4,1 %) [15]. Известны случаи обструкции сигмовидной кишки [17, 20]. Наибольшая частота обнаружения желчного конкремента в терминальном отделе подвздошной кишки и на уровне илеоцекального клапана как причины острой обтурационной непроходимости (билиарного илеуса) объясняется сравнительно меньшим на этом уровне диаметром просвета и менее активной перистальтикой [2, 21].

Клиническая картина желчнокаменной непроходимости определяется уровнем обтурации. Как и в представленном наблюдении, наиболее частыми жалобами пациентов являются абдоминальная боль без чёткой локализации, рвота, нередко с примесью желчи, не приносящая облегчения, а также вздутие живота, задержка отхождения стула и газов [15]. Деструкция дуоденальной стенки, аррозия ветвей гастродуоденальной артерии может способствовать появлению гематомезиса и мелены [9].

Многие авторы сообщают об интермиттирующем характере жалоб, связанном с миграцией конкрементов, нередко способствующей позднему обращению за медицинской помощью [22–24]. Средние сроки госпитализации пациентов с момента появления первых жалоб обычно составляют от полутора до восьми суток, но могут достигать и нескольких месяцев [4, 6]. Как правило, длительность симптоматики определяет уровень миграции конкремента: чем позже обратился пациент, тем более вероятно у него нахождение камня в подвздошной кишке и дистальнее [25]. В представленном клиническом случае давность заболевания составила двое суток, однако эпизодов улучшения состояния или облегчения болевого синдрома пациентом отмечено не было, что может быть связано с крупными размерами обтурирующего просвет кишки конкремента.

Большое значение для определения объёма, а также очерёдности использования методов инструментальной диагностики и в целом для успеха дооперационной диагностики желчнокаменной непроходимости имеет тщательный анализ анамнестических сведений. Ранее уста-

новленный диагноз желчнокаменной болезни, крупные размеры конкрементов по результатам предшествующего ультразвукового исследования, изменение характера болевого синдрома с постоянной ноющей боли в правом подреберье до схваткообразной без чёткой локализации при наличии других симптомов острой кишечной непроходимости требуют активного инструментального исключения билиарной природы обструкции. Согласно литературным сведениям, анамнестические признаки холелитиаза могут быть своевременно выявлены у 27–80 % больных [22]. Необходимо учитывать, что перенесённая в анамнезе холецистэктомия не исключает в последующем возможного развития желчнокаменной непроходимости за счёт миграции крупных конкрементов из просвета холедоха, особенно после эндоскопической папиллосфинктеротомии [6, 18].

До 30–50 % всех пациентов не имеют характерного билиарного анамнеза [3, 4, 24]. Giese A. et al. (2010) сообщили о бессимптомном формировании холецистодуоденального свища в течении четырёх месяцев после успешной эндоскопической литоэкстракции конкремента из холедоха при сохранённом желчном пузыре у пожилой женщины [6]. В представленном нами наблюдении помимо нетипичного возраста пациента отсутствовали и указания на ранее установленный диагноз желчнокаменной болезни, что явилось решающим фактором недостаточно глубокого и последовательного предоперационного инструментального обследования.

Результаты лабораторного обследования пациентов с желчнокаменной непроходимостью, как правило, неспецифичны и отражают степень воспалительного ответа, дегидратации и электролитных нарушений [22, 24, 26]. В редких случаях в пользу билиарной этиологии кишечной непроходимости могут свидетельствовать повышение содержания билирубина и активности щелочной фосфатазы [2].

Характерными инструментальными признаками желчнокаменной непроходимости являются частичная или полная кишечная непроходимость, пневмобилия (аэрохолия) или накопление контрастного вещества в билиарном дереве, дистопия желчного камня и дальнейшее изменение его положения при динамическом наблюдении [3]. Впервые эти признаки были описаны в 1941 году Л.Г. Риглером и соавторами на основе анализа результатов обзорной рентгенографии брюшной полости. В настоящее время они также определяются при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии. Определение двух из трёх признаков (триады Риглера) патогномонично для желчнокаменной непроходимости. В 1978 году Е.Д. Бальтазар описал ещё один симптом, который может быть выявлен у пациентов с желчнокаменной непроходимостью – наличие в правом верхнем квадранте обзорного снимка брюшной полости двух уровней жидкости с газовыми пузырями над ними. Медиальный уровень соответствует двенадцатиперстной кишке, латеральный – желчному пузырю [4].

Согласно литературным сведениям, чувствительность обнаружения триады Риглера составляет 11,1 % для рентгенологического исследования, 14,8 % – для ультрасонографии, 74,0 % – для их сочетанного использования и 77,8–93,0 % – для компьютерной томографии [3, 5]. Информативность лучевого выявления пневмобилии может быть повышена первоочередным выполнением фиброгастродуоденоскопии за счёт раздувания двенадцатиперстной кишки воздухом. По данным Хасанова А.Г. и Нуртдинова М.А. (2015), чувствительность ультрасонографии в диагностике желчнокаменной непроходимости может достигать 87 %, обзорной рентгенографии после фиброгастродуоденоскопии – 100 % [22]. В представленном нами случае неинвазивные методы предшествовали гибкой эндоскопии и позволили выявить только симптомы острой кишечной непроходимости. Признаки аэрохолии (гипоэхогенные образования в просвете желчного пузыря) удалось обнаружить лишь в раннем послеоперационном периоде во время целенаправленной ультрасонографии.

Помимо нагнетания воздуха в просвет и увеличения вероятности выявления пневмобилии, эндоскопическое исследование позволяет выявить дилатацию желудка и собственно наличие конкремента в просвете двенадцатиперстной кишки, характерные для синдрома Бувере [16]. Наибольшее количество конкрементов обнаруживается в луковице двенадцатиперстной кишки (51,8 %), постбульбарном отделе (28,6 %), меньшее – в препилорическом и пилорическом отделе желудка (17,9 %) [4]. Не менее чем в 31 % случаев развития синдрома Бувере желчные камни не удаётся визуализировать в просвете двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании из-за прикрытия слизистой оболочкой или миграции в дистальные отделы [4, 24]. В представленном наблюдении рубцовые изменения луковицы двенадцатиперстной кишки, расцененные при поступлении как последствия язвенной болезни и ушивания дефекта, вероятно, соответствовали прикрывшемуся отверстию холецистодуоденального свища.

Чувствительность, специфичность и точность компьютерной томографии в диагностике желчнокаменной непроходимости достигают 93, 100 и 99 %, соответственно, что позволяет считать этот метод «золотым стандартом» [3, 9, 24]. Обнаружение дистопии желчного камня, независимо от степени его кальцификации, признаков аэрохолии возможно без дополнительного контрастирования желудочно-кишечного тракта. Нативное сканирование также позволяет точно определить уровень непроходимости, исключить другие её причины, оценить количество, размер и структуру мигрировавших конкрементов, что имеет значение для выбора оперативного доступа и предупреждения рецидива заболевания. Контрастное усиление позволяет выявить возможную ишемию и отёк кишечной стенки на фоне желчнокаменной непроходимости [27]. К сожалению, в представленном клиническом наблюдении нам не удалось использовать возможности компьютерной томографии в связи с ошибочно установленным предварительным диагнозом острой спаечной кишечной непроходимости.

Магнитно-резонансная томография имеет меньшее значение в диагностике желчнокаменной непроходимости, но может быть полезной при наличии холесте-

риновых конкрементов, в связи с принципиальной возможностью разделения жидких и твёрдых объектов [9]. Эта особенность магнитно-резонансного исследования позволяет визуализировать и непосредственно билиодигестивное соустье при условии наличия в просвете достаточного количества жидкости [27]. В связи с меньшей доступностью и большими затратами времени метод не рекомендуется специалистами для рутинной ургентной общехирургической практики, но остаётся в резерве для целенаправленной диагностики в отдельных ситуациях [9, 28].

Частота успешной дооперационной диагностики желчнокаменной этиологии острой кишечной непроходимости составляет, в среднем, 30–75 % [4, 29]. До половины всех случаев билиарного илеуса остаются случайными интраоперационными находками [3, 5]. Наиболее распространёнными ошибочными предварительными диагнозами являются острая спаечная (как в представленном наблюдении) или неуточнённая механическая тонкокишечная непроходимость, острое нарушение мезентериального кровообращения [10, 25, 26].

Несмотря на описанные в литературе случаи спонтанного разрешения желчнокаменной кишечной непроходимости, абсолютному большинству пациентов требуется выполнение хирургических интервенций [9]. Показания к экстренному оперативному лечению могут определяться наличием перфорации или ишемии кишечной стенки, внутрибрюшного кровотечения [1, 3, 30]. Уменьшение операционной травмы рассматривается многими авторами как важная задача улучшения результатов лечения пациентов с острой желчнокаменной кишечной непроходимостью на фоне полиморбидности. Вместе с тем возможности эффективного использования при этой патологии миниинвазивных технологий в первую очередь определяются качеством предоперационной диагностики.

Известны случаи успешного эндоскопического извлечения конкрементов во время дуодено- или колоноскопии с предварительно выполненной литотрипсией (механической, электрогидравлической, экстракорпоральной ударно-волновой, эндоскопической лазерной) или без неё по поводу синдрома Бувере или толстокишечной желчнокаменной непроходимости [4, 31, 32]. Неудачные попытки эндоскопического лечения определяются большими размерами (более 4 см) или высокой плотностью конкрементов, миграцией в дистальные отделы двенадцатиперстной кишки (при синдроме Бувере), а также дивертикулёзом толстой кишки и опасностью её перфорации [16, 17, 31].

Полная обтурация просвета подвздошной кишки желчным конкрементом, как правило, не имеет альтернатив, помимо хирургического вмешательства, однако объем и способ его выполнения остаются предметом дискуссий. Первичной целью оперативного лечения является восстановление проходимости желудочно-кишечного тракта путём энтеролитотомии [5]. Несмотря на имеющиеся в литературе рекомендации по выполнению этого приёма в интактном участке кишки, на практике перемещение крупного конкремента в дистальном направлении зачастую технически невозможно [17, 23, 25]. Как и в анализируемом случае, многие авторы сообщают об успешном смещении камня проксимальнее места обтурации для выполнения энтеролитотомии [4, 24, 33]. Рассечение стенки кишки для извлечения конкремента может быть выполнено как в поперечном, так и в продольном направлении по противобрыжеечному краю, но с обязательным закрытием отверстия поперечной линией швов во избежание сужения просвета [4, 15, 23]. Нежизнеспособность участка тонкой кишки, в том числе с перфорацией, определяет необходимость её резекции [1, 26, 29].

При своевременной (дооперационной) диагностике заболевания все вышеперечисленные оперативные приёмы могут быть выполнены малоинвазивно: в формате видеоассистированного [1, 26, 29] или полностью лапароскопического вмешательства с интракорпоральным наложением швов [33, 34]. Вместе с тем, по сведениям Halabi W.J. (2014), только 10 % всех вмешательств у пациентов с билиарным илеусом выполняются лапароскопически, что связано с риском ятрогенных интраоперационных повреждений в условиях перерастяжения петель кишечника и пневмоперитонеума [35]. В представленном клиническом наблюдении, помимо ошибочно установленного предоперационного диагноза, возможности безопасного использования лапароскопической техники были ограничены спаечным процессом после перенесённой в анамнезе операции ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки.

Наиболее дискуссионным вопросом хирургической тактики при острой желчнокаменной кишечной непроходимости является обоснованность одномоментных радикальных, двухэтапных вмешательств или только энтеролитотомии. Аргументом в пользу первичного выполнения радикальной операции холецистэктомии и разобщения билиодигестивного свища одновременно с энтеролитотомией является высокая вероятность рецидива заболевания, последующего холангита и канцерогенеза [4, 5, 15]. Так, риск развития рака желчного пузыря при наличии билиарной фистулы увеличивается с 0,8 до 15 % [4, 5]. Частота послеоперационного холангита составляет 11 % при сохранённом соустье желчного пузыря с двенадцатиперстной кишкой и до 60 % – с ободочной [4]. Повторные приступы желчнокаменной непроходимости возникают с частотой от 2 до 10 %, наиболее часто – в сроки до полугода после выполнения энтеролитотомии, определяясь присутствием дополнительных конкрементов в просвете желчного пузыря или тонкой кишки [15, 23, 34]. В этой связи многие авторы отмечают необходимость тщательной интраоперационной пальпации кишки, особенно в случае извлечения фасеточных конкрементов [19, 26, 35].

С другой стороны, ликвидация обтурации кишечника одномоментно со сложной холецистэктомией и разобщением билиодигестивного свища, которое редко ограничивается простым ушиванием раны двенадцатиперстной или ободочной кишки, ассоциировано с увеличением продолжительности вмешательства, частоты тяжёлых интра- и послеоперационных осложнений, а так-

же летальности, особенно у полиморбидных пациентов старших возрастных групп [5, 25, 34]. Средние прогнозируемые значения послеоперационной летальности составляют 5–12 % для энтеролитотомии и 20–30 % для одномоментного радикального вмешательства [3, 5, 35]. Вероятность самопроизвольного закрытия билиодигестивной фистулы, достигающая 50 % и более при условии проходимости пузырного протока и отсутствии резидуальных конкрементов [15], делает ещё более спорной обоснованность расширения объёма первичной неотложной операции.

Согласно сведениям литературы, одномоментное радикальное вмешательство по поводу острой желчнокаменной кишечной непроходимости может быть рекомендовано пациентам с невысоким операционно-анестезиологическим риском при наличии гангренозного холецистита или резидуальных конкрементов в желчном пузыре [5]. Большинство авторов рассматривают энтеролитотомию как операцию выбора в неотложных условиях у пациентов с билиарным илеусом [3, 25, 34]. Потребность в последующем отсроченном радикальном вмешательстве должна оцениваться по результатам ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Возобновление клинических проявлений холецистита, механической желтухи, выявление желчных конкрементов, функционирующего билиодигестивного свища определяют показания к выполнению холецистэктомии, ликвидации свища и интраоперационной холангиографии в сроки от 4–6 недель после первичной операции [4]. Уровень летальности при выполнении радикального вмешательства в отсроченном порядке у ограниченного с учётом вышеописанных показаний контингента пациентов составляет 2,94 % [35].

Применительно к анализируемому случаю, отсутствие билиарного анамнеза и достоверной информации о состоянии желчного пузыря и внепечёночных желчных протоков; массивный рубцово-спаечный процесс в подпечёночном пространстве; тяжесть основной патологии; а также морфологические характеристики извлечённого желчного конкремента (крупные размеры, овальная закруглённая форма, без явлений фрагментации), послужили факторами отказа от попыток одномоментного разобщения свища и рекомендации планового дообследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подавляющем большинстве случаев явления желчнокаменной кишечной непроходимости встречаются у пациентов пожилого и старческого возраста, чаще – женского пола, имеющих длительный билиарный анамнез. Нами представлен клинический случай желчнокаменной тонкокишечной непроходимости у мужчины среднего возраста, перенёсшего ранее операцию по поводу прободной язвы двенадцатиперстной кишки. Известно, что в основе сочетания таких патологий как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и холелитиаз лежит изменение секреции гастроинтестинальных гормонов. Практическим специалистам необходимо учитывать сведения о большей частоте и стёртом клиническом течении желчнокаменной болезни на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Рубцовые изменения и деформация стенки двенадцатиперстной кишки могут быть в числе факторов, способствующих формированию холецистодуоденального соустья. При наличии клиники острой кишечной непроходимости и отсутствии промежуточных результатов инструментального обследования желчного пузыря можно рекомендовать выполнение лучевых методов исследования после фиброгастродуоденоскопии для дооперационного обнаружения пневмобилии. Предпочтительный объём и способ выполнения вмешательства по поводу желчнокаменной кишечной непроходимости остаются дискутабельными.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lee CH, Yin WY, Chen JH. Gallstone ileus with jejunum perforation managed with laparoscopic-assisted surgery: Rare case report and minimal invasive management. *Int Surg.* 2015; 100(5): 878-881. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00265.1

2. Chou JW, Hsu CH, Liao KF, Lai HC, Cheng KS, Peng CY, et al. Gallstone ileus: Report of two cases and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(8): 1295-1298. doi: 10.3748/wjg.v13.i8.1295

3. Ravikumar R, Williams JG. The operative management of gallstone ileus. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92(4): 279-281. doi: 10.1308/003588410X12664192076377

4. Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8(1): 65-76. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.65

5. Nguyen BH, Le Quan AT, Hai PM, Quang Hung V, Thai TT. Duodenal obstruction due to giant gallstone: A case report. *Int Med Case Rep J.* 2020; (13): 651-656. doi: 10.2147/IMCRJ.S278058

6. Giese A, Zieren J, Winnekendonk G, Henning BF. Development of a duodenal gallstone ileus with gastric outlet obstruction (Bouveret syndrome) four months after successful treatment of symptomatic gallstone disease with cholecystitis and cholangitis: A case report. *J Med Case Rep.* 2010; (4): 376. doi: 10.1186/1752-1947-4-376

7. Freeman MH, Mullen MG, Friel CM. The progression of cholelithiasis to gallstone Ileus: Do large gallstones warrant surgery? *J Gastrointest Surg.* 2016; 20(6): 1278-1280. doi: 10.1007/s11605-016-3096-0

8. Noah AO, Wadoodi A, Priest O. Gallstone ileus: A not-so-rare cause of bowel obstruction in the elderly. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: bcr0220125756. doi: 10.1136/bcr-02-2012-5756

9. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang AI, Chang F. Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: A mini review. *Emerg Radiol.* 2018; 25(2): 189-196. doi: 10.1007/s10140-017-1568-5

10. Aldo C, Lorenzo M, Olgerta L, Alberto C, Licia U, Melchiore G. Rolling in the deep: Imaging findings and diagnostic

pearls in gallstone ileus. *Surg Res Pract.* 2020; 2020: 1421753. doi: 10.1155/2020/1421753

11. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G, Rizk M, Bhatt A, Walsh RM, et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med.* 2018; 85(4): 323-331. doi: 10.3949/ccjm.85a.17035

12. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Клинические и патогенетические особенности желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 4: 31-36.

13. Yadav TN, Deo KB, Gautam S, Awale L, Pandit N. A complicated peptic ulcer with bleeding, gastric outlet obstruction, and choledochoduodenal fistula. *Cureus.* 2020; 12(10): e11189. doi: 10.7759/cureus.11189

14. Kachi A, Kanj M, Khaled C, Nassar C, Bou Rached C, Kansoun A. Choledochoduodenal fistula secondary to peptic ulcer disease: A case report. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 398-401. doi: 10.12659/AJCR.915600

15. Dai XZ, Li GQ, Zhang F, Wang XH, Zhang CY. Gallstone ileus: Case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(33): 5586-5589. doi: 10.3748/wjg.v19.i33.5586

16. Файзиев З.Ш., Гульмурадов Т.Г., Калмыков Е.Л., Файзиев Х.З., Мухамадиева Х.С. Редкий случай хирургического лечения пациентки с синдромом Bouveret. *Новости хирургии.* 2016; 24(5): 508-512. doi: 10.18484/2305-0047.2016.5.508

17. Cargill A, Farkas N, Black J, West N. A novel surgical approach for treatment of sigmoid gallstone ileus. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014209229. doi: 10.1136/bcr-2014-209229

18. Fedele S, Lobascio P, Carbotta G, Balducci G, Laforgia R, Sederino MG, et al. Gallstone ileus in a ninety-two years old colecistectomized patient after endoscopic biliary sphincterotomy: A case report. *G Chir.* 2017; 38(6): 299-302. doi: 10.11138/gchir/2017.38.6.299

19. Gandamihardja TA, Kibria SM. Recurrent gallstone ileus: Beware of the faceted stone. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014205795. doi: 10.1136/bcr-2014-205795

20. Osman N, Subar D, Loh MY, Goscimski A. Gallstone ileus of the sigmoid colon: An unusual cause of large-bowel obstruction. *HPB Surg.* 2010; 2010: 153740. doi: 10.1155/2010/153740

21. Gupta M, Goyal S, Singal R, Goyal R, Goyal SL, Mittal A. Gallstone ileus and jejunal perforation along with gangrenous bowel in a young patient: A case report. *N Am J Med Sci.* 2010; 2(9): 442-443. doi: 10.4297/najms.2010.2442

22. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А. О диагностике обтурационной желчнокаменной кишечной непроходимости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2015; 8(2): 151-157. doi: 10.18499/2070-478X-2015-8-2-151-157

23. Харитонов С.В., Раннев И.Б., Харитонов С.С. Желчнокаменная кишечная непроходимость: вопросы диагностики и лечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018; 10: 39-43. doi: 10.17116/hirurgia201810139

24. Morosin T, De Robles MSB, Putnis S. Gallstone ileus: An unusual cause of intestinal obstruction. *Cureus.* 2020; 12(3): e7284. doi: 10.7759/cureus.7284

25. Деметрашвили З.М., Асатиани Г.А., Немсадзе Г.Ш., Кенчадзе Г.З. Желчнокаменная кишечная непроходимость (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012; 3: 65-68.

26. Кузнецов А.Г., Колоцей В.Н., Страпко В.П. Желчнокаменная кишечная непроходимость: закономерности и особенности клиники и лечения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017; 15(5): 589-596. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-589-596

27. Tran A, Hoff C, Polireddy K, Neymotin A, Maddu K. Beyond acute cholecystitis-gallstone-related complications and what the emergency radiologist should know. *Emerg Radiol.* 2022; 29(1): 173-186. doi: 10.1007/s10140-021-01999-y

28. Sadovnikov I, Anthony M, Mushtaq R, Khreiss M, Gavini H, Arif-Tiwari H. Role of magnetic resonance imaging in Bouveret's syndrome: A case report with review of the literature. *Clin Imaging.* 2021; 77: 43-47. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.02.035

29. Слободин Ю.В., Никитина Л.И., Пакляк-Вольский И.И., Гнипель С.В., Руденков М.П., Прибушеня И.И. Желчнокаменная тонкокишечная непроходимость. *Новости хирургии.* 2015; 23(1): 112-116.

30. Винник Ю.С., Миллер С.В., Карапетян Г.Э., Сычев А.Г., Якимов С.В., Теплякова О.В. *Дренирование в хирургии.* Красноярск; 2007.

31. Ong J, Swift C, Stokell BG, Ong S, Lucarelli P, Shankar A, et al. Bouveret syndrome: A systematic review of endoscopic therapy and a novel predictive tool to aid in management. *J Clin Gastroenterol.* 2020; 54(9): 758-768. doi: 10.1097/MCG.0000000000001221

32. Balzarini M, Broglia L, Comi G, Calcara C. Large bowel obstruction due to a big gallstone successfully treated with endoscopic mechanical lithotripsy. *Case Rep Gastrointest Med.* 2015; 2015: 798746. doi: 10.1155/2015/798746

33. Shiwani MH, Ullah Q. Laparoscopic enterolithotomy is a valid option to treat gallstone ileus. *JSLS.* 2010; 14(2): 282-285. doi: 10.4293/108680810X12785289144764

34. Dreifuss NH, Schlottmann F, Cubisino A, Mangano A, Baz C, Masrur MA. Totally laparoscopic resolution of gallstone ileus: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 90: 106682. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106682

35. Halabi WJ, Kang CY, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ, et al. Surgery for gallstone ileus: A nationwide comparison of trends and outcomes. *Ann Surg.* 2014; 259(2): 329-335. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827eefed

## REFERENCES

1. Lee CH, Yin WY, Chen JH. Gallstone ileus with jejunum perforation managed with laparoscopic-assisted surgery: Rare case report and minimal invasive management. *Int Surg.* 2015; 100(5): 878-881. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00265.1

2. Chou JW, Hsu CH, Liao KF, Lai HC, Cheng KS, Peng CY, et al. Gallstone ileus: Report of two cases and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(8): 1295-1298. doi: 10.3748/wjg.v13.i8.1295

3. Ravikumar R, Williams JG. The operative management of gallstone ileus. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92(4): 279-281. doi: 10.1308/003588410X12664192076377

4. Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8(1): 65-76. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.65

5. Nguyen BH, Le Quan AT, Hai PM, Quang Hung V, Thai TT. Duodenal obstruction due to giant gallstone: A case report. *Int Med Case Rep J.* 2020; (13): 651-656. doi: 10.2147/IMCRJ.S278058

6. Giese A, Zieren J, Winnekendonk G, Henning BF. Development of a duodenal gallstone ileus with gastric outlet obstruction

(Bouveret syndrome) four months after successful treatment of symptomatic gallstone disease with cholecystitis and cholangitis: A case report. *J Med Case Rep.* 2010; (4): 376. doi: 10.1186/1752-1947-4-376

7. Freeman MH, Mullen MG, Friel CM. The progression of cholelithiasis to gallstone Ileus: Do large gallstones warrant surgery? *J Gastrointest Surg.* 2016; 20(6): 1278-1280. doi: 10.1007/s11605-016-3096-0

8. Noah AO, Wadoodi A, Priest O. Gallstone ileus: A not-so-rare cause of bowel obstruction in the elderly. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: bcr0220125756. doi: 10.1136/bcr-02-2012-5756

9. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang AI, Chang F. Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: A mini review. *Emerg Radiol.* 2018; 25(2): 189-196. doi: 10.1007/s10140-017-1568-5

10. Aldo C, Lorenzo M, Olgerta L, Alberto C, Licia U, Melchiore G. Rolling in the deep: Imaging findings and diagnostic pearls in gallstone ileus. *Surg Res Pract.* 2020; 2020: 1421753. doi: 10.1155/2020/1421753

11. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G, Rizk M, Bhatt A, Walsh RM, et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med.* 2018; 85(4): 323-331. doi: 10.3949/ccjm.85a.17035

12. Selezneva EYa, Ilchenko AA. Clinical and pathogenetic rationale of the gallstone disease combines with duodenal ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011; 4: 31-36. (In Russ.).

13. Yadav TN, Deo KB, Gautam S, Awale L, Pandit N. A complicated peptic ulcer with bleeding, gastric outlet obstruction, and choledochoduodenal fistula. *Cureus.* 2020; 12(10): e11189. doi: 10.7759/cureus.11189

14. Kachi A, Kanj M, Khaled C, Nassar C, Bou Rached C, Kansoun A. Choledochoduodenal fistula secondary to peptic ulcer disease: A case report. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 398-401. doi: 10.12659/AJCR.915600

15. Dai XZ, Li GQ, Zhang F, Wang XH, Zhang CY. Gallstone ileus: Case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(33): 5586-5589. doi: 10.3748/wjg.v19.i33.5586

16. Faiziev ZS, Gulmuradov TG, Kalmykov EL, Faiziev HZ, Mukhamadieva HS. A rare case of surgical treatment of female patient with Bouveret syndrome. *Novosti Khirurgii.* 2016; 24(5): 508-512. (In Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2016.5.508

17. Cargill A, Farkas N, Black J, West N. A novel surgical approach for treatment of sigmoid gallstone ileus. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014209229. doi: 10.1136/bcr-2014-209229

18. Fedele S, Lobascio P, Carbotta G, Balducci G, Laforgia R, Sederino MG, et al. Gallstone ileus in a ninety-two years old colecistectomized patient after endoscopic biliary sphincterotomy: A case report. *G Chir.* 2017; 38(6): 299-302. doi: 10.11138/gchir/2017.38.6.299

19. Gandamihardja TA, Kibria SM. Recurrent gallstone ileus: Beware of the faceted stone. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014205795. doi: 10.1136/bcr-2014-205795

20. Osman N, Subar D, Loh MY, Goscimski A. Gallstone ileus of the sigmoid colon: An unusual cause of large-bowel obstruction. *HPB Surg.* 2010; 2010: 153740. doi: 10.1155/2010/153740

21. Gupta M, Goyal S, Singal R, Goyal R, Goyal SL, Mittal A. Gallstone ileus and jejunal perforation along with gangrenous bowel in a young patient: A case report. *N Am J Med Sci.* 2010; 2(9): 442-443. doi: 10.4297/najms.2010.2442

22. Khasanov AG, Nurtdinov MA About diagnostics of obstructive cholelithic intestinal impassability. *Vestnik of experimental and clinical surgery.* 2015; 8(2): 151-157. (In Russ.). doi: 10.18499/2070-478X-2015-8-2-151-157

23. Kharitonov SV, Rannev IB, Kharitonov SS. Gallstone ileus: Diagnosis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018; 10: 39-43. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia201810139

24. Morosin T, De Robles MSB, Putnis S. Gallstone ileus: An unusual cause of intestinal obstruction. *Cureus.* 2020; 12(3): e7284. doi: 10.7759/cureus.7284

25. Demetrashvili ZM, Asatiani GA, Nemsadze GSh, Kenchadze GZ. The biliary intestinal obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2012; 3: 65-68. (In Russ.).

26. Kuznetsov AG, Kolotsei VN, Strapko V. Gallstone ileus: Laws and peculiarities of clinical presentation and treatment. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2017; 15(5): 589-596. (In Russ.). doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-589-596

27. Tran A, Hoff C, Polireddy K, Neymotin A, Maddu K. Beyond acute cholecystitis-gallstone-related complications and what the emergency radiologist should know. *Emerg Radiol.* 2022; 29(1): 173-186. doi: 10.1007/s10140-021-01999-y

28. Sadovnikov I, Anthony M, Mushtaq R, Khreiss M, Gavini H, Arif-Tiwari H. Role of magnetic resonance imaging in Bouveret's syndrome: A case report with review of the literature. *Clin Imaging.* 2021; 77: 43-47. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.02.035

29. Slabadzin Y.V., Nikitina L.I., Paklak-Volsky I.I., Gnipel S.V., Rudenkov M.P., Pribushena I.I. Gallstone Ileus. *Novosti Khirurgii.* 2015; 23(1): 112-116. (In Russ.).

30. Vinnik YS, Miller SV, Karapetyan GE, Sychev AG, Yakimov SV, Teplyakova OV. *Drainage in surgery.* Krasnoyarsk; 2007. (In Russ.).

31. Ong J, Swift C, Stokell BG, Ong S, Lucarelli P, Shankar A, et al. Bouveret syndrome: A systematic review of endoscopic therapy and a novel predictive tool to aid in management. *J Clin Gastroenterol.* 2020; 54(9): 758-768. doi: 10.1097/MCG.0000000000001221

32. Balzarini M, Broglia L, Comi G, Calcara C. Large bowel obstruction due to a big gallstone successfully treated with endoscopic mechanical lithotripsy. *Case Rep Gastrointest Med.* 2015; 2015: 798746. doi: 10.1155/2015/798746

33. Shiwani MH, Ullah Q. Laparoscopic enterolithotomy is a valid option to treat gallstone ileus. *JSLS.* 2010; 14(2): 282-285. doi: 10.4293/108680810X12785289144764

34. Dreifuss NH, Schlottmann F, Cubisino A, Mangano A, Baz C, Masrur MA. Totally laparoscopic resolution of gallstone ileus: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 90: 106682. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106682

35. Halabi WJ, Kang CY, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ, et al. Surgery for gallstone ileus: A nationwide comparison of trends and outcomes. *Ann Surg.* 2014; 259(2): 329-335. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827eefed

**Сведения об авторах**

***Винник Юрий Семёнович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: yuvinnik@ya.ru, http://orcid.org/0000-0002-8995-2862

***Теплякова Ольга Валериевна*** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: teplyakova-olga@ya.ru, http://orcid.org/0000-0003-0005-3316

***Волков Юрий Михайлович*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующий первым хирургическим отделением, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск», e-mail: volkov_ym@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-2177-856X

***Булаев Александр Александрович*** – врач хирург первого хирургического отделения, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск», e-mail: bulaev231@gmail.com, http://orcid.org/ 0000-0001-6369-4714

***Понедельник Дарья Николаевна*** – студентка лечебного факультета, член СНО кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: ponedela.dasha12@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-4095-9147

**Information about the authors**

***Yurii S. Vinnik*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: yuvinnik@ya.ru, http://orcid.org/0000-0002-8995-2862

***Olga V. Teplyakova*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: teplyakova-olga@ya.ru, http://orcid.org/0000-0003-0005-3316

***Yuri M. Volkov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University; Head of the First Surgical Unit, The Clinical hospital "RZD-Medicine", e-mail: volkov_ym@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-2177-856X

***Aleksandr A. Bulaev*** – Surgeon at the First Surgical Unit, The Clinical Hospital "RZD-Medicine", e-mail: bulaev231@gmail.com, http://orcid.org/ 0000-0001-6369-4714

***Darya N. Ponedelnik*** – Student at the General Medicine Faculty, Students Scientific Society of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: ponedela.dasha12@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-4095-9147

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АХАЛАЗИЕЙ КАРДИИ ПОСЛЕ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОТОМИИ ПО ГЕЛЛЕРУ С ФУНДОПЛИКАЦИЕЙ ПО ДОРУ

**Цеймах Е.А.,**
**Ганков В.А.,**
**Багдасарян Г.И.,**
**Андреасян А.Р.,**
**Масликова С.А.**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Ленина, 40, Россия)

Автор ответственный за переписку:
**Цеймах Евгений Александрович,**
e-mail: yea220257@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Ведущим симптомом ахалазии кардии (АК) является дисфагия, наряду с другими симптомами существенно влияющая на качество жизни пациентов.*

***Цель исследования****: по результатам анкетирования пациентов с помощью специальных и общих опросников и проведением специальных методов исследования замыкательной функции кардии оценить качество жизни больных со 2–4-й стадиями АК после видеолапароскопической эзофагокардиомиотомии по Геллеру с передней гемиэзофагофундопликацией по Дору.*

***Материалы и методы****. Основу работы составил анализ результатов эзофагокардиомиотомии по Геллеру с передней гемиэзофагофундопликацией по Дору 106 пациентов со 2–4-й стадиями АК. Послеоперационный период наблюдения составил в среднем 2 ± 0,4 года. В до- и послеоперационном периодах изучены результаты рентгеноскопии пищевода и желудка, манометрии пищевода и пищеводно-желудочного перехода, также применялись три опросника (шкала Экардта, опросники GIQLI и SF-36).*

***Результаты.*** *Анализ полученных данных показал, что клинические проявления заболевания в послеоперационном периоде уменьшились у всех пациентов со 2–4-й стадиями АК, результаты у пациентов со 2-й стадией были лучше, чем у пациентов с 3-й и 4-й стадиями ($p < 0,05$). Результаты рентгеноскопии пищевода и желудка, манометрии пищевода и пищеводно-желудочного перехода показали улучшение в послеоперационном периоде у пациентов при всех стадиях заболевания, результаты пациентов с 4-й стадией были хуже по сравнению со 2-й и 3-й стадиями ($p < 0,05$).*

***Заключение****. Видеоэндоскопическая эзофагомиотомия по Геллеру с передней фундопликацией по Дору статистически значимо способствует уменьшению выраженности клинических проявлений АК и улучшению качества жизни у больных со 2–4-й стадиями АК, вследствие чего следует рекомендовать больным операцию уже при 2-й стадии и органосохраняющую операцию – при 4-й стадии заболевания.*

***Ключевые слова:*** *ахалазия кардии, дисфагия, видеолапароскопическая кардиомиотомия по Геллеру, качество жизни*

**Для цитирования:** Цеймах Е.А., Ганков В.А., Багдасарян Г.И., Андреасян А.Р., Масликова С.А. Оценка качества жизни пациентов с ахалазией кардии после видеоэндоскопической кардиомиотомии по Геллеру с фундопликацией по Дору. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 272-281. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.27

Статья получена: 06.10.2021
Статья принята: 18.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

# ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ACHALASIA OF THE CARDIA AFTER VIDEOENDOSCOPIC HELLER CARDIOMYOTOMY WITH DOR FUNDOPLICATION

**Tseymakh E.A.,**
**Gankov V.A.,**
**Bagdasaryan G.I.,**
**Andreasyan A.R.,**
**Maslikova S.A.**

Altai State Medical University
(Lenina str. 40, Barnaul 656038,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Eugeny A. Tseymakh,**
e-mail: yea220257@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *The leading symptom of achalasia of cardia (AC) is dysphagia, along with other symptoms significantly affecting the quality of life of patients.*
***The aim.*** *Based on the results of questioning patients using special and general questionnaires and using special methods for studying the closing function of the cardia, to evaluate the quality of life of patients with stages 2–4 of AC after video-laparoscopic esophagocardiomyotomy according to Heller with anterior hemiasophagofundoplication according to Dor.*
***Materials and methods.*** *The basis of the work was the analysis of the results of esophagocardiomyotomy according to Heller with anterior hemiesophagofundoplication according to Dor in 106 patients with stages 2–4 of AC. The postoperative follow-up period averaged 2 ± 0.4 years. In the pre- and postoperative periods, the results of fluoroscopy of the esophagus and stomach, manometry of the esophagus and the esophageal-gastric junction were studied, and three questionnaires were used (Eckhardt scale, GIQLI questionnaire and SF-36).*
***Results.*** *Analysis of the data obtained showed that the clinical manifestations of the disease in the postoperative period decreased in all patients with stages 2–4 of AC, the results in patients with stage 2 were better than in patients with stages 3 and 4 ($p < 0.05$). The results of fluoroscopy of the esophagus and stomach, manometry of the esophagus and the esophagogastric junction showed improvement in the postoperative period in patients at all stages of the disease, the results of patients with stage 4 were worse compared with stages 2 and 3 ($p < 0.05$).*
***Conclusion.*** *Videoendoscopic esophagomyotomy according to Heller with anterior fundoplication according to Dor significantly reduces the severity of clinical manifestations of AC and improves the quality of life in patients with stages 2–4 of AC, as a result of which surgery should be recommended to patients already at stage 2 and organ-preserving surgery at stage 4 of the disease.*

***Key words:*** *achalasia of the cardia, dysphagia, laparoscopic Heller myotomy, quality of life*

Received: 06.10.2021
Accepted: 18.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Tseymakh E.A., Gankov V.A., Bagdasaryan G.I., Andreasyan A.R., Maslikova S.A. Assessment of the quality of life of patients with achalasia of the cardia after videoendoscopic Heller cardiomyotomy with Dor fundoplication. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 272-281. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.27

## ОБОСНОВАНИЕ

Ахалазия кардии (АК) – достаточно редко встречающееся заболевание, распространённость которого в среднем составляет 10 случаев на 100 000 населения [1]. Ахалазия встречается на всех континентах, причём, по данным некоторых авторов, мужчины и женщины подвержены этому заболеванию одинаково [2]. Тенденции к снижению количества пациентов с АК на сегодняшний день не наблюдается [3]. Вопросы лечения ахалазии кардии широко обсуждаются в последние 10 лет в связи с внедрением пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ) и накоплением опыта в применении лапароскопических и торакоскопических технологий [4]. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению ахалазии кардии 2020 г. все три основных метода лечения – баллонная дилатация кардии, ПОЭМ, лапароскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллеру – признаны легитимными и эффективными [5]. До сих пор не теряют актуальности вопросы, связанные с выбором доступа для оперативного вмешательства, длиной миотомии, нет единой системы оценки результатов эффективности оперативного лечения АК [6, 7]. Дискутабелен вопрос тактики оперативного лечения пациентов с 4-й стадией АК, некоторые авторы считают операцией выбора у данной категории больных экстирпацию пищевода [8, 9]. В связи с этим изучение отдалённых результатов выполнения одного типа оперативного вмешательствах в одном лечебном учреждении на основании оценки качества жизни пациентов по трём опросникам, частично перекрывающим друг друга, составляет актуальность данного исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка качества жизни больных с различными стадиями ахалазии кардии после видеолапароскопической эзофагокардиомиотомии по Геллеру с передней гемиэзофагофундопликацией по Дору посредством анализа анкет пациентов, включающих общие и специализированные опросники, а также применением специальных методов для определения замыкательной функции кардии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе хирургического отделения КГБУЗ ГКБ № 12, являющегося одной из баз кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии АГМУ. В данной работе проведён анализ результатов обследования 106 пациентов со 2–4-й стадиями АК, оперированных в клинике в период с 2000 по 2015 гг. Всем пациентам была выполнена видеолапароскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллеру с передней гемиэзофагофундопликацией по Дору.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие на анкетирование и обследование, возраст пациентов старше 18 лет, наличие АК 2-й, 3-й и 4-й стадий заболевания, наличие результатов всех инструментальных методов обследования. Критерии исключения: отсутствие добровольного информированного согласия на анкетирование и обследование, возраст моложе 18 лет, наличие АК 1-й стадии, проведённая кардиодилатация в анамнезе, не полностью заполненные анкеты опросников, отсутствие результатов инструментальных методов обследования.

Среди пациентов было выделено 3 группы, в зависимости от стадии АК. В первую группу были включены 32 (30,19 %) пациента со 2-й стадией АК, во вторую группу – 54 (50,94 %) пациента с 3-й стадией заболевания и в третью группу были включены 20 (18,87 %) пациентов с 4-й стадией АК. Дополнительно была выделена контрольная группа, состоящая из 35 человек, не предъявляющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, показатели инструментальных методов обследований которых были приняты за физиологическую норму.

Группа оперированных больных состояла практически полностью из лиц трудоспособного возраста, при этом средний возраст был 51,0 ± 1,5 года, также отмечалось преобладание количества женщин над количеством мужчин (1,5 : 1).

Стадия АК определялась согласно классификации Б.В. Петровского (1962). Наблюдалось преобладание больных с 3-й стадией заболевания, их было больше, чем со 2-й стадией на 58 % ($p < 0,05$) и больше, чем с 4-й стадией на 170 % ($p < 0,05$).

Всем пациентам было выполнены рентгеноскопия пищевода и желудка, традиционная манометрия пищевода и пищеводно-желудочного перехода в до- и послеоперационном периодах. Для проведения манометрии использовался баллонометрический метод с воздушной передачей. Применялся двухпросветный зонд с наружным диаметром 5 мм, в дистальной части которого на расстоянии 5,0 см друг от друга находились два пневмобаллона, что давало возможность одновременно регистрировать данные в двух отделах пищевода. Анкетирование было проведено до операции и в послеоперационном периоде наблюдений по трём опросникам.

С помощью опросника GIQLI выполнен анализ 5 категорий (основные симптомы, физическое, психическое и социальное состояние, конкретные составляющие заболевания), которые определяют гастроинтестинальный индекс качества жизни. Ответы оценивались 0–4 балла, в итоге максимальная сумма баллов по опроснику составила 144, что являлось отличным результатом. После суммирования всех баллов были выделены категории полученных результатов: «отличный» – 121–144 балла, «хороший» – 97–120 баллов, «удовлетворительный» – 72–96 баллов, «неудовлетворительный» – менее 72 баллов.

По опроснику «Шкала выраженности клинических проявлений ахалазии кардии» (шкала Экардта) анализировались основные симптомы заболевания (дисфагия, загрудинная боль, регургитация), которые были определены в четырёх вопросах по наличию и частоте симптомов и изменения показателя индекса массы тела (ИМТ). Таким образом, максимальное количество набранных па-

циентом баллов могло составить 12 баллов, и это являлось «нежелаемым» результатом, минимальные 0 баллов являлись «желаемым» результатом. В исследовании использовался ещё и общий опросник SF-36, где вопросы распределены по следующим 8 шкалам: «Физическое функционирование» (PF), «Ролевая деятельность» (RP), «Телесная боль» (BP), «Общее здоровье» (GH), «Жизнеспособность» (VT), «Социальное функционирование» (SF), «Эмоциональное состояние» (RE) и «Психическое здоровье» (MH). Применение трёх опросников связано с потребностью глубокого исследования влияния оперативного вмешательства на качество жизни пациентов с ахалазией кардии, на клинические проявления заболевания и их динамику в отдалённом послеоперационном периоде.

Работа соответствует этическим стандартам и прошла проверку в локальном комитете по биомедицинской этике ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 20.08.2020).

При статистической обработке данных использовалась программа MS Excel из пакета MS Office 2016 (Microsoft Corp., США). Программа Systat Sigma Plot 11.0 использовалась для статистической обработки полученных результатов. При нормальном распределении признаков значения средние величины представлены в виде $M \pm m$: $M$ – среднее арифметическое выборочной совокупности, $m$ – стандартная ошибка среднего. Для сравнения двух выборок был использован t-критерий Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием z-критерия Фишера. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$ (вероятность различия больше 95 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Степень дисфагии определялась по классификации А.В. Савицкого и после оперативного лечения в отдалённом периоде наблюдений претерпела изменения, а у некоторых пациентов и вовсе была купирована полностью. Так, до оперативного лечения из всей когорты исследуемых пациентов реже всего встречалась дисфагия первой степени – 6 пациентов (5,7 %), и все они были со 2-й стадией АК; вторая степень дисфагии отмечалась у 72 человек (67,9 %), из которых 26 человек были со 2-й стадией, 46 человек с 3-й стадией (24,5 и 43,4 % соответственно); третья степень дисфагии до операции беспокоила 28 человек (26,4 %), из них 8 пациентов были с 3-й стадией АК и 20 человек с 4-й стадией (7,5 и 18,9 % соответственно). В послеоперационном периоде наблюдения количество пациентов с первой степенью дисфагии увеличилось на 250 % (21 чел.). Количество пациентов со второй степенью уменьшилось на 79,2 %. После оперативного лечения третья степень дисфагии у исследуемых пациентов не наблюдалась, а количество больных, которые не испытывали затруднений при проглатывании пищи любой консистенции, составило 70 человек (66 %) (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ДИСФАГИИ ПО СТАДИЯМ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

**TABLE 1**

**DISTRIBUTION OF THE DEGREE OF DYSPHAGIA BY STAGES BEFORE AND AFTER SURGERY**

| Степень дисфагии | Количество пациентов, абс. (%) | | | | | | | | Статистическая значимость |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | до операции | | | | после операции | | | | |
| | стадии АК | | | | стадии АК | | | | |
| | 2-я | 3-я | 4-я | Всего | 2-я | 3-я | 4-я | Всего | |
| | $p_1$ | $p_2$ | $p_3$ | | $p_4$ | $p_5$ | $p_6$ | | |
| 0 | – | – | – | 0 (0 %) | 30 (28,3 %) | 37 (34,9 %) | 3 (2,8 %) | 70 (66 %) | $p_{4-5} < 0,05$<br>$p_{4-6} < 0,001$<br>$p_{5-6} < 0,001$ |
| I | 6 (5,7 %) | – | – | 6 (5,7 %) | 2 (1,9 %) | 12 (11,3 %) | 7 (6,6 %) | 21 (19,8 %) | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{4-5} < 0,001$<br>$p_{4-6} < 0,001$<br>$p_{5-6} < 0,001$ |
| II | 26 (24,5 %) | 46 (43,4 %) | – | 72 (67,9 %) | – | 5 (4,7 %) | 10 (9,5 %) | 15 (14,2 %) | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$<br>$p_{4-5} < 0,001$<br>$p_{4-6} < 0,001$<br>$p_{5-6} < 0,05$ |
| III | – | 8 (7,5 %) | 20 (18,9 %) | 28 (26,4 %) | – | – | | | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$ |

При анализе соотношения стадии АК и степени дисфагии в отдалённом послеоперационном периоде выявлено, что у 30 человек (93,7 %) со 2-й стадией заболевания симптом дисфагии был полностью купирован, и только 2 человек (6,3 %) со 2-й стадией эпизодически испытывали дисфагию первой степени. В группе пациентов с 3-й стадией заболевания 37 чел. (68,5 %) отмечали в послеоперационном периоде отсутствие дисфагии, у 12 человек (22,3 %) была первая степени дисфагии, у 5 человек (9,2 %) – вторая степень дисфагии. В группе пациентов с 4-й стадией АК только 3 человека (15 %) отметили отсутствие дисфагии, у 7 человек (35 %) определена первая степень дисфагии, у оставшихся 10 человек (50 %) – вторая степень. Таким образом, в послеоперационном периоде дисфагия третьей степени была полностью купирована, количество пациентов со второй степенью дисфагии уменьшилось на 86 %, а количество пациентов без дисфагии увеличилось на 70 %.

В до- и послеоперационном периодах всем пациентам проведена рентгеноскопия пищевода и желудка. Пациенты выпивали 200 мл сульфата бария, разведённого водой в соотношении 1 : 1. Проведён сравнительный анализ изменения диаметра пищевода в области максимального его расширения в до- и послеоперационном периодах (табл. 2).

Анализируя данные полученные при рентгеноскопии пищевода и желудка, было отмечено, что после оперативного лечения в отдалённом периоде сокращение диаметра пищевода наблюдалось у больных во всех группах ($p < 0{,}001$). При 2-й стадии диаметра пищевода сократился в среднем на 23 мм, при 3-й стадии – на 36,2 мм, в группе пациентов с 4- стадией – на 51,9 мм, по сравнению с дооперационными данными. При сравнении с показателями контрольной группы, до операции в группе пациентов со 2-й стадией АК диаметр пищевода был больше на 127,7 %, после операции – лишь на 7,3 %, в группе пациентов с 3-й стадией – на 221,4 % до операции и на 31,9 % после операции, в группе пациентов с 4-й стадией – на 329,8 % до операции и на 58,1 % после операции.

При проведении внутрипищеводной манометрии у 20 пациентов (37 %) с 3-й стадией АК и 15 пациентов (75 %) с 4-й стадией зонд в желудок не прошёл. Эти исследования считались малоинформативными, и полученные результаты в анализ не были включены. Сравнить результаты внутрипросветной манометрии пищевода перед оперативным лечением и после него было возможно со 2-й стадией заболевания у 32 (100 %) пациентов, с 3-й – у 34 (63 %), с 4-й – у 5 (25 %).

Анализ данных манометрии пищевода и пищеводно-желудочного перехода показал, что разница показателей в до- и послеоперационном периодах, в отличие от показателей контрольной группы, была более выражена в группе пациентов с 3-й и 4-й стадиями заболевания. В послеоперационном периоде наблюдалось увеличение длины кардии: у больных со 2-й стадией – на 3,9 %, с 3-й – на 7,4 %, с 4-й – на 3,6 %, что объясняется формированием фундопликационной манжеты, длина которой больше, чем длина кардии до операции**.** Показатель тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в отдалённом послеоперационном периоде уменьшился у пациентов во всех исследуемых группах: в группе пациентов со 2-й стадией – на 6,9 %, в группе пациентов с 3-й стадией – на 19,5 %, в группе пациентов с 4-й стадии – на 25,5 %, по сравнению с дооперационными данными. Следует отметить, что до операции самый высокий тонус НПС был у пациентов в группе с 4-й стадией заболевания (табл. 3).

По результатам опроса по «Шкале клинических проявлений ахалазии кардии» (шкала Экардта) выраженность симптомов заболевания (дисфагия, загрудинная боль, регургитация, потеря массы тела) до оперативного лечения была в среднем 8,3 ± 0,2 балла, при максимальном значении 12 баллов, что интерпретировано нами как результат неудовлетворительный. После проведения оперативного лечения клинические симптомы ахалазии кардии в отдалённом периоде были оценены больными в среднем на 1,6 ± 0,1 балла, что определялось уже как отличный результат. Таким образом, выраженность клинических проявлений ахалазии кардии по шкале Экардта после оперативного лечения уменьшилась на 6,7 балла от исходного состояния ($p < 0{,}001$). Следует отметить, что до оперативного лечения наилучшие показатели были в группе пациентов со 2-й стадией АК (5,9 ± 0,3), наихудшие показатели – в группе пациентов с 4-й стадией (10,2 ± 0,1). При этом до операции набранная сумма баллов в группе пациентов со 2-й стадией была меньше, чем в группе пациентов с 3-й стади-

**ТАБЛИЦА 2**

**ДАННЫЕ РЕНТГЕНОСКОПИИ ПИЩЕВОДА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**TABLE 2**

**DATA OF ESOPHAGUS X-RAY EXAMINATION BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT**

| Показатели | Контрольная группа | Стадии АК | | | | | | Статистическая значимость |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | до операции | | | после операции | | | |
| | | 2-я | 3-я | 4-я | 2-я | 3-я | 4-я | |
| Кол-во пациентов | $n = 35$ | $n = 32$ | $n = 54$ | $n = 20$ | $n = 32$ | $n = 54$ | $n = 20$ | $p < 0{,}001$* |
| Диаметр пищевода, мм ($M \pm m$) | 19,1 ± 0,3 | 43,5 ± 1,2 | 61,4 ± 1,3 | 82,1 ± 2,4 | 20, 5 ± 1,6 | 25,2 ± 1,3 | 30,2 ± 2,3 | |

**Примечание.** * – статистическая значимость между группами по всем параметрам $p < 0{,}001$.

ей на 29 % и на 40 % меньше, чем в группе пациентов с 4-й стадией. Статистически значимой разницы в сумме набранных баллов в группе пациентов с 3-й стадией и в группе пациентов с 4-й стадией не наблюдалось. После операции выраженность клинических проявлений АК в группе пациентов со 2-й стадией заболевания уменьшилась на 79,7 %, в группе пациентов с 3-й стадией заболевания – на 82,2 %, в группе пациентов с 4-й стадией заболевания – на 77,4 % по сравнению с данными до оперативного лечения (табл. 4).

Была проанализирована динамика других клинических проявлений АК, которые входили в опросник Экардта. До операции, у пациентов со 2-й стадией увеличение суммы баллов происходило в основном за счёт выраженности у больных дисфагии и боли за грудиной. При 3-й и 4-й стадиях увеличение суммы баллов было за счёт выраженности регургитации и потери веса, при этом больные с 4-й стадией набирали больше баллов, так как данные симптомы встречались у них чаще. Данные по динамике частоты и выраженности дисфагии, регургитации, загрудинной боли и изменение массы тела, выраженное в ИМТ, по шкале Экардта приведены в таблице 5.

В послеоперационном периоде наблюдений динамика изменения критерия ИМТ выглядела следующим образом: у больных со 2-й стадией АК показатель снизился на 64,7 %, с 3-й стадией – на 79,2 %, с 4-й стадией – на 79,3 % по сравнению с дооперационными данными ($p = 0{,}001$).

Сумма баллов за выраженность дисфагии после операции уменьшилась у пациентов со 2-й стадией на 85,7 %, с 3-й стадией – на 82,6 %, с 4-й стадией – на 80,7 % ($p = 0{,}001$).

Анализ динамики симптома загрудинной боли показал, что в послеоперационном периоде наблюдений пациентам со 2-й стадией заболевания за счёт уменьшения загрудинной боли удалось набрать на 85,7 % меньше баллов, с 3-й стадией – на 77,2 %, с 4-й стадией – на 66,6 % ($p = 0{,}001$).

**ТАБЛИЦА 3**

**ПОКАЗАТЕЛИ МАНОМЕТРИИ ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

**TABLE 3**

**INDICATORS OF ESOPHAGEAL AND ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION MANOMETRY BEFORE AND AFTER SURGERY**

| Параметры | Контрольная группа | Стадии АК | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | до операции* | | | после операции* | | |
| | | 2-я | 3-я | 4-я | 2-я | 3-я | 4-я |
| Базальный тонус пищевода, мм рт. ст. | 3,9 ± 0,6 | 4,8 ± 0,3 | 6,4 ± 0,4 | 8,3 ± 0,4 | 4,1 ± 0,2 | 5,3 ± 0,3 | 6,7 ± 0,4 |
| Амплитуда сокращений пищевода в верхней трети, мм рт. ст. | 12,9 ± 0,2 | 13,9 ± 0,6 | 12,1 ± 0,4 | 10,2 ± 0,6 | 15,8 ± 0,3 | 15,4 ± 0,3 | 13,8 ± 0,5 |
| Амплитуда сокращений пищевода в средней трети, мм рт. ст. | 22,1 ± 0,2 | 23,0 ± 0,2 | 18,5 ± 0,4 | 15,6 ± 0,7 | 24,1 ± 0,5 | 20,4 ± 0,4 | 17,4 ± 0,6 |
| Амплитуда сокращений пищевода в нижней трети, мм рт. ст. | 24,8 ± 0,3 | 25,8 ± 0,6 | 18,3 ± 0,7 | 12,4 ± 0,3 | 28,1 ± 0,3 | 21,9 ± 0,5 | 15,4 ± 0,5 |
| Тонус НПС, мм рт. ст. | 10,9 ± 0,8 | 17,3 ± 0,5 | 20,5 ± 0,6 | 23,1 ± 0,4 | 16,1 ± 0,3 | 16,5 ± 0,7 | 17,2 ± 0,4 |

**Примечание.** * – статистическая значимость между группами по всем параметрам $p < 0{,}05$.

**ТАБЛИЦА 4**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ АХАЛАЗИЕЙ КАРДИИ ПО ШКАЛЕ ЭКАРДТА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

**TABLE 4**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE SURVEY OF PATIENTS WITH ACHALASIA ON THE ECKARDT SCALE BEFORE AND AFTER SURGERY**

| Стадия АК | Количество больных | Средний балл, $M \pm m$ | | Статистическая значимость |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 32 | До операции, $p_1$ | 5,9 ± 0,3 | $p_{1-2} < 0{,}05$ |
| | | После операции, $p_2$ | 1,2 ± 0,2 | $p_{3-4} < 0{,}05$ |
| | | | | $p_{5-6} < 0{,}05$ |
| 3 | 54 | До операции, $p_3$ | 9,01 ± 0,1 | $p_{1-3} < 0{,}05$ |
| | | После операции, $p_4$ | 1,6 ± 0,4 | $p_{1-5} < 0{,}05$ |
| | | | | $p_{3-5} > 0{,}05$ |
| 4 | 20 | До операции, $p_5$ | 10,2 ± 0,1 | $p_{2-4} < 0{,}05$ |
| | | После операции, $p_6$ | 2,3 ± 0,3 | $p_{2-6} < 0{,}05$ |
| | | | | $p_{4-6} < 0{,}05$ |

**ТАБЛИЦА 5**

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АХАЛАЗИИ КАРДИИ ПО ШКАЛЕ ЭКАРДТА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ**

**TABLE 5**

**DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF ACHALASIA OF THE CARDIA ON THE ECKARDT SCALE IN THE PRE- AND POSTOPERATIVE PERIODS**

| Параметр | Стадии АК | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | баллы до операции* | | | баллы после операции* | | |
| | 2-я ($n$ = 32) | 3-я ($n$ = 54) | 4-я ($n$ = 20) | 2-я ($n$ = 32) | 3-я ($n$ = 54) | 4-я ($n$ = 20) |
| | $p_1$ | $p_2$ | $p_3$ | $p_4$ | $p_5$ | $p_6$ |
| ИМТ | 1,7 ± 0,3 | 2,4 ± 0,2 | 2,9 ± 0,3 | 0,6 ± 0,1 | 0,5 ± 0,1 | 0,6 ± 0,3 |
| Дисфагия | 2,1 ± 0,1 | 2,3 ± 0,1 | 2,6 ± 0,1 | 0,3 ± 0,1 | 0,4 ±0,1 | 0,5 ± 0,04 |
| Загрудинная боль | 1,4 ± 0,2 | 2,2 ± 0,3 | 2,4 ± 0,1 | 0,2 ± 0,02 | 0,5 ± 0,1 | 0,8 ± 0,05 |
| Регургитация | 0,7 ± 0,1 | 2,1 ± 0,2 | 2,3 ± 0,1 | 0,1 ± 0,03 | 0,2 ± 0,02 | 0,4 ± 0,03 |

**Примечание.** * – по критерию ИМТ: $p_{1-2} = 0{,}001$, $p_{1-3} = 0{,}001$, $p_{2-3} = 0{,}001$, $p_{4-5} = 0{,}05$, $p_{4-6} = 0{,}02$, $p_{5-6} = 0{,}03$, $p_{1-4} = 0{,}001$, $p_{2-5} = 0{,}001$, $p_{3-6} = 0{,}001$; по критерию дисфагия: $p_{1-2} = 0{,}001$, $p_{1-3} = 0{,}001$, $p_{2-3} = 0{,}001$, $p_{4-5} = 0{,}05$, $p_{4-6} = 0{,}05$, $p_{5-6} = 0{,}05$, $p_{1-4} = 0{,}001$, $p_{2-5} = 0{,}001$, $p_{3-6} = 0{,}001$; по критерию загрудинной боли: $p_{1-2} = 0{,}001$, $p_{1-3} = 0{,}001$, $p_{2-3} = 0{,}001$, $p_{4-5} = 0{,}001$, $p_{4-6} = 0{,}001$, $p_{5-6} = 0{,}001$, $p_{1-4} = 0{,}001$, $p_{2-5} = 0{,}001$, $p_{3-6} = 0{,}001$; по критерию регургитации: $p_{1-2} = 0{,}001$, $p_{1-3} = 0{,}001$, $p_{2-3} = 0{,}05$, $p_{4-5} = 0{,}05$, $p_{4-6} = 0{,}001$, $p_{5-6} = 0{,}05$, $p_{1-4} = 0{,}001$, $p_{2-5} = 0{,}001$, $p_{3-6} = 0{,}001$.

**ТАБЛИЦА 6**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПО ОПРОСНИКУ SF-36 ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

**TABLE 6**

**RESULTS OF ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS ACCORDING TO THE SF-36 QUESTIONNAIRE BEFORE AND AFTER SURGERY**

| Сумма баллов | Физический компонент здоровья | | | | Психологический компонент здоровья | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PF | RP | BP | GH | VT | SF | RE | MH |
| До операции | 35,7 | 33,4 | 36,9 | 37,5 | 36,2 | 33,9 | 31,6 | 29,1 |
| После операции | 78,2 | 77,4 | 83,9 | 72,4 | 73,3 | 86,6 | 78,7 | 81,9 |

После операции за счёт уменьшения выраженности симптома регургитации пациентам со 2-й стадией АК удалось набрать на 85,7 % меньше баллов, с 3-й стадией – на 90,4 %, с 4-й стадией – на 82,6 %, чем исходные данные ($p$ = 0,001).

Определение гастроинтестинального индекса качества жизни, по данным опросника GIQLI, показало, что у больных до оперативного вмешательства он составил 82,4 балла, что ниже максимального значения (144 балла) на 42,8 % ($p$ < 0,001). А после проведения оперативного вмешательства данный показатель составил 122,1 балла, что было ниже максимального значения на 15,2 % ($p$ < 0,001) и соответствовало увеличению на 48,2 %. После проведения оперативного вмешательства в отдалённом периоде отличные и хорошие результаты (с наибольшей суммой балов) были получены в группе больных со 2-й стадией АК, при этом неудовлетворительных результатов не наблюдалось даже в группе пациентов с 4-й стадией заболевания.

По данным опросника SF-36, который определяет качество жизни (физический и психологический компоненты), отмечалось повышение среднего балла на 43,1 % для физического компонента, на 48,1 % – для психологического компонента ($p$ < 0,001) (табл. 6).

Приведём клинический пример восстановления проходимости пищевода для пищевого болюса у пациентки Н., 56 лет, с 4-й стадией АК после оперативного лечения. Из анамнеза болезни известно, что больной себя считала около 8 лет, когда вначале стала замечать трудности при проглатывании твёрдой пищи, со временем перестала свободно проходить и кашицеобразная пища, пациентка была вынуждена запивать пищу водой, вытягивать шею при глотании. За период болезни пациентка похудела на 10 кг, ИМТ составил 18,8. Значительно страдало качество повседневной жизни больной: ей приходилось спать полусидя, иначе во время сна у неё возникали приступы кашля и рвоты, пациентка боялась наклонов туловища вперёд, не могла зашнуровать обувь, помыть пол, так как при этом часто возникала рвота. Пациентка анкетирована по опросникам, проведены инструментальные методы обследования функции пищевода до и после оперативного лечения. До операции, при проведении рентгеноскопии пищевода и желудка выявлено: пищевод атоничен, диаметр пищевода расширен до 85 мм, симптомом «птичьего клюва» в дистальном отделе, длина тонизированного участка около 10 мм, пищевод был извит, диаметр кардии в момент открытия составлял 5 мм, задержка эвакуации бариевой взвеси составляла 30 минут, газовый пузырь желудка отсутствовал (рис. 1).

Эндоскопическое исследование пищевода и желудка выявило наличие хронического эзофагита, остатки пищевых масс и большое количество слизи в просвете

пищевода, эндоскоп в желудок прошёл со значительной нагрузкой на аппарат. По данным 24-часовой внутрипищеводной pH-метрии патологических ГЭР у пациентки не отмечено. При проведении внутрипищеводной манометрии выявлено снижение тонуса пищевода. Тонус НПС достигал 24 мм рт. ст.

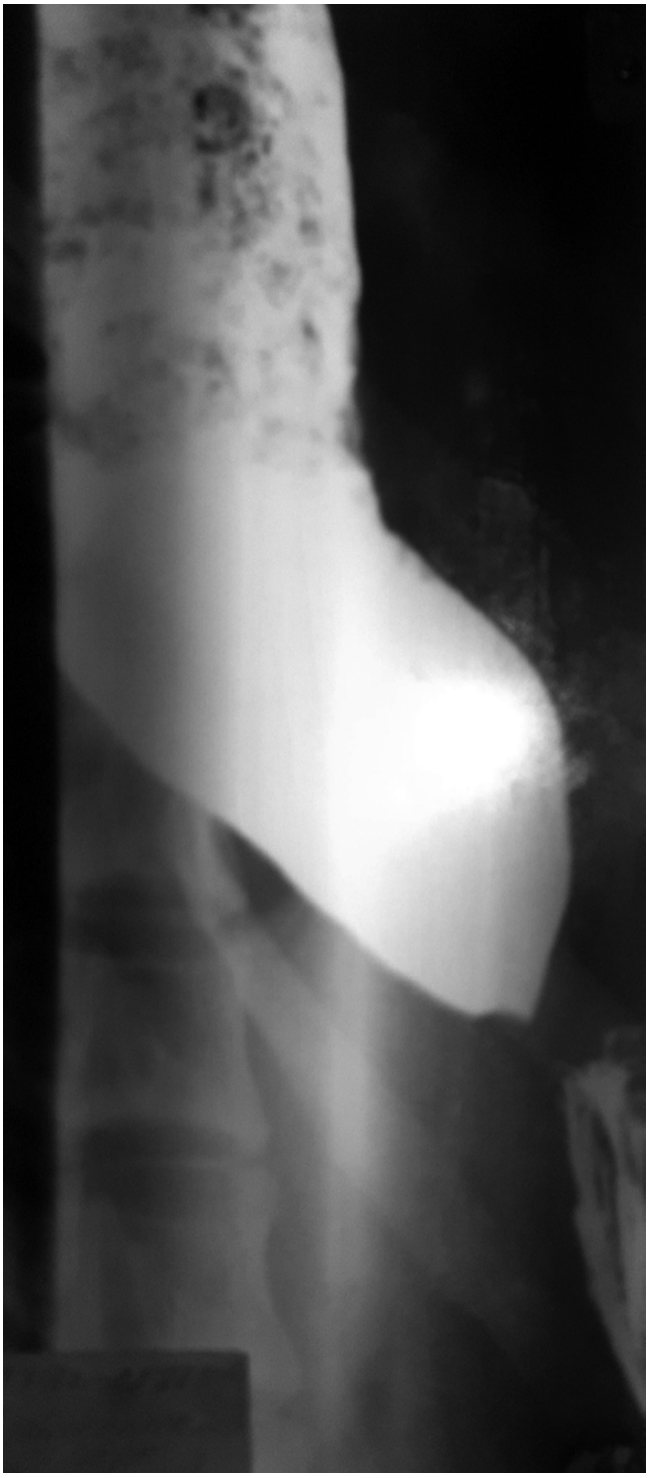


***РИС. 1.***

*Рентгенограмма пищевода больной Н. 56 лет с ахалазией пищевода 4-й стадии до операции*

***FIG. 1.***

*Esophagus X-ray of the 56-year-old patient M. with stage 4 achalasia of cardia before surgery*

До оперативного лечения при анкетировании по шкале Экардта пациентка набрала 9 баллов, по опроснику GIGLI – 75 баллов и по опроснику SF-36 – 56 баллов. Набранные баллы по всем трём опросникам соответствовали неудовлетворительному результату. В 2009 г. было проведено оперативное лечение – эзофагокардиомиотомия по Геллеру с передней гемиэзофагофундопликацией по Дору. В послеоперационном периоде осложнений у больной не наблюдалось.

Контрольное обследование через 5 лет (2014 г.) показало, что дисфагия пациентку беспокоила редко, и то только при проглатывании пищи твёрдой консистенции; для улучшения прохождения пищи, пациентка запивала её водой. ИМТ увеличился и достиг 19,8. Результаты рентгеноскопии пищевода и желудка: пищевод проходим свободно, диаметр 30 мм (уменьшился на 55 мм), задержки контраста бариевой взвеси не обнаружено, барий поступал в желудок медленно, но без задержки начала эвакуации, газовый пузырь желудка присутствовал (рис. 2). Данных за желудочно-пищеводный рефлюкс при проведении 24-часовой pH-метрии не выявлено. При проведении 24-часовой pH-метрии общее число ГЭР было 5, лёжа – 5, стоя – 0. Тонус НПС при манометрии составил 17 мм рт. ст. (снизился на 7 мм рт. ст.). При сравнении послеоперационных показателей с показателями пациентов контрольной группы выявлено, что диаметр пищевода после операции хоть и уменьшился, но был больше на 57 % в сравнении с диметром пищевода пациентов контрольной группы, тонус НПС после операции уменьшился на 29 % относительно исходных данных, но не достиг нормальных значений и был выше показателей пациентов контрольной группы на 55,9 %. По шкале Экардта пациентка набрала 5 баллов, по опроснику GIGLI – 133 балла, по опроснику SF-36 – 96 баллов. Результаты по трём опросникам были оценены как удовлетворительные, пациентка субъективно определяла своё состояние как удовлетворительное.

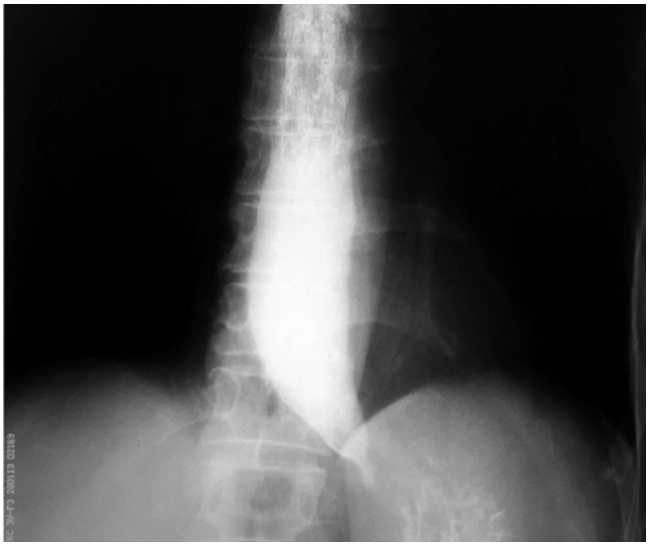


***РИС. 2.***

*Рентгенограмма пищевода больной Н. через 5 лет после оперативного лечения*

***FIG. 2.***

*Esophagus X-ray of patient N. in 5 years after surgical treatment*

Данный клинический пример свидетельствует о клинических и функциональных изменениях у больной с четвёртой стадией ахалазии кардии после проведения органосохраняющего оперативного вмешательства, а именно, в значительной мере сократился диаметр пищевода, была восстановлена эвакуаторная функция пищевода, по данным pH-метрии патологических гастроэзофагеальных рефлюксов не наблюдалось, был купирован эзофагит, и по результатам трёх применявшихся опросников качество жизни было удовлетворительным.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что видеоэндоскопическая эзофагомиотомия по Геллеру с передней фундопликацией по Дору статистически значимо способствует снижению выраженности клинических проявлений у больных со 2–4-й стадиями АК и улучшает качество жизни больных в отдалённом периоде наблюдений. Аналогичные данные получены некоторыми отечественными и зарубежными авторами [10, 11, 12]. Оценка качества жизни пациентов после оперативного лечения является важным критерием эффективности проведённой операции [13], и так как качество жизни пациентов, согласно инструментальным методам оценки функции пищевода и результатам трёх специальных опросников, улучшается даже при 4-й стадии заболевания, мы считаем целесообразным рекомендовать органосохраняющую операцию этой группе пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты манометрии пищевода и пищеводно-желудочного перехода в отдалённом послеоперационном периоде доказывают эффективность видеоэндоскопической органосохраняющей эзофагокардиомиотомии по Геллеру, дополненной фундопликацией по Дору, в группе пациентов с 2–4-й стадиями АК ($p < 0,05$).

Данные рентгеноскопии пищевода и желудка показывают статистически значимое уменьшение диаметра пищевода в послеоперационном периоде наблюдений во всех группах пациентов ($p < 0,001$), у больных со 2-й стадией диаметр пищевода уменьшился на 23 мм, с 3-й стадией – на 36,2 мм, с 4-й стадией – на 51,9 мм по сравнению с дооперационными данными. Ближе к среднему значению диаметра пищевода контрольной группы (19,1 мм) были показатели пациентов со 2-й стадией, что позволяет нам рекомендовать оперативное лечение уже при 2-й стадии АК.

Согласно результатам анкетирования больных АК по опросникам GIGLI, SF-36 и шкале Экардта, видеолапароскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллеру, дополненная гемиэзофагофундопликацией по Дору, приводит к существенному улучшению качества жизни пациентов, что позволяет нам рекомендовать её при 4-й стадии заболевания.

**Финансирование**

Работа является частью диссертационного исследования согласно плану научных исследований ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и финансирования не имела.

**Конфликт интересов**

У авторов отсутствуют конфликты интересов, связанные с публикацией данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Richter JE. Achalasia – an update. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16(3): 232-242. doi: 10.5056/jnm.2010.16.3.232

2. Spechler SJ. Clinical manifestation and diagnosis of achalasia. In: Wellesley R. (ed.). *UpToDate in gastroenterology and hepatology.* UpToDate Inc.; 2008.

3. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(8): 1238-1249. doi: 10.1038/ajg.2013.196

4. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y., Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010; 42(4): 265-271. doi: 10.1055/s-0029-1244080

5. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW, et al. European guideline on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(1): 13-33. doi: 10.1177/2050640620903213

6. Анипченко А.Н., Аллахвердян А.С. Диагностика и лечение ахалазии кардии: Клиническая лекция. *Московский хирургический журнал*. 2018; 4: 5-13. doi: 10.17238/issn2072-3180.2018.4.5-13

7. Низамходжаев З.М., Лигай Р.Е., Цой А.О., Шагазатов Д.Б., Хаджибаев Ж.А., Нигматуллин Э.И., и др. Опыт применения миниинвазивных методов лечения у больных с запущенными стадиями ахалазии кардии. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020; 23(2): 49-57. doi: 10.17223/1814147/73/06

8. Ручкин Д.В. Оконская Д., Ян М. Эзофагэктомия как способ радикального лечения ахалазии кардии терминальной стадии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(1): 62-70. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-62-70

9. Watson TJ. Esophagectomy for end-stage achalasia. *World J Surg*. 2015; 39(7): 1634-1641. doi: 10.1007/s00268-015-3012-x

10. Оскретков В.И., Ганков В.А., Балацкий Д.В., Гурьянов А.А., Андреасян А.Р., Овсепян М.А. Эндохирургия функциональных нарушений замыкательной функции кардии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 3(105): 31-37. doi: 10.20333/2500136-2017-3-31-37

11. Scott PD, Harold KL, Heniford RBT, Jaroszewski DE. Results of laparoscopic Heller myotomy for extreme megaesophagus: An alternative to esophagectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009; 19(3): 198-200. doi: 10.1097/SLE.0b013e3181a6dd58

12. Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Шарапов Т.Л., Иванов А.И., Бакиров М.Р. Отдалённые результаты эндохирургического лечения ахалазии кардии. *Эндоскопическая хирургия*. 2016; 22(5); 3-6. doi: 10.17116/endoskop20162253-5

13. Ross D, Richter J, Velanovich V. Health-related quality of life and physiological measurements in achalasia. *Dis Esophagus*. 2016; 30(2): 1-5. doi: 10.1111/dote.12494

## REFERENCES


1. Richter JE. Achalasia – an update. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16(3): 232-242. doi: 10.5056/jnm.2010.16.3.232

2. Spechler SJ. Clinical manifestation and diagnosis of achalasia. In: Wellesley R. (ed.). *UpToDate in gastroenterology and hepatology.* UpToDate Inc.; 2008.

3. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(8): 1238–1249. doi: 10.1038/ajg.2013.196

4. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y., Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010; 42(4): 265-271. doi: 10.1055/s-0029-1244080

5. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW, et al. European guideline on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(1): 13-33. doi: 10.1177/2050640620903213

6. Anipchenko AN, Allahverdyan AS. Diagnosis and treatment of achalasia of cardia: Clinical lecture. *Moscow Surgical Journal*. 2018; 4; 5-13. (In Russ.). doi: 10.17238/issn2072-3180.2018.4.5-13

7. Nizamkhodjaev ZM, Ligay RE, Tsoy AO, Shagazatov DB, Khadjibaev ZhA, Nigmatullin EI, et al. Experience of application of minimally invasive methods of treatment patients with launched stages of achalasia. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2020; 23(2); 49-57. (In Russ.). doi: 10.17223/1814147/73/06

8. Ruchkin DV, Okonskaya D, Yan M. Esophagectomy as a method of radical treatment of end-stage cardia achalasia. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2019; 12(1): 62-70. (In Russ.). doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-62-70

9. Watson TJ. Esophagectomy for end-stage achalasia. *World J Surg*. 2015; 39(7): 1634-1641. doi: 10.1007/s00268-015-3012-x

10. Oskretkov VI, Gankov VA, Balatskiy DV, Guryanov AA, Andreasyan AR, Ovsepyan MA. Endosurgery of functional disorders in closing function of the cardia. *Siberian Medical Review*. 2017; 3(105): 31-37. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2017-3-31-37

11. Scott PD, Harold KL, Heniford RBT, Jaroszewski DE. Results of laparoscopic Heller myotomy for extreme megaesophagus: An alternative to esophagectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009; 19(3): 198-200. doi: 10.1097/SLE.0b013e3181a6dd58

12. Burmistrov MV, Sigal EI, Sharapov TL, Ivanov AI, Bakirov MR. Long-term results of endosurgical treatment of achalasia. Endoscopic surgery. 2016; 22(5): 3-6. (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2018-7-15-20

13. Ross D, Richter J, Velanovich V. Health-related quality of life and physiological measurements in achalasia. *Dis Esophagus*. 2016; 30(2): 1-5. doi: 10.1111/dote.12494



**Сведения об авторах**

***Цеймах Евгений Александрович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yea220257@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0628-8688

***Ганков Виктор Анатольевич*** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: viktorgankov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9314-7180

***Багдасарян Гаяне Игитовна*** – ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ms.bag1973@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8599-825X

***Андреасян Армен Ромикович*** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: andreasyanarm@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-3113-8734

***Масликова Светлана Анатольевна*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maslikova18@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5542-9707

**Information about the authors**

***Evgeny A. Tseimakh*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, e-mail: yea220257@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0628-8688

***Viktor A. Gankov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, e-mail: viktorgankov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9314-7180

***Gayane I. Bagdasaryan*** – Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, e-mail: ms.bag1973@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8599-825X

***Armen R. Andreasyan*** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, e-mail: andreasyanarm@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-3113-8734

***Svetlana A. Maslikova*** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, e-mail: maslikova18@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5542-9707

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
# EPIDEMIOLOGY

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ КОКСАРТРОЗОВ ПО ОТЧЁТАМ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

**Корьяк В.А.** [1],
**Ботвинкин А.Д.** [1],
**Сороковиков В.А.** [2, 3]

[1] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)
[2] ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)
[3] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Корьяк Валентина Александровна,**
e-mail: koryakvalentina@list.ru

### РЕЗЮМЕ

*Показатели распространённости коксартроза необходимы для оценки социально-экономической значимости этой патологии и расчёта потребности в эндопротезировании. Сведения об оказании медицинской помощи пациентам с коксартрозом представлены в отчётах различных медицинских организаций, но в статистических отчётах на уровне региона эта нозологическая форма отдельной строкой не учитывается.*

***Цель исследования.*** *Оценить распространённость коксартроза на основе комбинированного использования медицинской документации из различных источников в регионе, имеющих специализированную клинику для протезирования крупных суставов.*

***Методы.*** *Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование по материалам Иркутской области за 10 лет (2008–2017 гг.). Использовано 3 основных источника данных о пациентах с коксартрозом: сплошные и рандомизированные выборки по обращаемости населения в поликлиники (n = 24 029), сведения бюро медико-социальной экспертизы по инвалидности (n = 19 081) и сведения специализированной клиники по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава (ТЭТС) (n = 6227). Проанализированы динамика показателей по годам, распределение пациентов по полу, возрасту и группам инвалидности. Региональные показатели инцидентности и превалентности коксартроза рассчитаны на основе экстраполяции выборочных данных.*

***Результаты.*** *Рассчитаны следующие среднегодовые региональные показатели для пациентов с коксартрозом: первичная обращаемость в поликлиники (инцидентность) – 73,8 (71,9–75,7) при кратности обращений 1,9 раза в год; частота операций ТЭТС – 3,3 (3,0÷3,6), инвалидность – 10,1 (10,0÷10,3). Медиана возраста пациентов при первичном обращении составила 61 год (Q1 = 46; Q3 = 76). Доля мужчин среди разных групп пациентов колебалась от 41 до 44 %, доля инвалидов среди пациентов поликлиники и хирургического стационара – от 45,2 до 47,1 %. Оценочный показатель превалентности коксартроза среди взрослого населения составил 413,5 (410,6÷416,4) / 10000. Заключение. Описанный в статье алгоритм эпидемиологического анализа предлагается в качестве первого этапа оценки социально-экономической значимости коксартроза и региональной потребности в эндопротезировании крупных суставов.*

***Ключевые слова:*** *коксартроз, эпидемиология, инцидентность, превалентность, инвалидность, эндопротезирование тазобедренного сустава*

Статья поступила: 05.12.2021
Статья принята: 18.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сороковиков В.А. Эпидемиологическая оценка распространённости коксартрозов по отчётам медицинских организаций. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 282-291. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.28

# EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF COXARTHROSIS ACCORDING TO REPORTS FROM MEDICAL ORGANIZATIONS

**Koryak V.A.** [1],
**Botvinkin A.D.** [1],
**Sorokovikov V.A.** [1, 2]

[1] Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)
[2] Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)
[3] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
**Valentina A. Koryak,**
e-mail: koryakvalentina@list.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Coxarthrosis prevalence rates are necessary to assess the socio-economic significance of this pathology and to calculate the need for endoprosthetics. Information about the provision of medical care to patients with coxarthrosis is presented in the reports of various medical organizations, but in state statistical reports at the regional level this nosological form is not taken into account as a separate line.*
***The aim.*** *To estimate the prevalence of coxarthrosis based on the combined use of medical records from various sources in a region with a specialized clinic for prosthetics of large joints.*
***Materials and methods.*** *A retrospective descriptive epidemiological study based on materials from the Irkutsk region for 10 years (2008–2017) was carried out. Three main sources of data on patients with coxarthrosis were used: continuous and randomized samples based on population visits to polyclinics (n = 24 029), information from the bureau of medical and social expertise on disability (n = 19 081) and information from a specialized clinic on total hip arthroplasty (THAP) (n = 6227). The dynamics of indicators by years, the distribution of patients by sex, age and groups of disabilities have been analyzed. Regional indicators of incidence and prevalence of coxarthrosis were calculated based on extrapolation of sample data.*
***Results.*** *The following average annual regional indicators for patients with coxarthrosis were calculated: primary visits to polyclinics (incidence) – 73.8 (71.9–75.7) with a frequency of visits 1.9 times a year, the frequency of THAP operations – 3,3 (3,0÷3,6), disability – 10.1 (10.0÷10.3). The median age of patients at the initial visit was 61 years (Q1 = 46; Q3 = 76). The proportion of men among different groups of patients ranged from 41 to 44 %, the proportion of disabled people among patients of the polyclinic and surgical hospital – from 45.2 to 47.1 %. The estimated prevalence of coxarthrosis among the adult population was 413.5 (410,6÷416,4) / 10000.*
***Conclusions.*** *The epidemiological analysis algorithm described in the article is proposed as the first stage in assessing the social and economic significance of coxarthrosis and the regional need for arthroplasty of large joints.*

***Key words:*** *coxarthrosis, epidemiology, incidence, prevalence, disability, hip arthroplasty*

Received: 05.12.2021
Accepted: 18.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Koryak V.A., Botvinkin A.D., Sorokovikov V.A. Epidemiological assessment of the prevalence of coxarthrosis according to reports from medical organizations. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 282-291. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.28

## ОБОСНОВАНИЕ

В Российской Федерации (РФ) коксартрозы занимают второе место в структуре суставной патологии по заболеваемости и первое место – по срокам временной и стойкой утраты трудоспособности. Это одна из наиболее распространённых и экономически значимых форм остеоартрозов (ОА) [1]. Заболевание часто приводит к инвалидности, профессиональной непригодности и значительному снижению качества жизни. Патология распространена преимущественно среди взрослого населения; основной группой риска являются пациенты старших возрастных групп [2]. В настоящее время тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов (ТЭТС) является одним из наиболее эффективных хирургических технологий для реабилитации пациентов с этой патологией. Высокая клиническая эффективность оперативного лечения коксартроза приводит к ежегодному росту числа операций [3, 4]. Например, в Дании показатель первичного эндопротезирования за 1996–2002 гг. увеличился с 19,2 (17,9–20,5) до 21,1 (19,8–22,4) на 100 000 жителей [5]. В связи с ростом численности старших возрастных групп и людей с избыточной массой тела ожидается увеличение спроса на этот вид медицинской помощи во многих странах [4, 6].

В Российской Федерации, как и во многих других странах, отсутствует статистический учёт заболеваемости коксартрозом. Эта патология регистрируется вместе с другими болезнями костно-мышечной системы (M00–M19) в строке «остеоартрозы» (M15–M19). Заболевание характеризуется постепенным началом и хроническим течением, поэтому для анализа необходимы многолетние данные. Пациенты в течение жизни многократно обращаются за медицинской помощью, и многие проходят освидетельствование на инвалидность.

Расчёт показателей, характеризующих частоту встречаемости болезни, – важнейший этап исследований по оценке ущерба и социально-экономической эффективности лечебно-профилактических мероприятий [7]. Кроме того, данные о распространённости патологии необходимы для расчёта потребности в различных видах медицинской помощи, в том числе операций по ТЭТС. С этой целью проведены исследования по определению распространённости коксартрозов в некоторых регионах РФ [8]. Полученные результаты неоднозначны и в значительной степени зависят от подходов к расчётам и качества исходных данных. Так, по материалам г. Новосибирска, показатель распространённости тяжёлых форм коксартроза составил 12,6 на 10 000 населения [9]. В зарубежных исследованиях распространённость всех форм коксартроза оценивалась в пределах от 0,8 до 7,4 % в зависимости от источника данных [6, 10]. По данным опроса, распространённость коксартроза составила 8,2 % [11].

Операция по замене тазобедренного сустава относится к высокотехнологичным видам медицинской помощи. В Иркутской области операции по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава (ТЭТС) выполняются с 1975 г. в Иркутском научном центре хирургии и травматологии (ИНЦХТ). За прошедший период в ИНЦХТ накоплены многолетние статистические данные, характеризующие контингент пациентов и эффективность лечения [12]. Этот вид медицинской помощи может оказываться в рамках системы обязательного медицинского страхования, что определяет необходимость ежегодного планирования числа операций крупными ортопедическими центрами. На уровне региона в качестве ориентира обычно используется среднее количество операций за предыдущие годы.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространённость коксартроза на основе комбинированного использования медицинской документации из различных источников в регионе, имеющем специализированную клинику для протезирования крупных суставов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование с использованием сплошных и рандомизированных совокупностей данных за 2008–2017 гг. Сплошные выборки использованы для расчёта показателей и оценки их динамики по годам; по случайным выборкам оценивали распределение пациентов по полу, возрасту и некоторым другим характеристикам. Рандомизацию проводили с помощью генератора случайных чисел программы Excel (Microsoft Corp., США). Расчёт необходимого объёма выборок выполнен в программе EpiInfo (CDC, США) [13].

Для оценки распространённости коксартрозов независимо от этиологии использовано три разных источника информации:

1. Первичные данные амбулаторно-поликлинической службы по обращаемости населения включали статистические талоны (форма 025-12/у) поликлиник трёх населённых пунктов Иркутской области: г. Иркутск (ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»), г. Шелехов (ОГБУЗ «Шелеховская районная больница»), пос. Усть-Ордынский (ОГБУЗ «Областная больница № 2»). В областном центре проживает более 20 % жителей области. Для г. Шелехова характерна занятость населения в промышленном производстве; поликлиника пос. Усть-Ордынский обслуживает сельское население. Всего учтено 24 029 законченных случаев обращения по поводу коксартроза (M16.0–M16.9), из которых сформирована рандомизированная выборка (378 пациентов, или 1,6 % от общего числа).

2. Сведения о числе лиц, впервые или повторно прошедших освидетельствование на признание инвалидами вследствие коксартроза ($n$ = 19 081), полученные в Главном бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации. В случайную выборку включено 377 пациентов (2,0 % от общего числа).

3. Сведения о пациентах ($n$ = 6227), получивших оперативное лечение с заменой тазобедренного сустава, из историй болезни в клинике ИНЦХТ. Объём случайной выборки составил 362 случая (5,8 % от общего числа).

Показатели заболеваемости, инвалидности и частоты операций ТЭТС рассчитаны на 10 000 взрослого населения [14, 15]. В расчётах использованы среднегодовые показатели численности населения и средней ожидаемой продолжительности жизни (СОПЖ) в Иркутской области за анализируемый период [16]. Для расчёта относительных показателей, средних величин, их ошибок и доверительных интервалов с уровнем значимости 95 % (95% ДИ), темпов роста/снижения и коэффициентов корреляции Спирмена использовали онлайн-калькулятор «Медицинская статистика» [17]. Графический анализ выполнен с помощью программы Excel (Microsoft Corp., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Динамика изменения показателей по годам.** Общее число обращений по поводу коксартрозов в выбранные для анализа поликлиники за анализируемый период времени увеличивалось (рис. 1).

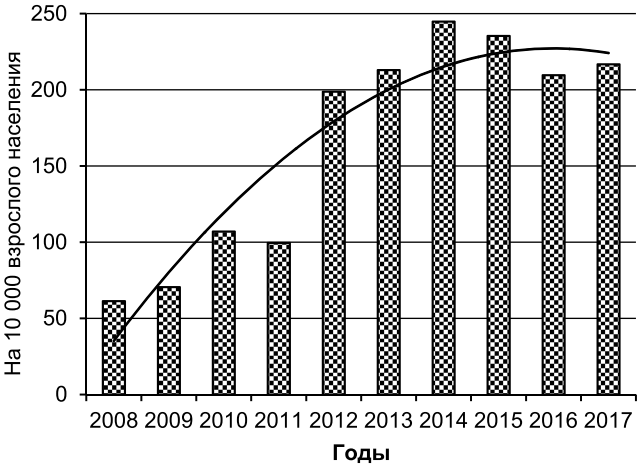



***РИС. 1.***

*Динамика показателей обращаемости по поводу коксартрозов по сумме выборочных данных трёх поликлиник в Иркутской области за 2008–2017 гг. (на 10 000 взрослого населения) с полиноминальной линией тренда*

***FIG. 1.***

*Dynamics of indicators of appealability for coxarthrosis according to the sum of sample data from three polyclinics in the Irkutsk region for 2008–2017 (per 10 000 adult population)*

Темп прироста обращаемости по поводу коксартрозов составил 253,1 %. Показатели инвалидности в связи с коксартрозом и частота ТЭТС на фоне роста обращаемости за медицинской помощью в поликлиники снизились после 2011–2012 гг. (рис. 2).

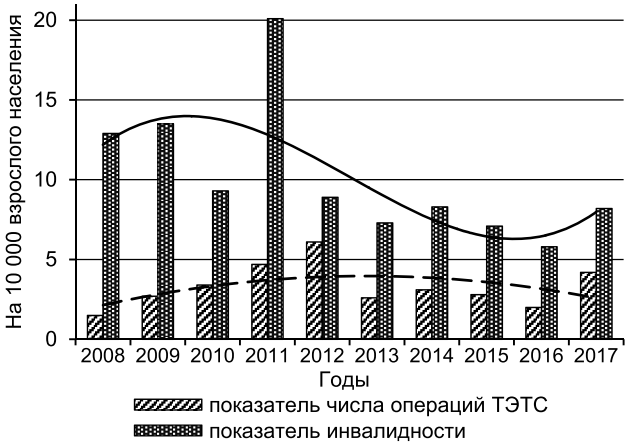



***РИС. 2.***

*Динамика показателей инвалидности вследствие коксартроза и числа операций ТЭТС в Иркутской области за 2008–2017 гг. (на 10 000 взрослого населения) с полиноминальными линиями тренда*

***FIG. 2.***

*Dynamics of indicators of disability due to coxarthrosis and the number of THAP operations in the Irkutsk region in 2008–2017 (per 10 000 adult population)*

Темп снижения показателей инвалидности после максимума в 2011 г. к концу периода составил 53,2 %, темп снижения частоты протезирования после максимума в 2012 г. – 62,5 %. Корреляционная связь показателей инвалидности и ТЭТС по годам была прямая, слабая и статистически не значимая ($\rho$ = 0,285; $p$ > 0,05).

**Расчёт среднегодовых показателей обращаемости.** Рассчитано число больных, обращавшихся в поликлиники независимо от сроков установления диагноза и обратившихся впервые. Рабочие файлы отделов медицинской статистики содержали развёрнутую информацию о пациентах, что позволило исключить статистические талоны с повторным обращением одного больного за медицинской помощью по поводу коксартроза за анализируемый период. Количество пациентов без повторных обращений использовалось для расчёта инцидентности и кратности обращений.

Число пациентов, обратившихся за медицинской помощью впервые, оказалось меньше общего числа обращений по поводу коксартроза на 49,2 %. В среднем пациент с коксартрозом обращался за медицинской помощью 1,9 раза в год. Наиболее высокие среднегодовые показатели отмечены в областном центре (табл. 1).

Проведена экстраполяция этих данных на общую численность взрослого населения региона. Учитывая более высокие показатели обращаемости в областном центре, экстраполяция выполнена раздельно для г. Иркутска, остальной части городского населения и сельского населения с последующим суммированием данных (табл. 2). Для этого использованы среднегодовые показатели численности городского и сельского населения Иркутской области. При таком расчете интенсивный показатель первичной обращаемости в Иркутской области составил 73,8 (71,9–75,7), а показатель общего

**ТАБЛИЦА 1**

**РАСЧЁТ СРЕДНЕГОДОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБРАЩАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗАМИ И КРАТНОСТИ ОБРАЩЕНИЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ ЗА 2008–2017 ГГ. ПО ВЫБОРОЧНЫМ ДАННЫМ ТРЁХ ПОЛИКЛИНИК ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

**TABLE 1**

**CALCULATION OF THE AVERAGE ANNUAL RATES OF PATIENTS WITH COXARTHROSIS AND THE FREQUENCY OF VISITS TO OUTPATIENT CLINICS FOR 2008–2017 ACCORDING TO SAMPLE DATA FROM THREE CLINICS OF THE IRKUTSK REGION**

| Показатели | Данные по поликлиникам в различных типах поселений | | |
|---|---|---|---|
| | областной центр | городское поселение | сельское поселение |
| Численность прикреплённого взрослого населения, чел. | 70 000 | 50 000 | 25 000 |
| Среднегодовое число обращений, абс. | 1353 | 877 | 173 |
| Среднегодовой показатель общего числа обратившихся, на 10 000 взрослого населения (95% ДИ) | 193,3 (182,9÷203,7) | 175,4 (171,7÷179,1) | 69,2 (67,3÷71,1) |
| Среднегодовое число пациентов, обратившихся впервые, абс. | 833 | 300 | 151 |
| Кратность обращения в год (95% ДИ) | 1,6 (1,2÷2,0) | 2,9 (2,5÷3,3) | 1,1 (1,07÷1,23) |
| Среднегодовой показатель обратившихся впервые, на 10 000 взрослого населения (95% ДИ) | 119 (118,6÷119,4) | 60,0 (59,6÷60,4) | 60,4 (50,6÷70,2) |

**ТАБЛИЦА 2**

**РАСЧЁТ СРЕДНЕГОДОВОГО ЧИСЛА ОБРАЩЕНИЙ ПО ПОВОДУ КОКСАРТРОЗОВ ДЛЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

**TABLE 2**

**CALCULATION OF THE AVERAGE ANNUAL NUMBER OF VISITS FOR COXARTHROSIS FOR THE ADULT POPULATION OF THE IRKUTSK REGION**

| Показатели | Данные по группам населения, абс. (95% ДИ) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | население областного центра | прочее городское население | сельское население | все население области |
| Численность взрослого населения | 438494 | 1059240 | 383097 | 1880831 |
| Общее число обратившихся по поводу коксартроза | 8476 (8020÷8932) | 18579 (18187÷18971) | 2651 (2578÷2724) | 29706 (29360÷30037) |
| Число впервые обратившихся в течение года | 5218 (5200÷ 5236) | 6355 (6313÷6397) | 2314 (1938÷2689) | 13877 (13523÷14238) |

числа обращений – 157,9 (156,2÷159,6) на 10 000 взрослого населения.

**Расчёт среднегодовых показателей инвалидности.** Повторное освидетельствование пациенты с коксартрозом проходили в 1,6 раза чаще, чем первичное. В дальнейших расчётах использовали суммарный показатель, принимая его за распространённость инвалидности по коксартрозу среди взрослого населения (табл. 3). В структуре инвалидности преобладали пациенты с III группой инвалидности – 74,9 %, пациенты со II группой составляли 23,2 %, пациенты с I группой – 1,9 %.

**Расчёт среднегодовых показателей частоты ТЭТС.** Среднегодовой показатель частоты оперативных вмешательств отражает число пациентов с тяжёлыми формами коксартроза, включая пациентов с травматическим поражением тазобедренного сустава, доля которых не превышала 6,9 % (табл. 4).

**Характеристика состава пациентов по рандомизированным выборкам.** Медиана возраста пациентов в сравниваемых группах различалась незначительно (табл. 5). Пациенты, впервые обратившиеся в поликлинику, были несколько старше: по-видимому, за счет увеличения с возрастом распространённости коксартроза, в том числе таких форм болезни, при которых протезирование не показано или невозможно. Доля женщин среди пациентов всех трех групп была выше в сравнении с мужчинами, что согласуется с соотношением полов среди взрослого населения области (41 % и 59 %). В старших возрастных группах доля женщин значительно повышалась. Например, в возрасте 61 год доля женщин в популяции составляла 36 % и 64 %, что указывает на необходимость использования интенсивных показателей при оценке гендерных различий в частоте коксартроза. Среди инвалидов вследствие коксартроза преоблада-

**ТАБЛИЦА 3**

**ПОКАЗАТЕЛИ ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ИНВАЛИДОВ ПО КОКСАРТРОЗАМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2008–2017 ГГ.**

**TABLE 3**

**INDICATORS OF EXAMINATION OF DISABLED PEOPLE FOR COXARTHROSIS IN THE IRKUTSK REGION FOR 2008–2017**

| Этап освидетельствования | Общее число случаев за период | Среднегодовое число случаев (95% ДИ) | Среднегодовой показатель на 10 000 взрослых (95% ДИ) |
|---|---|---|---|
| Первичное освидетельствование | 7468 | 747 (714÷770) | 3,9 (3,8÷4,1) |
| Повторное освидетельствование | 11613 | 1161 (1134÷1190) | 6,2 (5,7÷6,6) |
| Всего | 19081 | 1908 (1876÷1932) | 10,1 (10,0÷10,3) |

**ТАБЛИЦА 4**

**ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ТЭТС В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2008–2017 ГГ.**

**TABLE 4**

**INDICATORS OF THE FREQUENCY OF SURGICAL INTERVENTIONS FOR THAP IN THE IRKUTSK REGION FOR 2008–2017**

| Варианты операции ТЭТС | Общее число случаев за период | Среднегодовое число случаев (95% ДИ) | Среднегодовой показатель на 10 000 населения (95% ДИ) |
|---|---|---|---|
| Одностороннее протезирование | 5349 | 535 (518÷560) | 2,8 (2,7÷2,9) |
| Двухстороннее протезирование | 878 | 88 (62÷106) | 0,5 (0,4÷0,6) |
| Всего | 6227 | 623 (588÷644) | 3,3 (3,0÷3,6) |

**ТАБЛИЦА 5**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ВОЗРАСТУ, ПОЛУ И ГРУППАМ ИНВАЛИДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗАМИ ПО ДАННЫМ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ВЫБОРОК**

**TABLE 5**

**DISTRIBUTION BY AGE, SEX AND DISABILITY GROUPS OF PATIENTS WITH COXARTHROSIS ACCORDING TO RANDOMIZED SAMPLES**

| Характеристики пациентов | | Группы пациентов | | |
|---|---|---|---|---|
| | | впервые обратившиеся в поликлинику (*n* = 378) | с установленной инвалидностью (*n* = 377) | оперированные по поводу ТЭТС (*n* = 362) |
| Возраст (годы), Me (Q1÷Q3) | | 61 (54÷76) | 58 (49,75÷64) | 56 (46÷64) |
| Мужчины, % (95% ДИ) | | 43,2 (43,1÷43,3) | 41 (40,97÷41,03) | 44 (43,97÷44,03) |
| Женщины, % (95% ДИ) | | 56,8 (56,7÷56,9) | 59 (58,97÷59,03) | 66 (65,97÷66,03) |
| Имеют инвалидность, % (95% ДИ) | | 47,1 (46,4÷47,8) | 100 | 45,2 (40,0÷50,4) |
| в том числе | I группа | 4,0 (2,0÷6,0) | 1,6 (0,3÷2,9) | 3 (1,2÷4,8) |
| | II группа | 26,7 (22,1÷31,3) | 15,4 (11,7÷19,1) | 8,8 (5,8÷11,8) |
| | III группа | 16,4 (12,6÷20,2) | 83 (79,1÷86,9) | 33,4 (28,4÷38,4) |

ли больные с III группой инвалидности. Около половины амбулаторных пациентов и стационарных больных, назначенных на протезирование тазобедренного состава, не имели инвалидности. Доля пациентов с I группой инвалидности была примерно одинаковой во всех сравниваемых группах пациентов и не превышала 4 % (табл. 5). В группе пациентов с ТЭТС городские жители значительно преобладали над сельскими – 71,4 % против 28,6 %. Доля городских и сельских жителей в структуре населения региона составила 79,6 % и 20,4 % соответственно.

**Оценка распространённости (превалентности) коксартроза.** Ориентировочный расчёт этого показателя основан на оценке медианы возраста пациента с коксартрозом на момент первичного обращения и вероятной продолжительности жизни пациента после первичного обращения, которая составляла в этот период 66,6 года. Разница между этими возрастами составила 5,6 года. Следовательно, если ежегодно впервые обращалось по поводу коксартроза 13 887 человек, то для расчёта превалентности это число следует умножить на 5,6. Рассчитанный таким образом показатель распространённости составил 77 767 человек, или 413,5 (410,6÷416,4) на 10 000 взрослого населения обоего пола (или 4,1 %).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассчитанные показатели, характеризующие частоту выявления коксартрозов в разных медицинских организациях, сведены в общую таблицу для сопоставления друг с другом и с ранее опубликованными данными (табл. 6). Показатель инвалидности отражает распространённость тяжёлых форм коксартроза [18, 19]. Рассчитанные нами суммарные показатели освидетельствования инвалидов и опубликованные ранее данные о распространённости тяжёлых форм сопоставимы. Так, распространённость тяжёлых форм патологии крупных суставов в Западной Сибири – 12,6/10 000 [9]. Следовательно, показатели инвалидности могут быть использованы в качестве ориентира для расчёта потребности в протезировании. Однако, по выборочным данным, представленным в таблице 5, лишь около половины пациентов имели инвалидность до операции. Кроме того, реальный показатель частоты ТЭТС оказался в 3 раза ниже показателя инвалидности. По-видимому, потребность в протезировании пока удовлетворяется не полностью. Частота ТЭТС в России, по данным НМИЦ ТО им. Н.И. Приорова, в 2015 г. составила 43,2 на 100 000 населения [20]. В Швеции с 1986–1997 гг. количество операций ТЭТС увеличилось на 20 %, до 113 на 100 000 жителей; в Нидерландах – на 68 %, до 112 на 100 000 совокупного населения. Авторы прогнозировали увеличение частоты эндопротезирования к 2020 г. как минимум на четверть в Швеции и почти наполовину в Нидерландах [4].

Показатели инцидентности и превалентности, рассчитанные нами по обращаемости населения за медицинской помощью, подтверждают, что поражения тазобедренного сустава широко распространены в регионе. Превалентность в пределах порядка соответствует данным, полученным на основе выборочных медицинских осмотров в соседнем регионе – Республике Саха (Якутия), где частота жалоб на ограничение подвижности в тазобедренных суставах в сочетании с объективными признаками (припухание в области сустава) составила 390 на 10 000 совокупного населения, а оценочный уровень распространённости коксартроза – 314,5 на 10 000 совокупного населения [21]. По данным НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, распространённость поражения крупных суставов в Москве составила 353,3 на 10 000 населения, при этом выделение коксартроза в отдельную нозологию не проводилось [22].

Общеизвестно, что показатели заболеваемости, рассчитанные по обращаемости населения, зависят от доступности медицинской помощи. С этим, очевидно, связаны различия показателей в разных типах населённых пунктов (см. табл. 1). На этапе экстраполяции соответствующая поправка была сделана, но из-за вариабельности обращаемости в различных городах и сельских районах невозможно исключить погрешности при расчёте региональных показателей. Выбранная нами сельская поликлиника расположена примерно в 150 км от областного центра, а г. Шелехов расположен в непосредственной близости от Иркутска. Однако часть населения региона проживает в удалённых северных районах. Поэтому рассчитанные нами показатели инцидентности и превалентности, по-видимому, занижены. Кроме того, фактическое проживание не всегда совпадает с местом регистрации, что также может искажать соотношение показателей заболеваемости городского и сельского населения. По-видимому, в результате миграционных процессов и большей доступности медицинской помощи обращаемость по поводу коксартроза в областном центре более соответствует реальной распространённости этой патологии в сравнении со среднеобластными показателями.

**ТАБЛИЦА 6**

**СВОДНЫЕ СРЕДНЕГОДОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ РЕГИСТРАЦИИ КОКСАРТРОЗА СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ И ИХ СООТНОШЕНИЕ**

**TABLE 6**

**SUMMARY AVERAGE ANNUAL RATES OF REGISTRATION OF COXARTHROSIS AMONG THE ADULT POPULATION OF THE IRKUTSK REGION ACCORDING TO DATA FROM VARIOUS SOURCES AND THEIR RATIO**

| Источники статистических данных и характеристика показателей | Величина и соотношение среднегодовых показателей | | |
|---|---|---|---|
| | на 10 000 взрослого населения (95%ДИ) | число пациентов (95% ДИ) | доля от числа впервые обратившихся (%) |
| Данные поликлиник по первичной обращаемости пациентов с коксартрозом (инцидентность) | 73,8 (71,9-75,7) | 13877 (13523÷14238) | 100 |
| Данные поликлиник по общему числу обращений пациентов с коксартрозом в году | 157,9 (156,2÷159,6) | 29706 (29379÷30018) | 214,1 |
| Данные регионального бюро МСЭ по инвалидности в связи с коксартрозом | 10,1 (10,0÷10,3) | 1908 (1876÷1932) | 13,7 |
| Данные регионального травматологического центра по числу операций ТЭТС | 3,3 (3,0÷3,6) | 621 (564÷671) | 4,5 |
| Оценочная величина распространённости коксартроза в популяции (превалентность) | 413,5 (410,6÷416,4) | 77767 (77227÷78317) | 560,4 |

Дополнительным фактором, влияющим на точность оценок, может служить разнонаправленная динамика анализируемых данных по годам. Наиболее вероятно, что рост обращаемости обусловлен повышением доступности медицинской помощи и распространением информации об эффективности ТЭТС. Менее понятны причины снижения показателей инвалидности и изменение их соотношения с количеством ТЭТС после 2012 г. Мы ограничились расчётом среднегодовых показателей; причины их изменения по годам в данном исследовании не анализировались.

Из числа показателей, представленных в таблице 6, последний (превалентность) наиболее подвержен влиянию систематических ошибок. Это показатель не документирован, так как пациенты с коксартрозом после первого обращения к врачу и установления диагноза не состоят на диспансерном учёте. При расчёте превалентности нами принято, что СОПЖ одинакова для совокупного населения и пациентов с коксартрозом, но ограничение подвижности сказывается на продолжительности жизни [23]. Тем не менее, полученный нами показатель согласуется с данными, полученными при использовании инструментальных методов исследования. Так, в Корее, по рентгенологическим данным, распространённость коксартроза в целом составила 2,1 % (1,0–3,2 %), но при выделении в отдельную группу людей старше 70 лет была выше – 2,3 % [24]. В Турции при анализе рентгенограмм пациентов, выполненных в положении лёжа на спине, распространённость составила 4,3% справа и 1,1 % слева [25]. Следует также учитывать, что, в отличие от показателей обращаемости, инвалидности и протезирования, показатель превалентности не используется при оценке прямого или косвенного ущерба от коксартроза. Он демонстрирует распространённость в популяции пациентов с коксартрозом и вероятность их обращений в различные медицинские организации в течение жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования проведён расчёт среднегодовых показателей, характеризующих частоту регистрации коксартрозов в субъекте РФ и распределение пациентов по полу и возрасту при оказании различных видов медицинской помощи и установлении инвалидности. Региональные показатели рассчитаны на основе экстраполяции выборочных данных из учётно-отчётной документации медицинских организаций. Полученные данные необходимы для расчёта экономического ущерба от болезни и социально-экономической эффективности лечебных мероприятий, включая эндопротезирование. Соотношение показателей из различных источников может быть использовано на практике при планировании специализированной медицинской помощи. Описанный в статье алгоритм эпидемиологического анализа предлагается в качестве первого этапа оценки социально-экономической значимости различных остеоартрозов и определения региональной потребности в эндопротезировании крупных суставов.

## ВЫВОДЫ

1. Среднегодовые региональные показатели на 10 000 взрослого населения при оказании медицинской помощи пациентам с коксартрозом оценены следующими величинами: первичная обращаемость в поликлиники – 73,8 (71,9–75,7) при кратности обращений 1,9 раза в год; частота операций ТЭТС – 3,3 (3,0÷3,6), установление и подтверждение инвалидности – 10,1 (10,0÷10,3) на 10 000 взрослого населения.

2. От 25 до 75 % пациентов с коксартрозом (включая инвалидов) были в возрасте 46–76 лет; доля мужчин среди них колебалась от 41 до 44 %, доля инвалидов среди пациентов поликлиники и хирургического стационара – от 45,2 до 47,1 %.

3. Оценочная величина превалентности коксартроза среди взрослого населения с учётом медианы возраста первичного обращения и средней ожидаемой продолжительности жизни в регионе составила 413,5 (410,6÷416,4) на 10 000 взрослого населения.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Л.А., Сазонова Н.В., Волокитина Е.А. Коксартроз в структуре заболеваний опорно-двигательной системы: современный взгляд на этиологию, патогенез и методы лечения (аналитический литературный обзор). *Гений ортопедии.* 2006. 4: 91-98.

2. Postler A, Ramos AL, Goronzy J, Günther KP, Lange T, Schmitt J, et al. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: An analysis based on health insurance claims data. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 2339-2349. doi: 10.2147/CIA.S174741

3. Мурылев В.Ю., Кавалерский Г.М., Терентьев Д.И., Рукин Я.А., Елизаров П.М., Музыченков А.В. Пятилетние результаты применения керамических и керамополиэтиленовых пар трения при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(1): 89-97. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-89-97

4. Ostendorf M, Johnell O, Malchau H, Dhert WJ, Schrijvers AJ, Verbout AJ. The epidemiology of total hip replacement in the Netherlands and Sweden: Present status and future needs. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73(3): 282-286. doi: 10.1080/000164702320155257

5. Pedersen AB, Johnsen SP, Overgaard S, Søballe K, Sørensen HT, Lucht U. Total hip arthroplasty in Denmark: Incidence of primary operations and revisions during 1996–2002 and estimated future demands. *Acta Orthop.* 2005; 76(2): 182-189. doi: 10.1080/00016470510030553

6. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7): 1323-1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763

7. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В. Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; (1): 42-50.

8. Протопопова Р.Н., Эрдес Ш.Ф., Кривошапкин В.Г. Эпидемиологическое исследование распространенности остеоартроза среди коренных сельских жителей республики Саха (Якутия). Сообщение 2. *Научно-практическая ревматология*. 2000; (3): 28-34.

9. Фомичев Н.Г., Прохоренко В.М., Сидоренко О.А., Бедорева И.Ю., Садовой М.А., Сокольцева И.В. Частота патологии крупных суставов конечностей в Западно-Сибирском регионе и потребности в эндопротезировании. *Материалы VI съезда травматологов и ортопедов России*. Нижний Новгород; 1997: 613.

10. Yu D, Peat G, Bedson J, Jordan KP. Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(11): 2051-2060. doi: 10.1093/rheumatology/kev231

11. Cunningham LS, Kelsey JL. Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health*. 1984; 74(6): 574-579. doi: 10.2105/ajph.74.6.574

12. Сороковиков В.А., Сидорова Г.В., Арсентьева Н.И. Научные достижения института травматологии и ортопедии: к 60-летнему юбилею. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006; 4(50): 11-19.

13. *Epi Info™*. URL: https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html [дата доступа: 19.11.2021].

14. Бражников А.Ю.; Покровский В.И., Брико Н.И. (ред.). *Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям:* учебное пособие; 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

15. Медик В.А. *Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения*. М.: Медицина; 2003.

16. *Демография*. URL: https://irkutskstat.gks.ru/folder/45697 [дата доступа: 19.11.2021].

17. *Медицинская статистика*. URL: https://medstatistic.ru [дата доступа: 19.11.2021].

18. Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В. Инвалидность вследствие остеоартроза у лиц пенсионного возраста в Иркутской области. *Клиническая геронтология*. 2013; 19(1-2): 22-26.

19. Петрунько И.Л., Сергеева Н.В. Десятилетняя динамика первичной инвалидности вследствие заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани в Иркутской области. Сборник материалов *Научно-практической конференции по актуальным проблемам медико-социальной экспертизы (*Москва, 11.*09.2020)*. М.; 2020: 155-159. URL: https://www.invalidnost.com/MSE/K/Sbornik_materialov_konferencii_11_09_2020.pdf#page=156 [дата доступа: 19.11.2021].

20. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., Григоричева Л.Г., Овсянкин А.В., Черный А.Ж., и др. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(2): 81-101. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101

21. Шадрина С.С., Захарова Р.Н., Донская А.А., Сергеева А.Н. Наиболее частые симптомы поражения суставов у жителей Якутии. *Якутский медицинский журнал*. 2018; 4: 108-110.

22. Москалев В.П., Каныкин А.Ю., Шапиро К.И., Григорьев А.М. Заболеваемость суставов конечностей и потребность в эндопротезировании. *Травматология и ортопедия России*. 2003; (2): 74-78.

23. Barbour KE, Lui LY, Nevitt MC, Murphy LB, Helmick CG, Theis KA, et al. Study of osteoporotic fractures research group. Hip osteoarthritis and the risk of all-cause and disease-specific mortality in older women: A population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(7): 1798-805. doi: 10.1002/art.39113

24. Chung CY, Park MS, Lee KM, Lee SH, Kim TK, Kim KW, et al. Hip osteoarthritis and risk factors in elderly Korean population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(3): 312-316. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.004

25. Goker B, Sancak A, Haznedaroglu S. Radiographic hip osteoarthritis and acetabular dysplasia in Turkish men and women. *Rheumatol Int.* 2005; 25(6): 419-422. doi: 10.1007/s00296-004-0473-x

## REFERENCES

1. Popova LA, Sazonova NV, Volokitina EA. Coxarthrosis in the structure of the locomotor system diseases: current view of etiology, pathogenesis and methods of treatment (analytical review of literature). *Genij ortopedii.* 2006. 4: 91-98. (In Russ.).

2. Postler A, Ramos AL, Goronzy J, Günther KP, Lange T, Schmitt J, et al. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: An analysis based on health insurance claims data. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 2339-2349. doi: 10.2147/CIA.S174741

3. Murylev VYu, Kavalersky GM, Terentiev DI, Rukin YaA, Elizarov PM, Muzychenkov AV. Five year outcomes of ceramic-on-ceramic and ceramic-on-polyethylene bearings in hip joint replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2017; 23(1): 89-97. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-89-97

4. Ostendorf M, Johnell O, Malchau H, Dhert WJ, Schrijvers AJ, Verbout AJ. The epidemiology of total hip replacement in the Netherlands and Sweden: Present status and future needs. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73(3): 282-286. (In Russ.). doi: 10.1080/000164702320155257

5. Pedersen AB, Johnsen SP, Overgaard S, Søballe K, Sørensen HT, Lucht U. Total hip arthroplasty in Denmark: Incidence of primary operations and revisions during 1996–2002 and estimated future demands. *Acta Orthop.* 2005; 76(2): 182-189. doi: 10.1080/00016470510030553

6. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7): 1323-1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763

7. Omelyanovsky VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Methodological issues of cost of illness analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2011; (1): 42-50. (In Russ.).

8. Protopopova RN, Erdes S, Krivoshapkin VG. Epidemiological study of the prevalence of osteoarthritis among indigenous rural residents of the Republic of Sakha (Yakutia). Message 2. *Rheumatology Science and Practice.* 2000; (3): 28-34. (In Russ.).

9. Fomichev NG, Prokhorenko VM, Sidorenko OA, Bedoreva IYu, Sadovoy MA, Sokoltseva IV. The frequency of large joints pathology in the West Siberian region and the need for arthroplasty. *Materialy VI sjezda travmatologov i ortopedov Rossii.* Nizhniy Novgorod; 1997: 613. (In Russ.).

10. Yu D, Peat G, Bedson J, Jordan KP. Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(11): 2051-2060. doi: 10.1093/rheumatology/kev231

11. Cunningham LS, Kelsey JL. Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health.* 1984; 74(6): 574-579. doi: 10.2105/ajph.74.6.574

12. Sorokovikov VA, Sidorova GV, Arsentyeva NI. Scientific achievements of the Institute of Traumatology and Orthopedics: To the 60th anniversary. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 4(50): 11-19. (In Russ.).

13. *Epi Info™.* URL: https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html [date of access: 19.11.2021].

14. Brazhnikov AYu; Pokrovsky VI, Briko NI (eds). *General epidemiology with the basics of evidence-based medicine: A guide to practical exercises*; 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).

15. Medik VA. *Morbidity of the population: History, current state and methodology of study.* Moscow: Medicine; 2003. (In Russ.).

16. *Demography.* (In Russ.). URL: https://irkutskstat.gks.ru/folder/45697 [date of access: 19.11.2021].

17. *Medical statistics.* (In Russ.).URL: https://medstatistic.ru [date of access: 19.11.2021].

18. Petrunko IL, Menshikova LV. Disability due to osteoarthritis in people of retirement age in Irkutsk region. *Clinical gerontology*. 2013; 19(1-2): 22-26. (In Russ.).

19. Petrunko IL, Sergeeva NV. Ten-year dynamics of primary disability due to diseases of the musculoskeletal system and connective tissue in the Irkutsk region. *Sbornik materialov Nauchno-prakticheskoy konferentsii po aktual'nym problemam mediko-sotsial'noy ekspertizy (Moskva, 11.09.2020)*. Moscow; 2020: 155-159. (In Russ.). URL: https://www.invalidnost.com/MSE/K/Sbornik_materialov_konferencii_11_09_2020.pdf#page=156 [date of access: 19.11.2021].

20. Shubnyakov II, Tikhilov RM, Nikolaev NS, Grigoricheva LG, Ovsyankin AV, Cherny AZh, et al. Epidemiology of primary hip arthroplasty: Report from register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2017; 23(2): 81-101. (In Russ.).doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101

21. Shadrina SS, Zakharova RN, Donskaya AA, Sergeeva AN. The most frequent symptoms of joints damage among the residents of Yakutia. *Yakut Medical Journal*. 2018; 4: 108-110. (In Russ.).

22. Moskalev VP, Kanykin AYu, Shapiro KI, Grigoriev AM. The incidence of limb joints and the need for arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2003; (2): 74-78. (In Russ.).

23. Barbour KE, Lui LY, Nevitt MC, Murphy LB, Helmick CG, Theis KA, et al. Study of osteoporotic fractures research group. Hip osteoarthritis and the risk of all-cause and disease-specific mortality in older women: A population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(7): 1798-805. doi: 10.1002/art.39113

24. Chung CY, Park MS, Lee KM, Lee SH, Kim TK, Kim KW, et al. Hip osteoarthritis and risk factors in elderly Korean population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(3): 312-316. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.004

25. Goker B, Sancak A, Haznedaroglu S. Radiographic hip osteoarthritis and acetabular dysplasia in Turkish men and women. *Rheumatol Int.* 2005; 25(6): 419-422. doi: 10.1007/s00296-004-0473-x

**Сведения об авторах**

***Корьяк Валентина Александровна*** – старший преподаватель кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: koryakvalentina@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-2349-7430

***Ботвинкин Александр Дмитриевич*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-1324-7374

***Сороковиков Владимир Алексеевич*** – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: svladimir10@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9008-6383

**Information about the authors**

***Valentina A. Koryak*** – Senior Teacher at the Department of Pathologic Anatomy, Irkutsk State Medical University, e-mail: koryakvalentina@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-2349-7430

***Aleksandr D. Botvinkin*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-1324-7374

***Vladimir A. Sorokovikov*** – Dr. Sc. (Med.), Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: svladimir10@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9008-6383

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ КАК ИНДИКАТОР КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ

**Лещенко Я.А.** [1],
**Лисовцов А.А.** [1],
**Базяева М.А.** [2]

[1] ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия)

[2] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Лещенко Ярослав Александрович,**
e-mail: yaleshenko@gmail.com

Статья поступила: 25.11.2021
Статья принята: 11.03.2022
Статья опубликована: 20.05.2022

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Показатели заболеваемости и распространённости социально значимых инфекционных болезней являются важнейшими индикаторами качества жизни и санитарно-эпидемиологического благополучия населения.*

***Цель исследования.*** *Выявить структурно-количественные и динамические особенности показателей заболеваемости и распространённости социально значимых инфекционных болезней среди населения в постсоветский период (на примере Иркутской области).*

***Методы.*** *Использованы материалы форм федерального статистического наблюдения № 2 и № 12, базы данных, размещённые на сайтах Федеральной службы государственной статистики, Единой межведомственной информационно-статистической системы, Центра демографических исследований Российской экономической школы. Проведены эпидемиологический анализ показателей заболеваемости и сравнительная оценка со среднероссийскими данными. Анализ трендов осуществляли методом линейного регрессионного анализа с помощью программы SPSS (IBM Corp., США).*

***Результаты.*** *Наиболее высокие уровни распространённости туберкулёза в Иркутской области отмечались в период с 1999 по 2013 г. (352,1–436,9 $^{0}/_{0000}$). Показатель заболеваемости сифилисом увеличился к 1997 г. до максимального значения – 431,4 $^{0}/_{0000}$; в последующие годы он снизился, составив в 2019 г. 28,8 $^{0}/_{0000}$. Очень высокие уровни заболеваемости гонореей, трихомонозом, хламидиозом отмечались в регионе до конца 2000-х гг. Динамика распространённости ВИЧ-инфекции с 1999 г. характеризовалась стремительным ростом показателя (в 2018 г. – 1995,0 $^{0}/_{0000}$), что сделало регион одним из самых неблагополучных в стране по данному виду патологии. Таким образом, в Иркутской области со второй половины 1990-х гг. до конца 2000-х – начала 2010-х гг. произошёл выраженный рост уровней заболеваемости социально значимыми инфекционными болезнями до очень высоких значений, значительно превышавших среднероссийские показатели. В последующий период (2012–2019 гг.) шло последовательное снижение уровней заболеваемости.*

***Заключение.*** *Качество жизни населения Сибири в постсоветский период пострадало в наибольшей степени, что обусловило стремительное возрастание уровней заболеваемости социально значимыми инфекционными болезнями. Для снижения заболеваемости до приемлемого уровня требуется переход к государственной модели опережающего развития человеческого потенциала.*

***Ключевые слова:*** *инфекционные болезни, туберкулёз, болезни, передаваемые половым путём, ВИЧ-инфекция, эпидемиологическая характеристика, неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая ситуация*

**Для цитирования:** Лещенко Я.А., Лисовцов А.А., Базяева М.А. Эпидемиологическая характеристика социально значимых инфекционных болезней как индикатор качества жизни населения. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 292-303. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.29

# EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIOUS DISEASES AS AN INDICATOR OF THE QUALITY OF LIFE OF THE POPULATION

**Leshchenko Ya.A.** [1],
**Lisovtsov A.A.** [1],
**Bazyaeva M.A.** [2]

[1] East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (12A mikrorayon 3, Angarsk 665827, Russian Federation)
[2] Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
**Yaroslav A. Leshchenko,**
e-mail: yaleshenko@gmail.com

## ABSTRACT

***Background.*** *Incidence and prevalence of socially significant infectious diseases are the most important indicators of the quality of life and sanitary and epidemiological well-being of the population.*
***The aim*** *is to identify structural, quantitative and dynamic features of incidence and prevalence of socially significant infectious diseases among the population in the post-Soviet period (on the example of the Irkutsk region).*
***Methods.*** *The materials of the forms of federal statistical observation No. 2, No. 12, databases posted on the websites of the Federal State Statistics Service, the Unified Interdepartmental Information and Statistical System, the Center for Demographic Research of the Russian School of Economics were used in the study. An epidemiological analysis of morbidity indicators and a comparative assessment with the average Russian data have been carried out. Trend analysis was performed by linear regression analysis using the SPSS software (IBM Corp., USA).*
***Results.*** *The highest levels of tuberculosis prevalence in the Irkutsk region were noted in the period from 1999 to 2013 (352.1–436.9 $^{0}/_{0000}$). The incidence rate of syphilis increased by 1997 to the maximum value – 431.4 $^{0}/_{0000}$; in subsequent years, the incidence rate decreased, amounting to 28.8 $^{0}/_{0000}$ in 2019. Very high incidence rates of gonorrhea, trichomoniasis, chlamydia were noted in the region until the end of the 2000s. The dynamics of the prevalence of HIV infection since 1999 was characterized by a rapid increase in the indicator (in 2018 – 1995.0 $^{0}/_{0000}$), which made the region one of the most unfavorable in the country for this type of pathology. Thus, in the Irkutsk region since the second half of the 1990s until the late 2000s – early 2010s there was a pronounced increase in the incidence of socially significant infectious diseases to very high values, significantly exceeding the national average. In the subsequent period (2012–2019), there was a consistent decrease in the incidence rate.*
*Conclusion. The quality of life of the population of Siberia in the post-Soviet period suffered to the greatest extent. This led to a rapid increase in the levels of morbidity with socially significant infectious diseases. A transition to the state model of the advanced development of human potential is required to reduce morbidity to an acceptable level.*

***Key words:*** *infectious diseases, tuberculosis, sexually transmitted diseases, HIV infection, epidemiological characteristics, unfavorable sanitary and epidemiological situation*

Received: 25.11.2021
Accepted: 11.03.2022
Published: 20.05.2022

**For citation:** Leshchenko Ya.A., Lisovtsov A.A., Bazyaeva M.A. Epidemiological characteristics of socially significant infectious diseases as an indicator of the quality of life of the population. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 292-303. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.29

Одним из важнейших индикаторов качества жизни и санитарно-эпидемиологического благополучия населения является распространённость социально значимых инфекционных болезней. Для обоснования мер профилактики по снижению уровня инфекционной заболеваемости требуется знание структурно-количественных особенностей, тенденций и перспектив в развитии эпидемических процессов. Особенности структурных и количественных характеристик инфекционной заболеваемости как раз и определяются тем, что в разные временные периоды и на разных территориях значимость и влияние одних факторов риска ослабевают, а других – усиливаются.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить структурно-количественные и динамические особенности показателей заболеваемости и распространённости социально значимых инфекционных болезней среди населения в постсоветский период (на примере Иркутской области).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены динамика и структурно-количественные особенности показателей заболеваемости и распространённости некоторых социально значимых инфекционных болезней (туберкулёз, болезни, передаваемые половым путём, ВИЧ-инфекция) среди населения Иркутской области (ИО) в период с 1992–1995 гг. по 2019 г.; проведена сравнительная оценка с показателями заболеваемости по Российской Федерации в целом. Использовали материалы форм федерального статистического наблюдения № 2 («Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») и № 12 («Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»), Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, а также базы данных, размещённые на сайтах Федеральной службы государственной статистики [1] и Единой межведомственной информационно-статистической системы [2]. Для расчёта интенсивных показателей заболеваемости использовали материалы о численности населения Центра демографических исследований Российской экономической школы [3].

Для выявления тренда изменения показателей заболеваемости в определённые временны́е интервалы применили аналитическое выравнивание временно́го ряда с помощью линейной модели по методу наименьших квадратов с помощью стандартных средств MS Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Для определения доли вариации показателя, которую объясняет линейный тренд, использовали коэффициент детерминации ($R^2$). Значимость уравнения тренда рассчитывали по F-критерию Фишера, для чего использовали SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Заключение о наличии тренда делали при уровне статистической значимости меньше 0,05 для полученного критерия F. Сравнение темпов изменения показателей проводили по углу наклона тренда (коэффициенту регрессии B). Сравнение относительных показателей выполняли с использованием парного критерия Вилкоксона (односторонний уровень критической значимости – 0,05).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В стране в постсоветский период после радикальных изменений социально-экономического уклада наблюдался рост заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями. Динамика показателей общей заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями по России в целом и Иркутской области в период с 1992 по 2019 г. представлена на рисунке 1. Согласно представленным данным, общую динамику данной патологии можно охарактеризовать как резкий рост в начале периода наблюдения (1992–1995 гг.) с последующей тенденцией стабилизации и медленного снижения уровня заболеваемости к концу периода. При этом надо подчеркнуть, что за весь период наблюдения интенсивность или степень снижения уровня заболеваемости в Иркутской области (B = –0,46; $p = 0{,}002$) была меньшей по сравнению со среднероссийским трендом (B = –0,67; $p < 0{,}001$). Данный факт свидетельствует о том, что общая картина инфекционной заболеваемости и её развития в Иркутской области была менее благоприятна.

Более детально динамику показателей заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями в Российской Федерации можно условно разделить на три этапа. На первом этапе, в 1992–1995 гг., уровень заболеваемости в РФ вырос в высоком темпе – с 34,9 до 47,3 ‰ (табл. 1). Второй этап – относительной стабилизации уровня (своего рода «плато») – занял 7 лет, с 1996 по 2001 г. На третьем этапе, в 2002–2019 гг., среднероссийский уровень заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями снизился с 44,2 до 26,6 ‰ ($y = 42{,}67 - 0{,}89x$; $F_{17} = 429{,}1$; $p < 0{,}001$; $R^2 = 96{,}2$).

В Иркутской области показатель стремительно вырос с 34,5 ‰ в 1992 г. до 54,3 ‰ в 1995 г. (табл. 1). В последующие 12 лет (1996–2007) значения показателя регистрировали в пределах 45,6–55,9 ‰. На последнем этапе (2008–2019 гг.) значение показателя медленно снижалось, составив 33,3 ‰ в 2019 г. ($y = 53{,}02 - 1{,}49x$; $F_{11} = 27{,}7$; $p < 0{,}001$; $R^2 = 71{,}6$). На протяжении всего периода наблюдения, кроме 1992 г., показатель заболеваемости в Иркутской области был выше, чем по России в целом (W = 405; Z = –4,6; $p < 0{,}001$) (табл. 1). Кроме того, продолжительность периода сохранения высокого уровня заболеваемости в Иркутской области была больше на 5 лет.

### Социально значимые инфекционные болезни

К социально значимым заболеваниям относят туберкулёз, ВИЧ-инфекцию, инфекции, передающиеся преимущественно половым путём, а также некоторые другие

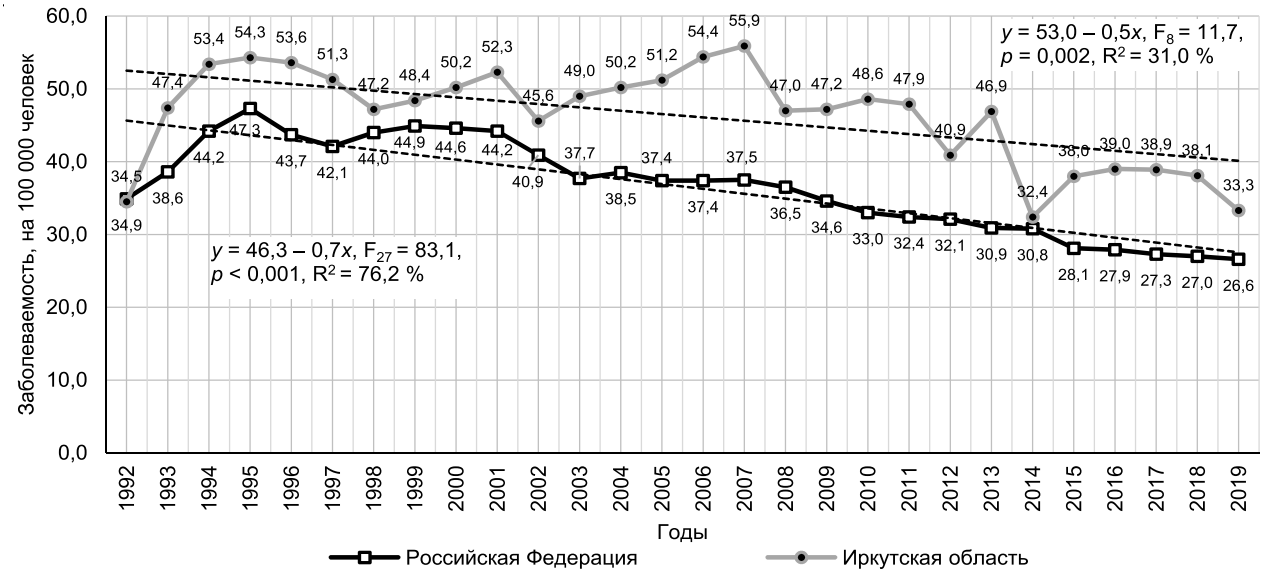



***РИС. 1.***

*Показатели заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями в Российской Федерации и Иркутской области в период с 1992 по 2019 г. (на 1000 человек населения)*

***FIG. 1.***

*Indicators of the incidence of infectious and parasitic diseases in the Russian Federation and the Irkutsk region in the period from 1992 to 2019 (per 1000 population)*

формы патологии (Постановление Правительства РФ от 13.07.2012 № 710). Показатели заболеваемости и распространённости этих болезней представляют собой надёжные, объективные индикаторы качества жизни и уровня социального развития общества. Большое значение такие индикаторы имеют применительно к регионам Сибири [4]. Поэтому в соответствии с поставленной целью мы провели исследование количественно-структурных и динамических показателей наиболее характерных для современных условий форм социально значимых инфекционных болезней на примере Иркутской области.

***Туберкулёз***

*Заболеваемость*

В Иркутской области уровень заболеваемости туберкулёзом стал возрастать в быстром темпе с 1993 года (рис. 2).

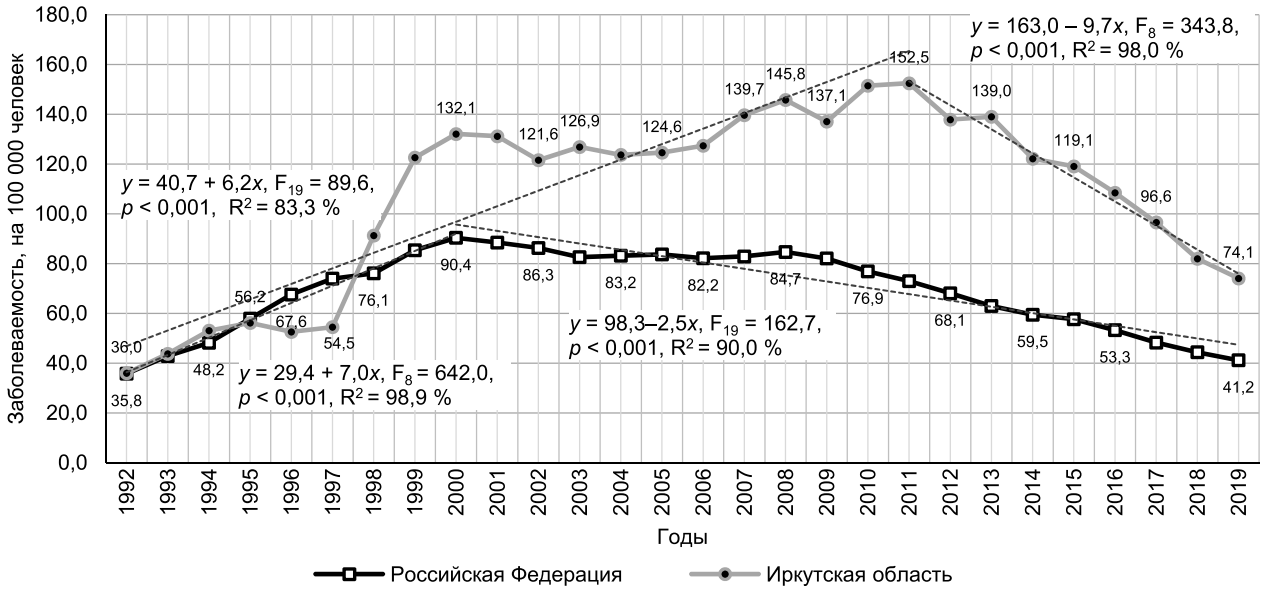



***РИС. 2.***

*Изменения значений показателя заболеваемости туберкулёзом в Иркутской области и Российской Федерации в динамике с 1992 по 2019 г. (на 100 000 населения)*

***FIG. 2.***

*Changes in the incidence of tuberculosis in the Irkutsk region and the Russian Federation in dynamics from 1992 to 2019 (per 100 000 population)*

При этом отмечалась некоторая этапность или стадийность роста. На первом этапе (1992–1997 гг.) показатель вырос в быстром темпе, стабилизировавшись на уровне 52,6–56,2 $^{0}/_{0000}$. Быстрый рост заболеваемости вновь произошёл на втором этапе, в 1998–2001 гг., когда заболеваемость увеличилась до 131,2–132,1 $^{0}/_{0000}$. В 2002–2006 гг. несколько снизившийся показатель стабилизировался на уровне 121,6–127,4 $^{0}/_{0000}$. В следующие 5 лет показатель заболеваемости вновь стремительно вырос и достиг в 2010–2011 гг. самых высоких за период наблюдения значений – 151,5–152,5 $^{0}/_{0000}$. И, наконец, в 2012–2019 гг. произошло последовательное снижение заболеваемости до уровня 74,1 $^{0}/_{0000}$ (2019 г.), причём этот показатель, тем не менее, существенно превышал уровни относительно благополучного периода заболеваемости (1992–1997 гг.).

Как показал сравнительный анализ, в период с 1992 по 2019 г. заболеваемость туберкулёзом в Иркутской области увеличилась в гораздо большей степени, чем в среднем по России. В этот период значения показателя заболеваемости в регионе превышали среднероссийский уровень в среднем на 58,6 % (максимально – на 120,6 %) (рис. 2).

Анализ динамики заболеваемости показал, что в России рост показателя происходил с 1993 по 2000 г. – с 42,9 до 90,4 $^{0}/_{0000}$ ($F_8 = 642,0$; $p < 0,001$; B = 7,0). Начиная с 2001 г. в России происходило постепенное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в виде снижающегося тренда ($F_{19} = 162,7$; $p < 0,001$; B = –2,5). В 2019 г. по сравнению с 2000 г. показатель общей заболеваемости туберкулёзом в РФ снизился на 54,4 % (с 90,4 до 41,2 случая на 100 000 населения).

В Иркутской области устойчивое снижение заболеваемости началось значительно позже – с 2012 года ($F_8 = 343,8$; $p < 0,001$; $R^2 = 98,0$; B = –9,7; $y = 163,0 – 9,7x$), причём и в этот период ежегодные значения показателя были значительно более высокими (на 79,9–120,6 %), чем в среднем по России (рис. 2).

Сходную ситуацию по заболеваемости туберкулёзом отмечали Е.Д. Савилов и соавт. в регионах Дальневосточного федерального округа (ДФО) [5]. По данным этих авторов, средний показатель заболеваемости в период с 2002 по 2014 г. составил в ДФО 128,0 $^{0}/_{0000}$, в Сибирском федеральном округе (СФО) – 122,6 $^{0}/_{0000}$. Такое сходство значений показателя заболеваемости свидетельствует, по нашему мнению, и о сходстве факторов, детерминирующих эпидемиологию туберкулёза в Сибири и на Дальнем Востоке.

Материалы международной санитарной статистики показывают, что ситуация по туберкулёзу в России и особенно в Иркутской области значительно хуже, чем в целом ряде передовых стран. Например, показатель заболеваемости туберкулёзом в США в 2019 г. составил 3,0 $^{0}/_{0000}$, в России он был выше в 13,7 раза (41,2 $^{0}/_{0000}$), а в Иркутской области – в 24,7 раза (74,1 $^{0}/_{0000}$) [6].

В России туберкулёзом заболевают преимущественно лица в возрасте 18–44 лет (2018 г. – 60,5 %; 2019 г. – 59,3 %). Пик заболеваемости туберкулёзом приходится на возраст 35–44 года [7].

*Распространённость*

Динамика показателей распространённости туберкулёза в Российской Федерации и Иркутской области представлена на рисунке 3. Как следует из приведённых данных, на протяжении всего периода наблюдения показатель в Иркутской области значительно превышал соответствующие значения по России в целом (в 1,4–2,5 раза). Наиболее высокие уровни распространённости туберкулёза в регионе отмечались в период с 1999

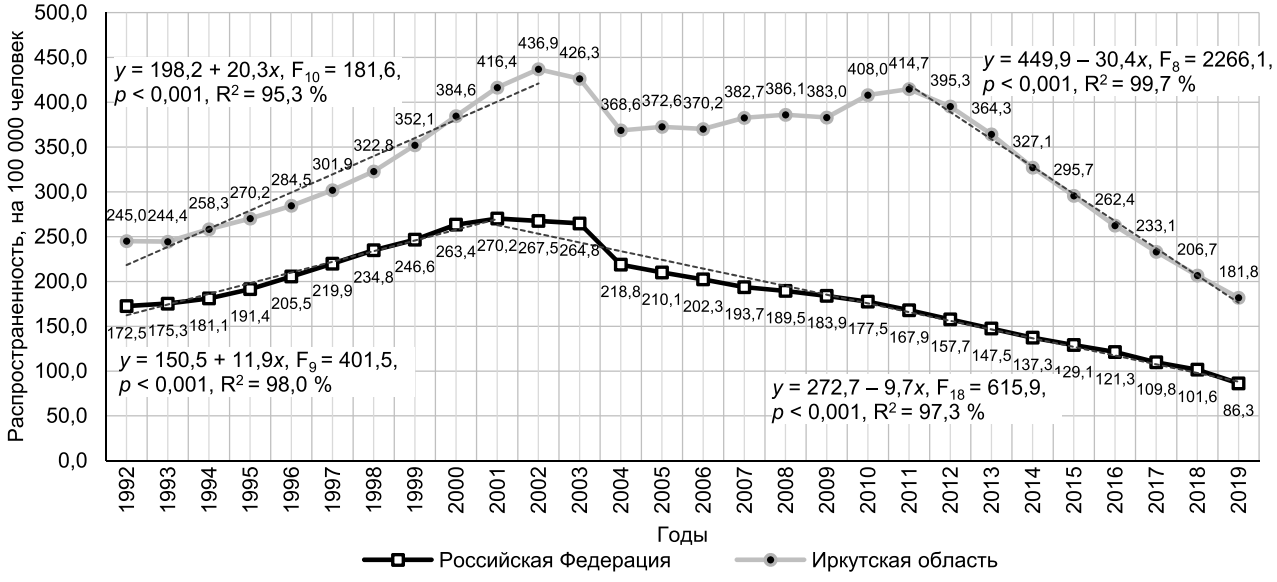



***РИС. 3.***

*Изменения значений показателя распространённости туберкулёза в Иркутской области и Российской Федерации в динамике с 1992 по 2019 г. (на 100 000 населения)*

***FIG. 3.***

*Changes in the prevalence of tuberculosis in the Irkutsk region and the Russian Federation in dynamics from 1992 to 2019 (per 100 000 population)*

по 2013 г. (352,1–436,9 $^{0}/_{0000}$). В конце периода наблюдения шло последовательное снижение показателя – с 327,1 $^{0}/_{0000}$ в 2014 г. до 181,8 $^{0}/_{0000}$ в 2019 г.

**Инфекционные болезни, передаваемые половым путём (БППП)**

***Сифилис***

Уровень заболеваемости сифилисом в Иркутской области стал стремительно возрастать в начале 1990-х гг. В 1992–1997 гг. показатель заболеваемости вырос с 5,1 до 433,3 $^{0}/_{0000}$, т. е. кратность увеличения составила 84,9 раза (табл. 1). В 1994–1995 гг. темп роста заболеваемости оказался наибольшим: было зафиксировано 4–5-кратное увеличение показателя по сравнению с предыдущим годом. В 1996 г. заболеваемость возросла ещё в полтора раза. Восходящий тренд заболеваемости достиг максимума к 1997 г. После этого начался процесс умеренного снижения заболеваемости, темпы которого были значительно ниже, чем темпы наблюдавшегося в предыдущие годы роста. Уровень заболеваемости сифилисом к 2019 г. снизился до 28,8 $^{0}/_{0000}$, но это значение было всё ещё в 5,6 раза выше показа-

**ТАБЛИЦА 1**

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕКОТОРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОЛОВЫМ ПУТЁМ, В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 1992–2019 гг. (НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ)**

**TABLE 1**

**INCIDENCE RATES OF SOME INFECTIOUS DISEASES, PREDOMINANTLY SEXUALLY TRANSMITTED, IN THE IRKUTSK REGION AND THE RUSSIAN FEDERATION IN 1992–2019 (PER 100 000 POPULATION)**

| Годы | Сифилис | | Гонококковая инфекция | | Трихомоноз | | Хламидиоз | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | РФ | ИО | РФ | ИО | РФ | ИО | РФ | ИО |
| 1992 | 13,4 | 5,1 | – | – | – | – | – | – |
| 1993 | 33,8 | 11,9 | – | – | – | – | – | – |
| 1994 | 86,1 | 54,7 | – | – | – | – | – | – |
| 1995 | 177,2 | 231,1 | 174,4 | 313,8 | 344,3 | 450,2 | 90,3 | 85,8 |
| 1996* | 265,0 | 408,3 | 138,8 | 264,4 | 342,0 | 390,0 | 106,3 | 95,9 |
| 1997 | 277,6 | 433,3 | 113,8 | 214,9 | 328,8 | 329,8 | 116,2 | 105,9 |
| 1998* | 235,1 | 369,5 | 102,6 | 215,5 | 317,6 | 376,0 | 114,0 | 157,4 |
| 1999 | 187,2 | 283,8 | 119,4 | 216,1 | 328,1 | 422,2 | 125,1 | 208,8 |
| 2000 | 165,6 | 254,3 | 120,9 | 199,1 | 318,1 | 488,8 | 125,5 | 234,5 |
| 2001 | 144,1 | 216,5 | 108,1 | 198,4 | 303,0 | 513,7 | 120,9 | 243,7 |
| 2002* | 119,9 | 186,3 | 93,6 | 195,6 | 281,2 | 506,9 | 106,5 | 217,0 |
| 2003 | 94,5 | 157,2 | 82,0 | 192,7 | 259,1 | 500,1 | 100,3 | 190,2 |
| 2004 | 79,2 | 131,4 | 79,2 | 178,2 | 245,4 | 462,6 | 102,0 | 181,7 |
| 2005 | 68,8 | 116,4 | 71,7 | 171,5 | 213,7 | 435,3 | 95,4 | 162,9 |
| 2006 | 65,1 | 133,0 | 63,7 | 152,3 | 199,9 | 381,0 | 97,4 | 135,7 |
| 2007 | 62,8 | 130,1 | 60,8 | 148,3 | 186,2 | 352,3 | 91,1 | 142,4 |
| 2008 | 59,6 | 81,2 | 56,4 | 159,2 | 167,6 | 347,4 | 89,6 | 151,3 |
| 2009 | 53,0 | 122,0 | 48,1 | 131,9 | 144,7 | 293,1 | 80,3 | 126,2 |
| 2010 | 44,6 | 102,8 | 42,5 | 118,9 | 125,9 | 263,2 | 70,5 | 112,1 |
| 2011 | 37,6 | 95,7 | 38,1 | 108,5 | 111,4 | 227,8 | 65,8 | 123,6 |
| 2012 | 33,0 | 75,4 | 36,3 | 90,6 | 94,0 | 184,5 | 61,4 | 127,6 |
| 2013 | 28,9 | 67,1 | 29,8 | 76,1 | 81,9 | 152,0 | 53,0 | 123,1 |
| 2014 | 25,1 | 61,6 | 23,5 | 60,0 | 69,9 | 105,3 | 46,0 | 91,6 |
| 2015 | 23,5 | 55,1 | 18,5 | 47,3 | 62,9 | 99,4 | 41,3 | 76,0 |
| 2016 | 21,2 | 48,4 | 14,4 | 40,8 | 55,4 | 102,8 | 35,3 | 77,0 |
| 2017 | 19,5 | 46,1 | 11,1 | 29,4 | 48,0 | 88,1 | 30,4 | 78,0 |
| 2018 | 16,7 | 33,7 | 8,7 | 21,8 | 42,8 | 82,1 | 27,7 | 81,0 |
| 2019 | 15,0 | 28,8 | 7,7 | 17,6 | 37,4 | 75,4 | 25,0 | 85,8 |

**Примечание.** * – показатели заболеваемости гонореей, трихомонозом и хламидиозом в Иркутской области за 1996, 1998, 2002 гг. представлены среднеарифметическими показателями, рассчитанными по данным смежных лет

теля 1992 года. С 1995 по 2019 г. уровни заболеваемости сифилисом в Иркутской области в 1,3–2,5 раза превышали соответствующие показатели по Российской Федерации (W = 392; Z = –4,3; $p < 0,001$).

Помимо сифилиса, к социально значимым инфекционным болезням, передаваемым половым путём (БППП), относят гонококковую инфекцию (гонорею), трихомоноз, хламидиоз. Не удалось найти статистические данные об этих БППП по Иркутской области на первую половину 1990-х гг. (возможно, потому что в этот период в какой-то мере была дезорганизована работа служб социальной статистики). Поэтому точкой отсчета является 1995 год, когда показатели заболеваемости уже находились в фазе эпидемического подъёма. В таблице представлена динамика показателей заболеваемости населения Иркутской области этими формами патологии в период с 1995 по 2019 г.

Общая закономерность эпидемиологии всех рассматриваемых БППП – стремительное возрастание значений показателей заболеваемости во второй половине 1990-х гг. до очень высоких значений (табл. 1). Каковы были основные отличия этих процессов в федеральном и региональном разрезе? Во-первых, показатели заболеваемости в Иркутской области возросли до значительно более высоких значений, чем среднероссийские показатели. Во-вторых, очень высокие уровни заболеваемости БППП по России в целом сохранялись в основном до начала 2000-х гг. (по 2001–2002 гг.), после чего они последовательно снижались до минимальных значений в 2019 г. (табл. 1). В то же время в Иркутской области очень высокие уровни заболеваемости наблюдались до конца 2000-х гг. (по 2010 г.), а по заболеваемости хламидиозом – даже по 2013 г. То есть эпидемическая ситуация по БППП в Иркутской области была значительно хуже, чем в среднем по Российской Федерации.

***ВИЧ-инфекция***

Серьезнейшей проблемой общественного здоровья в РФ в последние 30 лет является широкое распространение среди населения ВИЧ-инфекции.

Динамика показателей распространённости ВИЧ-инфекции рассмотрена за период с 1994 по 2019 г., поскольку в последующие годы произошли изменения в системе статистического учёта данной патологии. В течение указанного периода в РФ и Иркутской области шёл последовательный рост показателя распространённости (поражённости населения) ВИЧ-инфекции (рис. 4). В Российской Федерации динамика показателя характеризовалась умеренно возрастающим трендом (B = 31,1; $p < 0,001$). В Иркутской области в 1994–2019 гг. отмечался значительно более высокий темп возрастания показателя (B = 91,4; $p < 0,001$).

Среди субъектов Российской Федерации Приангарье стало занимать первые места по уровню распространённости данной патологии. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, на 30.06.2021 Иркутская область находилась на втором месте (после Кемеровской области) по числу зарегистрированных лиц, живущих с ВИЧ: 2010,3 на 100 000 населения (кумулятивный показатель) [8].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Распространённость инфекционных и паразитарных болезней является одним из индикаторов социального

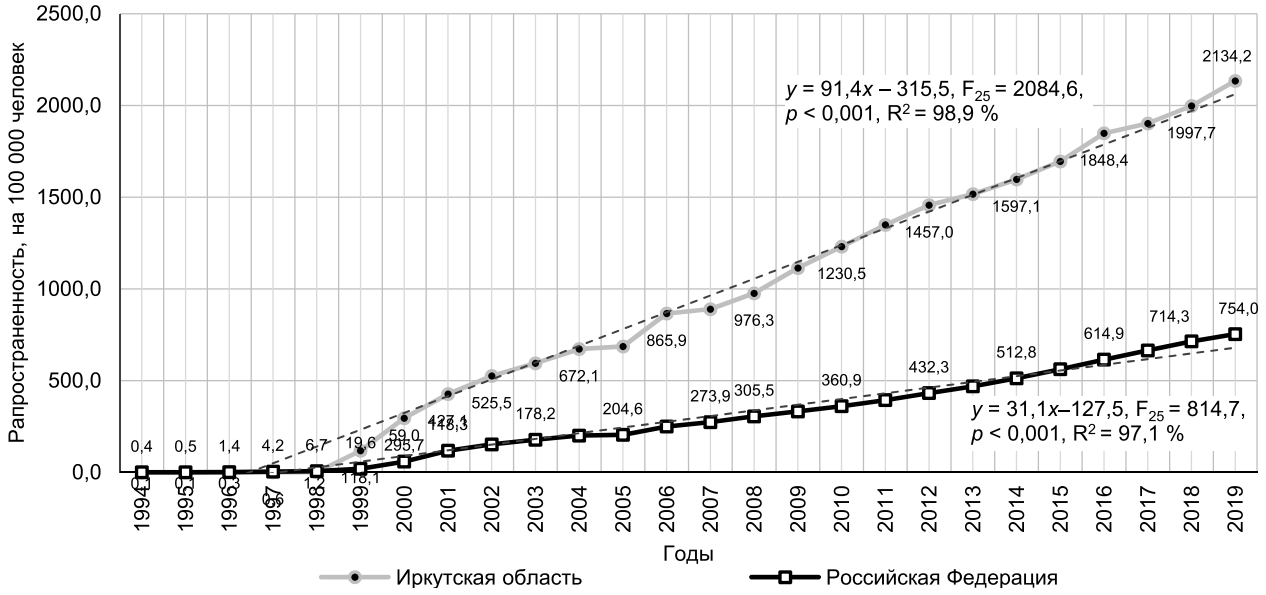



***РИС. 4.***

*Динамика показателя распространённости ВИЧ-инфекции в Иркутской области и Российской Федерации в 1994–2019 гг. (численность лиц, живущих с диагнозом ВИЧ, на 100 000 человек населения)*

***FIG. 4.***

*Dynamics of the characteristics of HIV infection in the Irkutsk region and the Russian Federation in 1994–2019 (number of persons living with a diagnosis of HIV per 100 000 people)*

и санитарно-эпидемиологического благополучия населения России и её регионов. В настоящее время особое внимание уделяют социально значимым (социально обусловленным) инфекционным болезням, т. е. нозологическим формам, которые в наибольшей степени зависят от факторов социального неблагополучия (туберкулёз, ВИЧ-инфекция, болезни, предаваемые половым путём).

С начала 1990-х годов в большинстве стран мира наблюдается увеличение заболеваемости и смертности от **туберкулёза,** а также появление остро прогрессирующих форм этой патологии [9–11]. В России в постсоветский период среди федеральных округов наиболее высокие показатели заболеваемости туберкулёзом отмечались в СФО и ДФО, для которых также имеется такая неблагоприятная особенность, как высокий уровень генотипа «Пекин» в структуре микобактерий туберкулёза [12]. Одной из наиболее неблагополучных территорий по заболеваемости населения туберкулёзом на азиатской части России является регион Иркутской области. Существенно возросший показатель заболеваемости (при некоторых колебаниях уровня в отдельные годы) отмечался в период с 1998 по 2011 г. (91,3–153,3 ‰), с последующим умеренным снижением уровня к 2019 г. (до 76,0 ‰).

Ситуация по заболеваемости туберкулёзом стала вызывать все большую тревогу. Она недвусмысленно указывала на снижение качества жизни – в первую очередь таких её компонентов, как полноценное по количественно-структурным показателям питание, удовлетворительные жилищные условия (особенно в отношении параметров микроклимата и обеспеченности коммунальными услугами), отсутствие продолжительных психоэмоциональных стрессов, тяжёлых хронических заболеваний (диабет, аутоиммунные болезни, эндокринопатии, ВИЧ-инфекция и другая патология), качество медицинской помощи, лекарственное обеспечение и др. Именно на эти проблемы указывала картина массовой распространённости туберкулёза среди населения. Следовательно, сформировавшаяся в 1990-е гг. и первой половине 2000-х гг. социально-экономическая ситуация в большой степени способствовала ухудшению эпидемической обстановки по туберкулёзу. Снижение показателя общей заболеваемости туберкулёзом в последние 10–12 лет происходило на фоне улучшения организации профилактических осмотров на туберкулёз и снижения доли запущенных форм туберкулёза среди впервые выявленных пациентов [13].

На развитие эпидемического процесса по туберкулёзу в Иркутской области существенное влияние могут оказать меры по совершенствованию противотуберкулёзных мероприятий среди инфицированных ВИЧ: своевременность периодических обследований на туберкулёз; качество проведения химиопрофилактики туберкулёза при поздних стадиях ВИЧ-инфекции; осуществление прививок БЦЖ детям, родившимся от инфицированных ВИЧ матерей; своевременность и качество лечения антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами пациентов, заболевших туберкулёзом. Для предотвращения заболевания туберкулёзом важным является проведение химиопрофилактики туберкулёза (число клеток CD4 – ниже 350 в 1 мл крови) при одновременном приёме антиретровирусных препаратов [14].

Одной из наиболее опасных **болезней, передаваемых половым путём**, является *сифилис*. Эта патология, благодаря усилиям советского здравоохранения, перестала быть массовым явлением. Однако ситуация резко изменилась в худшую сторону в начале 1990-х гг. с началом рыночных реформ. Распространённость этой патологии в Иркутской области в 1995 г. и в последующий период стремительно выросла до очень высоких значений, сохранявшихся вплоть до 2010 г.; при этом превышение среднероссийских показателей составляло 1,3–2,5 раза.

Немаловажную роль в формировании санитарно-эпидемиологического неблагополучия играют и такие БППП, как **гонококковая инфекция, трихомоноз, хламидиоз.** В постсоветский период в субпопуляции девушек-подростков возникла крайне негативная тенденция роста распространённости социально обусловленных воспалительных заболеваний половых органов. Многие исследователи отмечали, что у 30–56 % подростков и молодых женщин эту патологию обусловливают инфекции, передающиеся половым путём [14–16]. БППП стали рассматривать в качестве «болезней поведения», поскольку основная часть указанного контингента – это лица с девиантным поведением: злоупотребляющие алкоголем, страдающие наркозависимостью, нарушающие правила общественного порядка, характеризующиеся отклонениями в сексуальном поведении. Рядом авторов – Г.И. Куценко. [17], Б.А. Лордкипанидзе [18] – было установлено, что 17,4 % случаев этих заболеваний приходится на подростков. Распространение БППП в группах подростково-юношеского возраста обусловливают такие факторы, как неправильное воспитание в семье (или отсутствие какого-либо воспитания), слишком раннее начало половой жизни и следующие за этим беспорядочные половые связи.

В последней четверти XX века новой угрозой для человечества стала пандемия **вируса иммунодефицита человека** (ВИЧ). Неприятным открытием для служб здравоохранения стало то, что вызываемое ВИЧ заболевание – синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) – оказалось смертельным и в начале пандемии практически не поддавалось лечению. Но когда в 1980-х годах вирус иммунодефицита человека быстро распространился среди населения мира, в системах здравоохранения передовых стран смогли добиться замедления прогрессирования заболевания с помощью разработанных антиретровирусных препаратов.

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом (2021 г.), к наиболее поражённым ВИЧ-инфекцией регионам относятся: Кемеровская область (зарегистрировано 2041,5 живущих с ВИЧ на 100 000 населения), а также Иркутская (2010,3), Свердловская (1866,2), Оренбургская (1563,7) и Самарская (1522,0) области [8]. И здесь следует отметить, что территория Иркутской области, помимо высокого уровня поражённости ВИЧ-инфекцией, также характеризуется эпидемическим распростране-

нием туберкулёза, как было показано выше. Такое взаимодействие двух эпидемических процессов на высоком уровне их развития приводит к тому, что даже при условии регресса эпидемического процесса туберкулёза, сопровождающегося снижением заболеваемости всего населения, ВИЧ-инфекция оказывает значимое влияние на его напряжённость. Выявленный феномен проявляется нарастающими показателями заболеваемости и смертности коинфицированных ВИЧ лиц, а также значимой долей этой когорты пациентов среди больных активным туберкулёзом [19].

Переход от локальных очагов циркулирования ВИЧ к массовому его распространению произошёл тогда, когда возобладал африканский вариант развития эпидемии – с преобладанием передачи вируса через сексуальные контакты. Именно это и произошло в стране в 2000-е годы. ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. Большинство больных, впервые выявленных в первом полугодии 2021 г. в России, заразились при гетеросексуальных контактах (67,3 %), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 28,9 %. 2,9 % больных инфицировались при гомосексуальных контактах. Количество заражённых при половых контактах ежегодно увеличивается [8]. Следует также отметить, что среди инфицированных женщин весьма велика доля лиц репродуктивного возраста (15–44 лет), составляющая 86 % [20]. Данный факт указывает на негативное влияние ВИЧ-инфекции на естественное воспроизводство населения.

К сожалению, не приходится рассчитывать на достаточный объём государственных инвестиций на данную категорию больных в условиях нехватки средств на медицинскую помощь больным злокачественными новообразованиями, болезнями системы кровообращения, туберкулёзом, сахарным диабетом, другими болезнями, а также лицам, пострадавшим во время развернувшейся с 2020 г. пандемии COVID-19.

Туберкулёз, болезни, передаваемые половым путём, ВИЧ-инфекция получили название социально значимых именно потому, что их распространённость детерминируется, главным образом, социально-экономической ситуацией. Эта закономерность наглядно продемонстрирована эпидемиологией этих болезней в Иркутской области в постсоветский период, когда в стране разразились жесточайшие социально-экономический и социально-психологический кризисы.

То, почему картина заболеваемости этими болезнями в Иркутской области была значительно хуже, чем по России в целом, можно объяснить, по нашему мнению, следующим образом. Во времена существования СССР Сибирь и Дальний Восток были наиболее динамично развивающимися регионами, где в приоритетном порядке строились и успешно функционировали предприятия военно-промышленного комплекса, тяжёлой и атомной промышленности, энергетики и др. Условия проживания в сложных природно-климатических условиях этих регионов, а также удалённость от более комфортных территорий европейской части страны государство компенсировало значительно более высокими зарплатами, лучшими возможностями в приобретении жилья, обеспечении детскими садами, невысокими ценами на авиа- и железнодорожные билеты и т. п. После развала Советского Союза эти территории в одночасье превратились в заброшенные депрессивные зоны, лишившиеся прежних льгот, преференций и каких-либо перспектив в своём развитии, а проживающее в них население стало страдать от безработицы, подвергаться сильнейшим стрессам, входить в состояние социальной дезадаптации и депрессии [21–25]. То есть качество жизни населения Сибири и Дальнего Востока в условиях системного кризиса пострадало в наибольшей степени, что повлекло за собой стремительное возрастание уровней заболеваемости и смертности [26–30]. Факт более низкого качества жизни населения Иркутской области по сравнению со среднероссийскими показателями был также установлен нами в ходе специальных исследований [31].

Выход из тяжёлой социально-экономической ситуации в этих федеральных округах проходит гораздо медленнее и с гораздо большими издержками, чем в западных и южных регионах. Все эти явления и процессы получили наглядное отражение в представленных структурно-динамических характеристиках заболеваемости населения Иркутской области социально значимыми инфекционными болезнями.

Социально-экологические индикаторы, какими являются социально обусловленные инфекционные болезни, свидетельствуют о том, что условия жизнедеятельности населения Иркутской области характеризуются высокой степенью санитарно-эпидемиологического неблагополучия. Общество и особенно представители власти должны чётко осознавать, что широкое распространение таких социально обусловленных болезней, как туберкулёз, инфекции, передаваемые половым путём, ВИЧ-инфекция, представляет серьёзную социальную опасность, угрожающую здоровью и благополучию общества.

Реализуемые по настоящее время программы по развитию регионов Сибири и Дальнего Востока решают задачу создания *компенсационной модели экономики*, которая нацелена на то, чтобы лишь в какой-то мере снизить остроту главных социально-экономических проблем. Развитие восточных регионов в рамках указанных программ идёт однобоко (неустойчивое, несбалансированное развитие): государство нацелено исключительно на рост экономики, а условия жизни населения остаются на втором плане. Назрела острая необходимость перехода от компенсационной модели к *модели опережающего развития человеческого потенциала*, в которой на первый план должны выйти создание социально и демографически ориентированной экономики, радикальное повышение уровня и качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситу-

ации в Иркутской области, выражающейся в высоком уровне заболеваемости социально значимыми инфекционными болезнями (туберкулёз, болезни, передаваемые половым путём, ВИЧ-инфекция), значительно превышающем среднероссийские показатели. Для снижения в восточных регионах страны инфекционной заболеваемости до приемлемого уровня необходимо перейти от малоэффективной компенсационной модели экономики к модели опережающего развития человеческого потенциала.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Федеральная служба государственной статистики.* URL: https://rosstat.gov.ru/ [дата доступа: 30.09.2021].

2. *Центр демографических исследований Российской экономической школы.* URL: http://demogr.nes.ru/ [дата доступа: 30.09.2021].

3. *Единая межведомственная информационно-статистическая система*. URL: https://fedstat.ru/ [дата доступа: 30.09.2021].

4. Колесников С.И., Савилов Е.Д., Савченков М.Ф., Лещенко Я.А., Малов И.В., Анганова Е.В., и др. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристики). *Вестник РАМН.* 2016; 71(6): 420-429.

5. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Винокурова М.К., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Алексеева Г.И., и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе и Республике Саха (Якутия). *Журнал микробиологии.* 2016; (4): 28-34.

6. *Global Tuberculosis Programme.* URL: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data [date of access: 30.09.2021].

7. Нечаева О.Б. *Туберкулез в России*. М.; 2019. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf [дата доступа: 26.10.2021].

8. *ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г: Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом.* URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/08/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2021-g.pdf [дата доступа: 27.09.2021].

9. Fair E, Hopewell PhC, Pai M. International standards for tuberculosis care: Revisiting the cornerstones of tuberculosis care and control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5(1): 61-65. doi: 10.1586/14787210.5.1.61

10. Monedero I, Caminero JA. MDR-/XDR-TB management: What it was, current standards and what is ahead. *Expert Rev Respir Med*. 2009; 3(2): 133-145. doi: 10.1586/ers.09.6

11. Савилов Е.Д., Семечкина В.С., Зоркальцева Е.Ю., Астафьев В.А., Ленский Е.В. *Эпидемиологические и клинические проявления туберкулеза в условиях техногенного загрязнения окружающей среды:* монография. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2012.

12. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. *Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин»*. Иркутск; 2013.

13. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96(8): 15-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24

14. Gillmore MR, Butler SS, Lohr MJ, Gilchrist L. Substance use and other factors associated with risky sexual behavior among pregnant adolescents. *Fam Plann Perspect*. 1992; 24(6): 255-261, 268.

15. Кулаков В.И. Особенности формирования репродуктивного здоровья девочек современной России. *Репродукция человека: Материалы научно-практической конференции*. М.; 2003: 37-39.

16. Лещенко О.Я., Маланова А.Б. Этнические особенности сочетания инфекций, передающихся половым путем, у женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(3): 30-36. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-30-36

17. Куценко Г.И., Коновалов О.Е., Баев М.В. Факторы риска заражения молодежи инфекциями, передаваемыми половым путем. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2002; (3): 15-18.

18. Лордкипанидзе Б.А., Уварова Е.В., Сырцова Л.Е. Современная концепция подхода к проблеме репродуктивного здоровья и инфекций, передаваемых половым путем, у подростков и молодежи. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009; (1): 12-23.

19. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Зарбуев А.Н., Унтанова Л.С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96(2): 5-10.

20. Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивное здоровье и сексуальное поведение женщин при ВИЧ (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020; 28(2): 294-302. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-294-302

21. Cockerham WC. *Health and social change in Russia and Eastern Europe*. New York: Routledge; 1999.

22. Гундаров И.А. Демографическая катастрофа в России: причины и пути преодоления. *Почему вымирают русские: последний шанс*. М.: ЭКСМО; 2004: 109-212.

23. Lorant V, Kunst AE, Huisman M, Costa G, Mackenbach J. Socio-economic inequalities in suicide: a European comparative study. *Br J Psychiatry.* 2005; (187): 49-54. doi: 10.1192/bjp.187.1.49

24. Величковский Б.Т. *Жизнеспособность нации. Взаимосвязь социальных и биологических механизмов в развитии демографического кризиса и изменении здоровья населения России*; 2-е изд., исп. и доп. М.: РАМН; 2012.

25. Соболева С.В. Демографическая ситуация в Сибири на фоне общероссийских тенденций. *Регион: экономика и социология*. 2014; 82(2): 97-115.

26. Щепин О.П., Белов В.Б., Роговина А.Г. Современная медико-демографическая ситуация в России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2009; (6): 3-8.

27. Stuckler D, King L, McKee M. Mass privatisation and the post-communist mortality crisis: a cross-national analysis. *Lancet*. 2009; 373(9661): 399-407. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60005-2

28. Cherkashin AK, Leshchenko YaA. Mathematical modeling and quantitative analysis of the demographic and ecological aspects of Russian supermortality. *Math Mod Nat Phenom.* 2010; 5(6): 243-258. doi: 10.1051/mmnp/20105611

29. Григорьев Ю.А., Соболева С.В. Экзогенная и эндогенная детерминация смертности в Сибирском Федеральном округе. *Регион: экономика и социология*. 2012; 74(2): 86-103.

30. Лещенко Я.А., Лисовцов А.А. Тренды смертности населения Иркутской области в процессе социально-экологических трансформаций (1989–2017 гг.). *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1141-1147. doi: 10.18821/ 0016-9900-2019-98

31. Лещенко Я.А. Качество жизни населения Байкальского региона. *Экология человека*. 2019; (7): 33-41. doi: 10.33396/1728-0869-2019-7-33-41

## REFERENCES

1. *Federal State Statistics Service.* (In Russ.). URL: https://rosstat.gov.ru/ [date of access: 30.09.2021].

2. *Center for Demographic Research at the New Economic School.* (In Russ.). URL: http://demogr.nes.ru/ [date of access: 30.09.2021].

3. *Unified Interdepartmental Information and Statistical System.* (In Russ.). URL: https://fedstat.ru/ [date of access: 30.09.2021].

4. Kolesnikov SI, Savilov ED, Savchenkov MF, Leshchenko YaA, Malov IV, Anganova YeV, et al. Sanitary-epidemiological status of Siberian population (medico-demographical and epidemiological characteristics). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016; 71(6): 420-429. (In Russ.).

5. Savilov ED, Astafiev VA, Vinokurova MK, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Alekseeva GI, et al. Epidemiological situation of tuberculosis in the Far Eastern Federal District and the Republic of Sakha (Yakutia). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; (4): 28-34. (In Russ.).

6. *Global Tuberculosis Programme.* URL: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data [date of access: 30.09.2021].

7. Nechaeva OB. *Tuberculosis in Russia*. Moscow; 2019. (In Russ.). URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf [date of access: 26.10.2021].

8. *HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2021: Information from the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS.* (In Russ.). URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/08/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2021-g.pdf [date of access: 27.09.2021].

9. Fair E, Hopewell PhC, Pai M. International standards for tuberculosis care: Revisiting the cornerstones of tuberculosis care and control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5(1): 61-65. doi: 10.1586/14787210.5.1.61

10. Monedero I, Caminero JA. MDR-/XDR-TB management: What it was, current standards and what is ahead. *Expert Rev Respir Med*. 2009; 3(2): 133-145. doi: 10.1586/ers.09.6

11. Savilov ED, Semechkina VS, Zorkaltseva EYu, Astafiev VA, Lensky EV. *Epidemiological and clinical manifestations of tuberculosis in conditions of technogenic environmental pollution.* Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO; 2012. (In Russ.).

12. Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. *Epidemiology of tuberculosis in the Euro-Asian continent: Assessment of the global movement of strains of the Beijing genotype.* Irkutsk; 2013. (In Russ.).

13. Nechaeva *OB.* TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018; 96(8): 15-24. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24

14. Gillmore MR, Butler SS, Lohr MJ, Gilchrist L. Substance use and other factors associated with risky sexual behavior among pregnant adolescents. *Fam Plann Perspect.* 1992; 24(6): 255-261, 268.

15. Kulakov VI. Features of the formation of reproductive health of girls in modern Russia. *Reproduktsiya cheloveka: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Moscow; 2003: 37-39. (In Russ.).

16. Leshchenko OYa, Malanova AB. The ethnic characteristics of the combination of sexually transmitted infections in women with infertility and genital tuberculosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2019; 11(3): 30-36. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-30-36

17. Kutsenko GI, Konovalov OE, Baev MV. Risk factors for young people to become infected with sexually transmitted infections. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2002; (3): 15-18. (In Russ.).

18. Lordkipanidze BA, Uvarova EV, Syrtsova LE. Modern conception of treating the problem of reproductive health and sexually transmitted infections in adolescents and youth. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2009; (1): 12-23. (In Russ.).

19. Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Zarbuev AN, Untanova LS. Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018; 96(2): 5-10. (In Russ.).

20. Leschenko OYa, Genich EV. The reproductive health and sexual behavior of HIV-infected women: the review. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2020; 28(2): 294-302. (In Russ.). doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-294-302

21. Cockerham WC. *Health and social change in Russia and Eastern Europe*. New York: Routledge; 1999.

22. Gundarov IA. Demographic catastrophe in Russia: causes and ways of overcoming. *Pochemu vymirayut russkie: posledniy shans.* M.: ЭКСМО; 2004: 109-212. (In Russ.).

23. Lorant V, Kunst AE, Huisman M, Costa G, Mackenbach J. Socio-economic inequalities in suicide: a European comparative study. *Br J Psychiatry.* 2005; (187): 49-54. doi: 10.1192/bjp.187.1.49

24. Velichkovsky BT. *The vitality of the nation. The relationship of social and biological mechanisms in the development of the demographic crisis and changes in the health of the Russian population;* 2nd ed. Moscow: Russian Academy of Medical Sciences; 2012. (In Russ.).

25. Soboleva SV. Demographic situation in Siberia against the background of All-Russian trends. *Region: Economics and Sociology*. 2014; 82(2): 97-115. (In Russ.).

26. Schepin OP, Belov VB, Rogovina AG. The actual medical demographic situation in Russia. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2009; (6): 3-8. (In Russ.).

27. Stuckler D, King L, McKee M. Mass privatisation and the post-communist mortality crisis: a cross-national analysis. *Lancet*. 2009; 373(9661): 399-407. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60005-2

28. Cherkashin AK, Leshchenko YaA. Mathematical modeling and quantitative analysis of the demographic and ecological aspects of Russian supermortality. *Math Mod Nat Phenom.* 2010; 5(6): 243-258. doi: 10.1051/mmnp/20105611

29. Grigoryev YuA, Soboleva SV. Exogenous and endogenous determination of mortality in the Siberian Federal District. *Region: Economics and Sociology*. 2012; 74(2): 86-103. (In Russ.).

30. Leshchenko YaA, Lisovtsov AA. Mortality trends in the population of the Irkutsk region in the process of social and environmental transformations (1989–2017). *Hygiene and Sanitation.* 2019; 98(10): 1141-1147. (In Russ.). doi: 10.18821/ 0016-9900-2019-98

31. Leshchenko Ya.A. The quality of life of the population of the Baikal region. *Human Ecology.* 2019; (7): 33-41. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2019-7-33-41

**Сведения об авторах**

***Лещенко Ярослав Александрович*** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: yaleshenko@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5687-6966

***Лисовцов Александр Александрович*** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2993-4563

***Базяева Маргарита Александровна*** – студентка, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bazz.rita999@yandex.ru

**Information about the authors**

***Yaroslav A. Leshchenko*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Ecological and Hygienic Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: yaleshenko@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5687-6966

***Alexandr A. Lisovtsov*** – Cand. Sc. (Med), Research Officer at the Laboratory of Ecological and Hygienic Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2993-4563

***Margarita A. Bazyaeva*** – Student, Irkutsk State Medical University, e-mail: bazz.rita999@yandex.ru

Формат А4 (60×84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 18.04.2022.
Подписано в печать 05.05.2022, дата выхода в свет 20.05.2022.
Печ. л. 38. Усл. печ. л. 35,3. Уч. изд. л. 28,6. Зак. 015-22. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

