

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2019 Том 23 № 1

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия
E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухамматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.
E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.
E-mail: svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н, профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория физиологии рецепции, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, Институт иммунофизиологии, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат **Нобелевской премии**, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2019 VOLUME 23 NUMBER 1
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1
<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said M., MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail:* canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana V., Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail L., MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya M., MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, **Nobel Prize Winner**, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander G., D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey M., D. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly V., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir Kh., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna D., MD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERCALLI Bela, MD, Professor, Director of the Cardiology Center of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander D., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Reception Physiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

ROSHCHEVSKY Mikhail P., MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeniy S., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana A., MD, Professor, Institute of Immunofisiology, Moscow;

VESELKIN Nikolai P., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg

**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Цель и тематика

Журнал *«Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина»* — периодическое международное рецензируемое научное издание.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области медицинских и биологических наук в международное научное пространство, быть открытой площадкой для дискуссии и обмена опытом.

Редакционная коллегия представлена авторитетными отечественными и зарубежными учеными из Австралии, Австрии, Великобритании, Венгрии, Израиля, Италии, США, Швейцарии с индексом Хирша по Scopus от 50 до 85. В ее состав входят 5 академиков РАН, 9 член-корреспондентов РАН и лауреат Нобелевской премии.

Журнал публикует научные обзоры, оригинальные статьи и результаты клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работ, описания клинических случаев, а также другие материалы по актуальным вопросам медико-биологических проблем.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Основные рубрики журнала: биология, физиология, клинические дисциплины, медико-профилактические дисциплины.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Правила оформления статей, архив и дополнительная информация размещены на сайте: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
Электронный адрес: svgur@mail.ru.

Литературный редактор: К.В. Зенкин
Компьютерная верстка: Е.П. Довголевская
Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: ipk@rudn.university

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37
e-mail: svgur@mail.ru

Подписано в печать 21.03.2019. Выход в свет 29.03.2019. Формат 60×90/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times New Roman».

Усл. печ. л. 16,50. Тираж 500 экз. Заказ № 4. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; ipk@rudn.university

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Aim and Scope

RUDN Journal of Medicine — the periodic international peer-reviewed scientific publication.

The goal of the magazine is to integrate the results of scientific research and the experience of Russian and foreign specialists in the field of medical and biological sciences into the international scientific space, to be an open platform for discussion and exchange of experience.

The Editorial Board is represented by authoritative domestic and foreign scientists from Australia, Austria, Great Britain, Hungary, Israel, Italy, Switzerland and USA with Hirsch's Scopus index from 50 to 85. It includes 5 academicians of RAS, 9 Corresponding Members of RAS and Nobel laureate.

The journal publishes scientific reviews, original articles and the results of clinical, experimental and fundamental scientific works, descriptions of clinical cases, and other materials on topical issues of biomedical problems.

The journal is aimed at scientists and teachers of medical universities, post-graduate students and young scientists, practical doctors, leading research works on the development of new ones and on the improvement of existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The main headings of the journal are: biology, physiology, clinical disciplines, medico-prophylactic disciplines.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the journal is included in the "List of periodic scientific and technical publications issued in Russia, in which the publication of the main results of theses for the degree of Doctor of Science".

The editorial board of the journal invites scientists and research teams to develop special thematic issues of the journal.

Submission guidelines, archive, and further information is available on the website: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
E-mail address: svgur@mail.ru.

Review editor *K.V. Zenkin*

Computer design *E.P. Dovgolevskaya*

Address of the Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

Mail Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. + 7 (910) 465-15-37;
e-mail: svgur@mail.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "RUDN University"
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

СОДЕРЖАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ

- Аль-Шаммари М.Я.И., Погребняк Т.А., Чернявских С.Д., Горбунова И.И.** Анализ системных параметров гемодинамики у студентов-первокурсников разных этнических групп с учетом типа автономной регуляции сердечного ритма (*Оригинальное исследование*) 9
- Быков И.М., Алексеев В.В.** Дефензины- α в раннем возрасте у крыс при острой соматической боли (*Оригинальное исследование*) 19

КАРДИОЛОГИЯ

- Максикова Т.М., Барсурэн Ц., Калягин А.Н., Бабанская Е.Б.** Сведения об уровне изученности проблемы поражения органов-мишеней у лиц с артериальной гипертензией в Монголии (*Оригинальное исследование*) 25

ХИРУРГИЯ

- Райляну Р.И., Подолинный Г.И., Маршалюк А.В.** Влияние соединительнотканной недостаточности и размеров срединных грыж на до- и послеоперационную функцию брюшных мышц (*Оригинальное исследование*) 40

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Бекмирова Б.Б., Фролов М.А.** Псевдоэкзофолиативный синдром (*Обзор*) 54

ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Рашми д'Мелло, Килайкод Сасикумар, Бахна Сами Л.** Аллергический бронхопульмонарный аспергиллез (*Обзор*) (на англ. яз.) 62
- Нестерова И.В., Халтурина Е.О.** Основные клинические синдромы, ассоциированные с атипичной хронической активной инфекцией, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр. Разработка алгоритма клинической и лабораторной диагностики (*Оригинальное исследование*) (на англ. яз.) 70
- Савинкова А.А., Савинков Р.С., Бахметьев Б.А., Бочаров Г.А.** Математическое моделирование и управление динамикой ВИЧ-инфекции с учетом гормональной регуляции (*Оригинальное исследование*) 79

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Хальфин Р.А., Мадьянова В.В., Качкова О.Е., Демина И.Д., Кришталева Т.И., Домбровская Е.Н., Мильчаков К.С., Розалиева Ю.Ю.** Пациенториентированная медицина: предпосылки к трансформации и компоненты (*Обзор*) 104
- Милехин С.М., Дербенев Д.П., Орлов Д.А.** Приоритетная направленность личности молодого врача на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач (*Оригинальное исследование*) 115

CONTENTS

PHYSIOLOGY

- Al-Shammari M.J.I., Pogrebnyak T.A., Chernyavskikh S.D., Gorbunova I.I.** Functional features of the myocardium among first-year students of different ethnic groups with regard to the type of autonomic regulation of the cardiac rhythm (*Original Article*) 9
- Bykov I.M., Alekseev V.V.** Defensins- δ at an early age in rats with acute somatic pain (*Original Article*) 19

CARDIOLOGY

- Maksikova T.M., Barsuren Ts., Kalyagin A.N., Babanskaya E.B.** Information about Scientific Studying Level on Problem of Hypertension-Mediated Organ Damage in Mongolia (*Original Article*) 25

SURGERY

- Railianu R.I., Podolinyi G.I., Marshaluk A.V.** Effect of Connective Insufficiency and Sizes of Median Hernias on Before And Postoperative Function of the Abdominal Muscle (*Original Article*) 40

OPHTHALMOLOGY

- Bekmirova B.B., Frolov M.A.** Pseudoexophthalmic Syndrome (*Review*) 54

IMMUNOLOGY. ALLERGOLOGY

- Rashmi D'Mello, Sasikumar Kilaikode, Sami L. Bahna** Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (*Review*) 62
- Nesterova I.V., Khalturina E.O.** The Main Clinical Syndromes Associated With Active Chronic Atypical Epstein-Barr Virus Infection: Created Algorithm Of Clinical And Laboratory Diagnostic (*Original Article*) 70
- Savinkova A.A., Savinkov R.S., Bakhmetyev B.A., Bocharov G.A.** Mathematical Modeling and Control of HIV Infection Dynamics Taking into Account Hormonal Regulation (*Original Article*) 79

SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION

- Khalfin R.A., Madyanova V.V., Kachkova O.E., Demina I.D., Krishtaleva T.I., Dombrovskaya E.N., Milchakov K.S., Rozalieva Yu.Yu.** Patient-Centered Medicine: Background to the Transformation and Components (*Review*) 104
- Milekhin S.M., Derbenev D.P., Orlov D.** The Priority Orientation of the Person of a Young Doctor in Professional Life and Professional Tasks (*Original Article*) 115



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ФИЗИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18

**АНАЛИЗ СИСТЕМНЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ
У СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП
С УЧЕТОМ ТИПА АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

**М.Я.И. Аль-Шаммари, Т.А. Погребняк,
С.Д. Чернявских, И.И. Горбунова**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Проведен анализ динамики частоты сердечных сокращений и компонентов артериального давления у студентов пяти этнических групп — арабской, индийской, африканской, латино-американской и русской с учетом наиболее характерных для них типов автономной регуляции сердечного ритма (СР). Установлен посредственный уровень тренированности сердечно-сосудистой системы у русских и арабских студентов с умеренным преобладанием автономной регуляции сердечного ритма (УПАР СР) как в начале (1 этап), так и в конце (2 этап) учебного года, у индийских и латино-американских с УПАР и выраженным преобладанием автономной регуляции (ВПАР) сердечного ритма на 1-м этапе; африканских с УПАР СР на 2-м этапе. У остальных студентов выявлен хороший уровень тренированности сердечно-сосудистой системы. Высокие против нормы значения систолического давления указывают на дезадаптивное состояние арабских и африканских студентов на обоих этапах, индийских с умеренным преобладанием автономной регуляции на 2-м этапе. Повышенное пульсовое давление (ПД) у русских студентов на 2-м этапе — с выраженным преобладанием автономной регуляции; у арабских, латино-американских, африканских студентов на обоих этапах отмечается снижение функциональных возможностей миокарда на фоне диастолического утомления и дезадаптации к условиям относительного физиологического покоя.

В условиях относительного физиологического покоя высокие против нормы значения артериального давления систолического (АДС) указывают на дезадаптивное состояние групп арабских и африканских студентов на обоих этапах, индийских с УПАР на 2-м этапе.

Высокое ПД у всех подгрупп арабских, африканских и латино-американских студентов на 2-м этапе с ВПАР и у остальных подгрупп с УПАР и ВПАР СР являются объективными показателями диастолического утомления миокарда, снижения его функциональных возможностей и проявления дезадаптации в условиях относительного физиологического покоя.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, артериальное давление, тип автономной регуляции сердечного ритма, тренированность сердечно-сосудистой системы

Ответственный за переписку: Чернявских Светлана Дмитриевна, к.б.н., доцент, Педагогический институт Белгородского государственного национального исследовательского университета, 308015, ул. Победы, 85, Белгород, Россия
E-mail: Chernyavskikh@bsu.edu.ru
ORCID 0000-0003-1990-2082

Для цитирования: Аль-Шаммари М.Я.И., Погребняк Т.А., Чернявских С.Д., Горбунова И.И. Анализ системных параметров гемодинамики у студентов-первокурсников разных этнических групп с учетом типа автономной регуляции сердечного ритма // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 9—18.
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18.

For citation: Al-Shammari M.J.I., Pogrebnyak T.A., Chernyavskikh S.D., Gorbusnova I.I. (2019). Functional features of the myocardium among first-year students of different ethnic groups with regard to the type of autonomic regulation of the cardiac rhythm. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 9—18. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18.

ВВЕДЕНИЕ

Начальный процесс обучения в современной высшей школе студентов-иностранцев сопровождается нервно-эмоциональным напряжением [1—3], которое негативно влияет на организм и, прежде всего, на состояние сердечно-сосудистой системы [4—6].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является объективным показателем систолической активности миокарда, центральных и периферических кровеносных сосудов [7, 8], индикатором согласованной активности функций синусно-предсердного узла проводящей системы сердца и механизмов саморегуляции его функций под контролем гуморальной, вегетативной и корковой условно-рефлекторной регуляции [9, 10].

Не менее значимой ключевой константой системной гемодинамики, которая зависит от противоположно направленных процессов: силы сокращающегося миокарда, обеспечивающей продвижение крови в сосудах, и силы сопротивления, обусловленной эластичностью стенок сосудов, объемом крови в сосудистом русле и ее физико-химическими свойствами, является артериальное давление (АД) [11, 12].

Выраженность всех компонентов артериального давления (АД) находится под контролем многоконтурных нервно-гуморальных механизмов регуляции работы сердца и сосудов [10, 13]. Амплитуда медленных колебаний АД зависит от общего тонуса вегетативной нервной системы, ее симпато-парасимпатической регуляторной активности, модулируемой различными внутренними и внешними факторами [10, 14], включая воздействие психо-эмоциональных компонентов на активность высших корковых центров регуляции поведения [2, 13].

Исходя из вышеизложенного, оценка центральных параметров гемодинамики у студентов-иностранцев на начальном этапе обучения явля-

ется актуальной и может способствовать профилактике нарушений деятельности их сердечно-сосудистой системы.

Целью данного исследования являлась оценка ЧСС и АД с учетом типа автономной регуляции СР у студентов-первокурсников разных этнических групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе лаборатории «Физиология адаптационных процессов» кафедры биологии Белгородского государственного национального исследовательского университета (Белгород). В работе были использованы результаты обследований 202 студентов мужского пола пяти этнических групп. Средний возраст участников на момент 1-го обследования в каждой группе составил: арабской — $22,4 \pm 0,6$, индийской — $21,6 \pm 0,5$, африканской — $21,9 \pm 0,6$, русской — $22,7 \pm 0,8$ и латино-американской — $21,4 \pm 0,3$ год в течение первого учебного года обучения в вузе.

Все участники заранее были проинформированы о цели исследования, дали согласие на участие и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), их участие в работе было одобрено комитетом по этике НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия. На момент обследования студенты всех групп были условно здоровы, не имели хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проведены два этапа обследования студентов: 1-й — в октябре 2016 года, 2-й — в апреле 2017 года. На каждом этапе у студентов, используя унифицированные методы физиометрии, пальпаторно определяли частоту сердечных

сокращений (ЧСС, мин⁻¹), параметры артериального давления (систолического — АДС и диастолического — АДД) определяли по методу Короткова. Должные индивидуальные параметры АД оценивали с учетом расчета возрастных норм [17]. Анализ индивидуальных значений ЧСС проведен с учетом рекомендаций норм, указанных в Международной классификации ее категорий [18]. Для данных возрастных групп студентов ЧСС в норме составляет 63—72 мин⁻¹, АДС — 117—121 мм рт. ст., АДД — 74—76 мм рт. ст.

Одновременно у каждого студента записывали фрагменты ЭКГ в течение 600 с, применяя программный модуль «Поли-Спектр-Ритм» (ООО «Нейрософт», г. Иваново) [15]. Оценивали степень участия центральных и автономных отделов ВНС в регуляции СР [10]. Ведущий

тип вегетативной регуляции СР оценивали у студентов по количественным критериям ВСР, разработанным Н.И. Шлык [15], — индексу централизации (SI, усл. ед.) и мощности волн низкочастотного диапазона (VLF, см²). Так, первому типу — умеренному преобладанию центральной регуляции (УПЦР) СР — соответствуют значения SI > 100 усл. ед., VLF > 240 см²; второму — выраженному преобладанию центральной регуляции — SI > 100 усл. ед., VLF < 240 см²; третьему — умеренному преобладанию автономной регуляции, SI — 30—100 усл. ед., VLF > 240 см²; четвертому — выраженному преобладанию автономной регуляции — SI < 30 усл. ед., VLF > 240 см², TP > 8000 см² [11, 16]. Структура распределения студентов с учетом преобладающего у них типа регуляции представлена в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Распределение студентов этнических групп по подгруппам с учетом их индивидуальных типов вегетативной регуляции сердечного ритма / Distribution of students of ethnic groups into subgroups, taking into account their individual types of autonomic regulation of heart rhythm

Типы вегетативной регуляции / Type vegetative regulation		Количество студентов в группах / Number of students in groups				
Тип / Type	Этапы исследования / Research stages	I	II	III	IV	V
Первый (УПЦР) / First (PPCR)	1-й / 1st	1	3	2	6	1
	2-й / 2nd	1	2	2	3	6
Второй (ВПЦР) / Second (MPCR)	1-й / 1st	0	0	0	0	3
	2-й / 2nd	1	0	0	0	1
Третий (УПАР) / Third (MPAR)	1-й / 1st	10	6	8	10	13
	2-й / 2nd	9	9	11	7	13
Четвертый (ВПАР) / Fourth (PPAR)	1-й / 1st	9	9	11	4	3
	2-й / 2nd	10	7	9	10	—

Примечание / Note: ВПЦР / PPCR — выражено преобладающая центральная регуляция / pronounced predominance central regulation, УПЦР / MPCR — умеренно преобладающая центральная регуляция / moderate predominance central regulation, УПАР / MPAR — умеренно преобладающая автономная регуляция / moderate predominance of autonomous regulation, ВПАР / PPAR — выражено преобладающая автономная регуляция / pronounced predominance of autonomous regulation; группы студентов / group of students: I — арабская / arabic; II — индийская / indian; III — африканская / african, IV — латино-американская / latin american; V — русская / russian.

У каждого студента по индивидуальным параметрам ЧСС оценивали функциональный статус и уровень тренированности сердечно-сосудистой системы, учитывая, что значения ЧСС, равные 50—59 мин⁻¹, соответствуют отличному, 60—69 — хорошему, 70—79 — посредственному, 80 и более — плохому уровню [18, 19].

Полученный цифровой материал был обработан статистически общепринятыми методами вариационной статистики с использованием паке-

та компьютерных программ «Statistica 6.0». Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, принимая критический уровень значимости — p равным или менее ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние параметры ЧСС, выявленные у этнических подгрупп студентов с разным типом автономной регуляции в состоянии относительного покоя, представлены в таблице 2.

Таблица 2 / Table 2

**Динамика параметров ЧСС с учетом доминирующих типов автономной регуляции СР у этнических групп студентов /
Dynamics of heart rate parameters and blood pressure components
taking into account the dominant types of autonomous regulation of HR in ethnic groups of students**

Тип автономной регуляции СР / Type of autonomous regulation of HR	1-й этап / 1st		2-й этап / 2nd	
	ЧСС, мин ⁻¹ / HR, min ⁻¹		ЧСС, мин ⁻¹ / HR, min ⁻¹	
Арабские студенты / Arabic students				
УПАР / МРАР	70,4 ± 2,32		73,2 ± 2,88	
ВПАР / РРАР	63,8 ± 1,72*		68,5 ± 2,44	
Индийские студенты / Indian students				
УПАР / МРАР	75,2 ± 4,53		62,6 ± 4,40	
ВПАР / РРАР	70,0 ± 2,74		69,4 ± 2,44	
Африканские студенты / African students				
УПАР / МРАР	62,0 ± 2,70		70,0 ± 2,28	
ВПАР / РРАР	64,0 ± 2,42		60,4 ± 2,20*	
Латино-американские студенты / Latin American students				
УПАР / МРАР	70,3 ± 2,53		74,4 ± 4,70	
ВПАР / РРАР	65,5 ± 4,13		61,5 ± 1,39	
Русские студенты / Russian students				
УПАР / МРАР	75,2 ± 0,96		75,2 ± 1,38	
ВПАР / РРАР	70,3 ± 1,73		64,0 ± 0,00	

Примечание / Note: ЧСС / HR — частота сердечных сокращений / heart rate, мин⁻¹ / min⁻¹; * — p ≤ 0,05.

Таблица 3 / Table 3

**Динамика параметров ЧСС и компонентов АД с учетом доминирующих типов автономной регуляции СР у этнических групп студентов /
Dynamics of heart rate parameters and blood pressure components
taking into account the dominant types of Autonomous regulation of HR in ethnic groups of students**

Тип автономной регуляции СР / Type of autonomous regulation of HR	1-й этап / 1st			2-й этап / 2nd		
	АДС / BPS	АДД / DBP	ПД / PP	АДС / BDS	АДД / DBP	ПД / PP
Арабские студенты / Arabic students						
УПАР / МРАР	129,0 ± 4,73	74,9 ± 2,72	48,2 ± 4,09	123,7 ± 2,48	75,7 ± 1,96	48,0 ± 2,37
ВПАР / РРАР	126,4 ± 4,67	74,9 ± 2,72	51,6 ± 3,56	124,7 ± 2,28	77,3 ± 1,96	46,4 ± 2,69
Индийские студенты / Indian students						
УПАР / МРАР	115,5 ± 4,00	73,5 ± 2,64	42,0 ± 1,93	127,0 ± 4,15	72,8 ± 3,08	54,2 ± 3,03
ВПАР / РРАР	117,1 ± 3,81	71,0 ± 2,13	45,1 ± 2,74	116,4 ± 2,07	68,9 ± 2,59	47,6 ± 2,26
Африканские студенты / African students						
УПАР / МРАР	124,8 ± 2,25	76,4 ± 2,70	48,4 ± 3,12	127,1 ± 4,15	75,1 ± 3,07	52,0 ± 3,02
ВПАР / РРАР	123,7 ± 2,48	72,3 ± 2,95	51,5 ± 3,27	133,7 ± 3,62	75,6 ± 2,12	58,0 ± 3,16
Латино-американские студенты / Latin American students						
УПАР / МРАР	116,0 ± 3,09	70,3 ± 2,53	45,7 ± 3,01	123,3 ± 4,18	74,4 ± 4,70	47,4 ± 2,83
ВПАР / РРАР	118,0 ± 5,18	68,8 ± 3,79	46,8 ± 3,82	120,8 ± 1,00	74,3 ± 2,55	46,5 ± 2,91
Русские студенты / Russian students						
УПАР / МРАР	118,8 ± 1,64	75,2 ± 0,96	43,6 ± 1,53	120,8 ± 1,41	75,2 ± 1,38	45,7 ± 1,27
ВПАР / РРАР	122,8 ± 3,64	74,0 ± 3,93	48,8 ± 2,32	111,0 ± 0,00	73,0 ± 0,00	38,0 ± 0,00

Примечание / Note: АДС / BPS — артериальное давление систолическое / blood pressure systolic, АДД / DBP — артериальное давление диастолическое / diastolic blood pressure, ПД / PP — пульсовое давление / pulse pressure (мм рт. ст. / mm Hg Art.), * — уровень значимости достоверности различия средних величин в сравнении с 1-м этапом (p < 0,05) / significance level of reliability of differences in average values in comparison with the 1st stage (p < 0,05).

Средние значения ЧСС на обоих этапах исследования у студентов с УПАР и ВПАР СР проявлялись в пределах возрастных норм. На первом этапе у арабских и на 2-м этапе у африканских студентов с третьим типом регуляции против четвертого ЧСС была выше ($p \leq 0,05$). По средним значениям ЧСС с УПАР СР посредственный уровень тренированности сердечно-сосудистой системы отмечен у студентов арабской, латиноамериканской, индийской и русской групп на обоих этапах и у африканской на 2-м этапе. На обоих этапах у арабских, африканских, латиноамериканских, на 1-м этапе у индийских и русских студентов с ВПАР СР значения ЧСС соответствовали отличному уровню тренированности сердечно-сосудистой системы (см. табл. 2).

Особенности проявления всех компонентов АД у всех групп студентов представлены в таблице 3. Достоверные различия по средним значениям всех компонентов артериального давления не выявлены, но установлены особенности их динамики у разных этнических групп.

Средние значения АДС у арабской и африканской групп с УПАР и ВПАР СР на обоих этапах превышали верхние границы возрастной нормы. При этом на 2-м этапе у арабской группы его средние значения были ниже против 1-го, а у африканской группы — выше, особенно у подгруппы с ВПАР СР (табл. 3). У индийской, латиноамериканской и русской групп с УПАР и ВПАР СР на обоих этапах средние значения АДС проявлялись в пределах нижних границ нормы, но на 1-м этапе они были менее значимыми. Более высокие средние значения АДС выявлены на 2-м этапе у студентов индийской и латиноамериканской подгрупп с УПАР СР.

Сниженные против возрастной нормы средние значения АДД были характерны для студентов с УПАР и ВПАР СР у индийской подгруппы на обоих этапах, у латиноамериканской — на 1-м этапе, у африканской подгруппы с ВПАР — на 1-м этапе.

У студентов с ВПАР СР снижение АДС сопровождалось повышением АДД, но при этом

ПД приблизилось к верхней границе физиологической нормы.

Повышение ЧСС у обеих подгрупп студентов отмечено снижением АДС и АДД, при сохранении ПД на уровне выше нормы. Средние значения ПД у арабской, африканской и латиноамериканской подгрупп с УПАР и ВПАР СР на обоих этапах, у индийской подгруппы на 2-м этапе, русской с ВПАР на 1-м и с УПАР СР на 2-м этапе превышали верхнюю границу физиологической нормы — более 46 мм рт. ст.

У всех этнических групп с УПАР на обоих этапах исследования выявлен высокий процент студентов с повышенным диастолическим напряжением, указывающим на предрасположенность к артериальной гипертензии (рис. 1). На 1-м этапе она была установлена у половины студентов африканской группы, у 40% арабской и латиноамериканской групп. На 2-м этапе вероятность развития артериальной гипертензии возросла у студентов всех групп, особенно у индийской и русской.

На 1-м этапе высокая вероятность возникновения артериальной гипертензии выявлена у всех подгрупп студентов с ВПАР СР, на 2-м этапе — только у африканской группы на 14%, указывая на их дезадаптацию к текущим учебным нагрузкам. У остальных подгрупп студентов она снизилась, указывая на стабилизацию их функционального состояния (рис. 2). В русской подгруппе на этом этапе студенты с ВПАР СР отсутствовали.

Таким образом, в физиологических условиях у арабских студентов с УПАР и ВПАР СР на обоих этапах исследования значения ЧСС находились под суммарной сбалансированной активностью отделов ВНС, но на втором этапе у них отмечено смещение вегетативного баланса в сторону усиления активности симпатического отдела с повышением ритма сердца [19]. У студентов данной группы на обоих этапах высокие против нормы значения АДС указывали на повышенное влияние симпатотонии на подкорковый вазомоторный центр регуляции тонуса сосудов [10]. На 2-м этапе данный эффект был снижен и у сту-

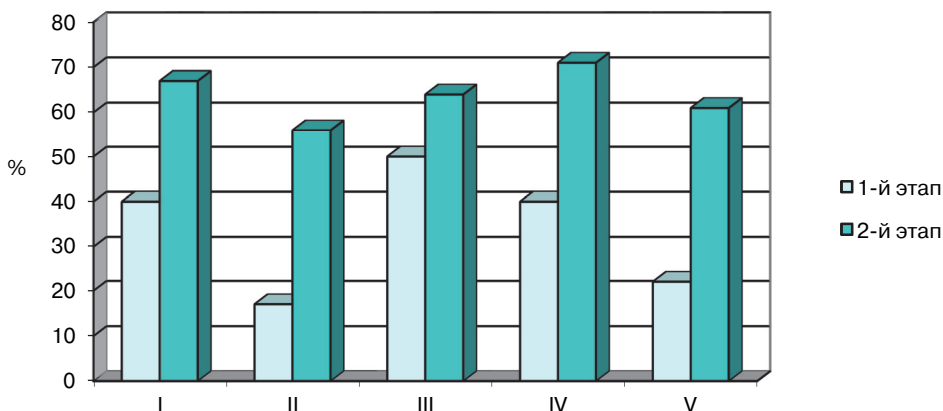


Рис. 1. Предрасположенность студентов этнических групп с третьим типом автономной регуляции (УПАР) СР к артериальной гипертензии этнические группы: I — арабская, II — индийская, III — африканская, IV — латино-американская и V (русская)

Fig. 1. Predisposition of students with the third type of autonomous regulation (MPAR) of HR for arterial hypertension ethnic groups: I — Arabic, II — Indian, III — African, IV — Latin American, and V — Russian

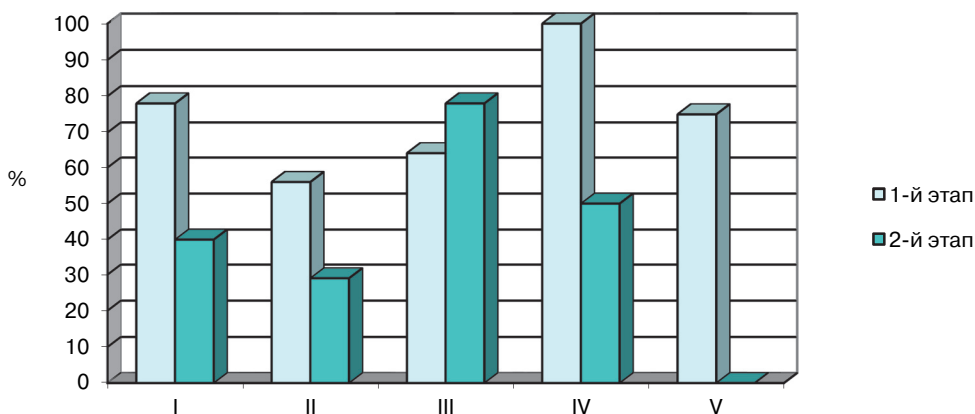


Рис. 2. Предрасположенность студентов этнических групп с третьим типом автономной регуляции (ВПАР) СР к артериальной гипертензии этнические группы: I — арабская, II — индийская, III — африканская, IV — латино-американская и V — русская

Fig. 2. Predisposition of students with the third type of autonomous regulation (PPAR) of HR for arterial hypertension ethnic groups: I — Arabic, II — Indian, III — African, IV — Latin American, and V — Russian

дентов с УПАР СР, при этом снижение АДС сопровождалось уменьшением АДД, а у подгруппы с ВПАР СР — его повышением. При этом у студентов с УПАР СР на обоих этапах и особенно с ВПАР СР на 1-м этапе, а также у африканской подгруппы на 2-м этапе сохранялся повышенный

уровень ПД, указывающий у них на диастолическое напряжение миокарда на фоне симпатотонии [9, 20]. У остальных подгрупп студентов с ВПАР СР на 2-м этапе повышение АДД способствовало снижению ПД до физиологической нормы и устранению утомления миокарда [10].

На 1-м этапе у индийских студентов с УПАР СР значение ЧСС определял суммарный баланс отделов ВНС, а на 2-м этапе урежение СР сопровождалось повышением у студентов значений АДС и ПД, указывая на проявление у них состояния дезадаптации и утомления миокарда. У студентов с ВПАР СР параметры ЧСС и компоненты АД на обоих этапах были близки по значению, их формирование находилось под суммарным влиянием отделов ВНС [13].

У африканских студентов на 1-м этапе с УПАР СР и на обоих этапах с ВПАР СР синусовый узел находился под регуляторным парасимпатическим контролем. Повышенные против должной нормы параметры АД и его компонентов, особенно на 2-м этапе, были обусловлены усиленным симпатическим влиянием на работу сосудистого вазомоторного подкоркового центра. Высокие значения ПД у всех подгрупп студентов свидетельствовали о выраженном на 2-м этапе диастолическом напряжении и мышечном утомлении миокарда [17, 20].

У латино-американских студентов с УПАР и ВПАР СР значения ЧСС и АДС на 1-м этапе находились под уравновешенным балансом отделов ВНС. Значения АДД на 1-м этапе у студентов с УПАР СР и на 2-м этапе с ВПАР СР находились под контролем парасимпатического отдела ВНС. На 2-м этапе у студентов с УПАР СР значения ЧСС и АДС превышали должные нормы, указывая на смещение вегетативного баланса по пути усиления симпатического контроля, а у студентов с ВПАР СР значение ЧСС было снижено и соответствовало парасимпатическому эффекту. Значения ПД у всех подгрупп студентов были выше 45 мм рт. ст., указывая на проявление у них диастолического напряжения миокарда [21, 22].

У русских студентов с УПАР и ВПАР СР значения ЧСС и АДС и АДД соответствовали возрастным нормам и находились под уравновешенным балансом обоих отделов ВНС, значения ПД у студентов с УПАР соответствовали норме, а с ВПАР — указывали на диастолическое напряжение.

Высокие в условиях относительного физиологического покоя против нормы значения АДС указывали на дезадаптивное состояние групп арабских и африканских студентов на обоих этапах, а у индийских с УПАР — на 2-м.

ВЫВОДЫ

1. Посредственный уровень тренированности сердечно-сосудистой системы был выявлен у студентов русской и арабской подгрупп с УПАР СР на обоих этапах; индийской и латино-американской подгрупп с УПАР и ВПАР СР на 1-м этапе, а у африканских подгруппы с УПАР СР на 2-м этапе. У остальных подгрупп студентов с УПАР и ВПАР СР был выявлен хороший уровень тренированности сердечно-сосудистой системы.

2. В условиях относительного физиологического покоя высокие против нормы значения АДС указывали на дезадаптивное состояние групп арабских и африканских студентов на обоих этапах, индийских с УПАР на 2-м этапе.

3. Высокие значения ПД, выявленные независимо от типа автономной регуляции у всех подгрупп студентов с УПАР и ВПАР СР, являются объективными показателями диастолического утомления миокарда, снижения его функциональных возможностей и проявления дезадаптации в условиях относительного физиологического покоя.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Осадчая Е.А., Петрова Р.Ф.* Учебный стресс как показатель степени эмоционального напряжения организма студентов в процессе адаптации к вузу // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2009. № 4. С. 40—49.
2. *Панина А.И., Колмакова Т.С.* Показатели сердечно-сосудистой системы студентов из стран Дальнего Зарубежья при адаптации к условиям обучения в российском вузе // Молодой ученый. 2013. № 2. С. 441—443.
3. *Трифонов Т.А., Мищенко Н.В., Климов И.А.* Оценка адаптационного состояния студентов: монография. Владимир: Изд-во ООО «Аркаим», 2016. 94 с.
4. *Аль-Шаммари М.Я.И., Погребняк Т.А.* Сравнительный анализ адаптации системы кровообращения у ино-

- странных студентов в физиологических условиях // Научный результат. Серия «Физиология». 2015. № 1 (3). С. 48—55.
5. *Кондратьев М.Н., Ишекова Н.И.* Физическое состояние российских и индийских студентов, обучающихся в медицинском вузе // *Экология человека*. 2012. № 1. С. 23—28.
 6. *Самаров В.В.* Особенности адаптации студентов подготовительного отделения из стран юго-восточной Азии и Африки к процессу обучения в высшей школе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Астрахань. 2014. 22 с.
 7. *Апанасенко Г.Л., Попова Л.А.* Медицинская валеология. Серия «Гиппократ». Ростов н/Д.: Феникс, 2000. С. 115—148.
 8. *Шаханова А.В., Чельшикова Т.В., Хасанова Н.Н.* Функциональные и адаптивные изменения сердечно-сосудистой системы студентов в динамике обучения // *Вестник Адыгейского государственного университета*. 2008. № 9. С. 57—67.
 9. *Капелько В.И.* Насосная функция сердца и ее регуляция // *Современный курс классической физиологии (избранные лекции)* / Под ред. Ю.В. Наточина, В.А. Ткачука. М.: ГЭОТАР, 2007. С. 263—295.
 10. *Кошелев В.Б.* Механизмы регуляции артериального давления // *Избранные лекции по современной физиологии* / под ред. М.А. Островского и А.Л. Зефинова. 2009. С. 178—179.
 11. *Покровский В.М.* Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-книга, 2007. 144 с.
 12. *Шлык Н.И.* Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов: монография. Ижевск: Изд-во Удмуртский университет, 2009. 255 с.
 13. *Ткаченко Б.И.* Системная гемодинамика / *Избранные лекции по современной физиологии* / под ред. М.А. Островского и А.Л. Зефинова. Арт-Кафе, 2009. С. 138—139.
 14. *Хурса Р.В.* Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике // *Медицинские новости*. 2013. № 4. С. 13—19.
 15. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000. 200 с.
 16. *Шлык Н.И., Зуфарова Э.И.* Нормативы показателей variability сердечного ритма у исследуемых 16—21 года с разными преобладающими типами вегетативной регуляции // *Вестник Удмурдского университета*. 2013. Вып. 4. С. 97—105.
 17. Национальные клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов. М., 2009. С. 12—13.
 18. *Синяков А.Ф.* Секреты бодрости и здоровья. М.: ЗАО Изд-во ЭКСМО-Пресс, 1999. 464 с.
 19. *Гречишкина С.С.* Влияние спортивных физических нагрузок на регуляторно-адаптивные возможности кардиореспираторной системы организма студентов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Майкоп, 2012. 29 с.
 20. *Спицина Т.А., Спицин А.П.* Сердечный ритм и центральная гемодинамика у лиц молодого возраста с мягкой артериальной гипертензией [Электронный ресурс] // *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2010. № 21. Режим доступа: <http://www.museum.ru/>.
 21. *Наумова В.В., Земцева Е.С.* Показатели кровообращения и variability сердечного ритма при трех типах гемодинамики в юношеском возрасте // *Вестник Российской АМН*. 2008. № 3. С. 6—9.
 22. *Еремеев В.С.* Механизмы формирования уровня артериального давления (симпатическая нервная система и гуморальные факторы): автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1996. 39 с.



© Аль-Шаммари М.Я.И., Погребняк Т.А., Чернявских С.Д., Горбунова И.И., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 28.12.2018
Принята 14.03.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18

FUNCTIONAL FEATURES OF THE MYOCARDIUM AMONG FIRST-YEAR STUDENTS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH REGARD TO THE TYPE OF AUTONOMIC REGULATION OF THE CARDIAC RHYTHM

M.J.I. Al-Shammari, T.A. Pogrebnyak, S.D. Chernyavskikh, I.I. Gorbunova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Belgorod State National Research University», Belgorod, Russia

Abstract. The analysis of the dynamics of heart rate and blood pressure components in students of five ethnic groups — Arabic, Indian, African, Latin American and Russian, taking into account the most characteristic types of autonomous regulation of heart rate (HR) with the third moderate predominance of autonomous regulation (MPAR) and the fourth — a pronounced

predominance of autonomous regulation (PPAR) HR. A mediocre level of fitness of the cardiovascular system among students: Russian and Arab with MPAR HR at both stages; Indian and Latin American with MPAR and PPAR HR types of regulation of heart rhythm at the 1st stage; African with MPAR HR on the 2nd stage. The rest of the students — a good level of fitness. High vs. normal values of systolic pressure indicate a maladaptive state of groups of Arab and African students at both stages, Indian with the MPAR HR at the second stage.

Increased pulse pressure (PP) in Russian students at the second stage with the PPAR HR, among Arabic, Latin American, African students at both stages, notes a decrease in their myocardial functionality against the background of diastolic fatigue and disadaptation to conditions of relative physiological rest.

Under conditions of relative physiological rest, the high anti-normal values of systolic blood pressure (SBP) indicated the maladaptive state of groups of Arab and African students at both stages, Indian with MPAR at the 2nd stage. High PD in all subgroups of Arab, African and Latin American students at the 2nd stage with PPAR and at the rest of the groups with MPAR and PPAR HR are objective indicators of myocardial diastolic fatigue, reduction of its functional capabilities and manifestation of maladaptation in conditions of relative physiological rest.

Key words: heart rate, blood pressure, type of autonomous regulation of heart rhythm, cardiovascular fitness

Corresponding author: Svetlana D. Chernyavskikh, Ph.D., Associate Professor, Pedagogical Institute, Belgorod State National Research University, 308015, ul. Victory, 85, Belgorod, Russia.

E-mail: Chernyavskikh@bsu.edu.ru

ORCID 0000-0003-1990-2082

REFERENCES

- Osadchaya E.A., Petrov R.F. Academic stress as an indicator of the degree of emotional stress the body of students in the process of adaptation to University. *Scientific notes of Orel State University. Series: Natural, technical and medical Sciences*. 2009. No. 4. P. 40—49.
- Panina A.I., Kolmakova T.S. Indicators of the cardiovascular system of students from Foreign countries in adaptation to the conditions of study in the Russian University. *Young scientist*. 2013. No. 2. P. 441—443.
- Trifonova T.A., Mishchenko N. In. Klimov I.A. *Assessment of adaptation state of students*: monograph. Vladimir: publishing House of Arkaim LLC, 2016. 94 p.
- Al-Shammari M.I., Pogrebnyak T.A. Comparative analysis of adaptation of the blood circulation system in foreign students in physiological conditions. *A Series Of «Physiology»*. 2015. No. 1 (3). P. 48—55.
- Kondratyev M.N., Ishekova N. Physical condition of Russian and Indian students studying at medical University. *Human Ecology*. 2012. No. 1. P. 23—28.
- Samarov V.V. Features of adaptation of students of preparatory Department from the countries of Southeast Asia and Africa to process of training at higher school: author. dis. ... kand. biol. sciences. Astrakhan. 2014. 22 p.
- Apanasenko G.L., Popova L.A. Medical valeology. A Series Of «Hippocrates». Rostov n/D.: Phoenix, 2000. P. 115—148.
- Shakhanova A.V., Chelyshkova T.V., Khasanova N.N. Functional and adaptive changes in the cardiovascular system of students in the dynamics of training. *Bulletin of Adyge state University*. 2008. No. 9. P. 57—67.
- Kapelko V.I. Pumping function of the heart and its regulation. *Modern course of classical physiology (selected lectures)* / ed. M.: GEOTAR, 2007. P. 263—295.
- Koshelev V.B. Mechanisms of regulation of blood pressure. *Selected lectures on modern physiology* / Under the editorship of M.A. Ostrovsky and A.L. Zefirova. 2009. P. 178—179.
- Pokrovsky V.M. Formation of heart rhythm in the human body and animals. Krasnodar: Kuban-kniga. 2007. 144 p.
- Shlyk N. *Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes*: monograph. Izhevsk: publishing house of Udmurt state University. 2009. 255 p.
- Tkachenko B.I. Systemic hemodynamics. *Selected lectures on modern physiology*. Under the editorship of M.A. Ostrovsky and A.L. Zefirova. The Art Café. 2009. P. 138—139.
- Khursa R.V. Pulse blood pressure: role in hemodynamics and applied possibilities in functional diagnostics. *Medical news*. 2013. No. 4. P. 13—19.
- Mikhailov V.M. Heart rate Variability. Practical experience. Ivanovo, 2000. 200 p.
- Shlyk N.I., Zufarova E.I. Standards of indicators of heart rate variability in the studied 16—21 years with different predominant types of autonomic regulation. *Bulletin of the Udmurt University*. 2013. Vol. 4. P. 97—105.
- National clinical guidelines* / R.G. Oganov, M.N. Mammadov. M., 2009. P. 12—13.
- Sinyakov A.F. *Secrets of vitality and health*. M.: CJSC Publishing house EKSMO-Press. 1999. 464 p.
- Grechishkina S.S. The Influence of sports exercise on the regulatory-adaptive possibilities of the cardiorespiratory

- system of organism of students: author's abstract of dis. ...
kand. biol. sciences'. Майкоп, 2012. 29 p.
20. Spitsina T.A., Spitsin A.P. The Heart rate and the Central hemodynamics of young people with mild arterial hypertension [electronic resource]. *Pedagogical-psychological and medical-biological problems of physical culture and sport*, 2010. № 21 (15). Mode of access: <http://www.museum.ru/>.
21. Naumova V.V., Zemtseva E.S. Indicators of blood circulation and heart rate variability for three types of hemodynamics in adolescence. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*, 2008. № 3. P. 6—9.
22. Ereemeev V.S. Mechanisms of blood pressure level formation (sympathetic nervous system and humoral factors). PhD Thesis. SPb., 1996. 39 p.



©. Al-Shammari M.J.I, Pogrebnyak T.A., Chernyavskikh S.D., Gorbunova I.I., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 28.12.2018

Accepted 14.03.2019

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ФИЗИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-19-24

**ДЕФЕНЗИНЫ- α В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ У КРЫС
ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ**

И.М. Быков¹, В.В. Алексеев²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов, Россия

В этой статье приведены результаты исследований реакции α -дефензинов на острую соматическую боль у новорожденных крыс и в раннем пубертатном периоде. Исследования проводились на белых беспородных крысах в течение трех часов после болевого воздействия. Уровень α -дефензинов определяли методом иммуноферментного анализа. В ходе экспериментов было выявлено краткосрочное увеличение уровня α -дефензинов у новорожденных животных и животных раннего пубертатного периода. В то же время у животных месячного возраста наступает двухфазная, лабильная реакция увеличения уровня α -дефензинов в периферической крови.

В настоящее время пристального внимания заслуживает изучение антимикробных полипептидов как факторов врожденного иммунитета, к которым микроорганизмы не выработали толерантность.

Наиболее изученным представителем этой группы полипептидов являются дефензины. Их антимикробная активность очевидна [1].

Диапазон действия дефензинов чрезвычайно широк. Мишенью их повреждающего действия являются микробы, грибы, вирусы, они участвуют в формировании воспаления, в том числе и развивающегося на иммунологической основе [2].

В числе продуцентов дефензинов выступают нейтрофилы. Они обнаружены в гранулах их лизосом [3–5] — это α -дефензины, которые по мере продукции поступают в кровь [6].

Учитывая, что раздражение α -адренорецепторов нейтрофилов катехоламинами повышает их функциональную активность [7] среди прочих эффектов следует ожидать и увеличение продукции α -дефензинов. Острая боль, как очевидный стрессор, приводит к запуску симпатoadреналовой системы. На этом основании правомерен интерес к изучению содержания α -дефензинов в периферической крови животных, которая может иметь свои особенности как во времени эксперимента, так и в возрастном аспекте.

Цель: изучить реакцию α -дефензинов на острую соматическую боль у новорожденных крыс и в раннем пубертатном периоде.

Ключевые слова: боль, крысы, альфа-дефензины, нейтрофилы

Ответственный за переписку: Быков Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, ул. им. М. Седина, 4, г. Краснодар, Россия

Быков И.М. SPIN-код: 9977-6613, ORCID: 0000-0001-7325-5360

Алексеев В.В. SPIN-код: 9982-7420, ORCID: 0000-0002-8055-2184

Для цитирования:

Быков И.М., Алексеев В.В. Дефензины- α в раннем возрасте у крыс при острой соматической боли // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 19–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-19-24.

For citation:

Bykov I.M., Alekseev V.V. (2019). Defensins- α at an early age in rats with acute somatic pain. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 19–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-19-24.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были выполнены на белых беспородных крысах трех возрастных групп: новорожденные (3—4-дневные) ($n = 32$), прозревшие (12—15-дневные) ($n = 32$), месячные (30—35-дневные) ($n = 36$). Каждая группа распределялась на контрольную и экспериментальную подгруппы. У второй подгруппы моделировалась острая соматическая боль (ОСБ) путем электрокожного раздражения рецепторной зоны корня хвоста крысы, достигая 3—4 степени интенсивности на основании критериев А.В. Вальдмана и Ю.Н. Васильева в модификации В.Г. Овсянникова [8]. После моделирования ОСБ осуществлялся забор материала через 2, 30, 60, 120 и 180 минут. Концентрацию α -дефензинов в сыворотке крови крыс определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Cloud-Clone Corp (США). Приготовление растворов стандартов, конъюгатов А и В, промывочного буфера проводили согласно инструкции к набору.

Все манипуляции с экспериментальными животными проводили в соответствии с Прика-

зом министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 23 августа 2010 г. [9].

Статистическое сравнение данных проводилось на основе U-критерия Манна—Уитни. Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 0,05. Результаты расчетов представлены как медиана с квантилями и интервалом значений $Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}] (Min—Max)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К моменту завершения внутриутробного развития особей их нейтрофилы уже продуцируют α -дефензины [10].

У новорожденных крыс уровень дефензина- α низкий в сравнении с животными другого возраста. Медианные значения ($Me_{\alpha-d}$) его содержания в крови составляют 11,7 нг/мл. Интерквартильный диапазон умеренный [$Q_{0,25} = 11,1$ нг/мл; $Q_{0,75} = 12,5$ нг/мл], минимальное содержание зарегистрировано на отметке 11,1 нг/мл, максимальное — 12,9 нг/мл (рис. 1).

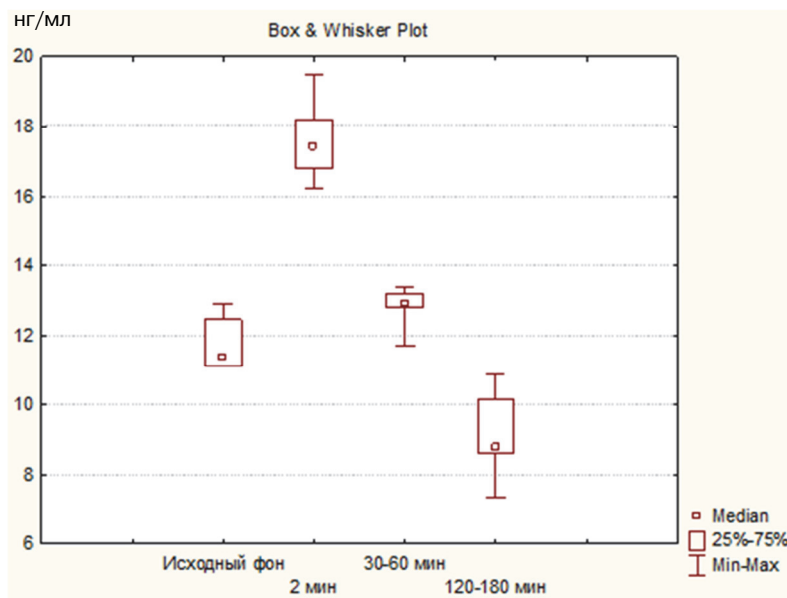


Рис. 1. Динамика изменения содержания α -дефензинов в сыворотке крови у новорожденных крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Fig. 1. Dynamics of changes in the content of α defensins in the serum of newborn rats before and after the application of algogenic irritation

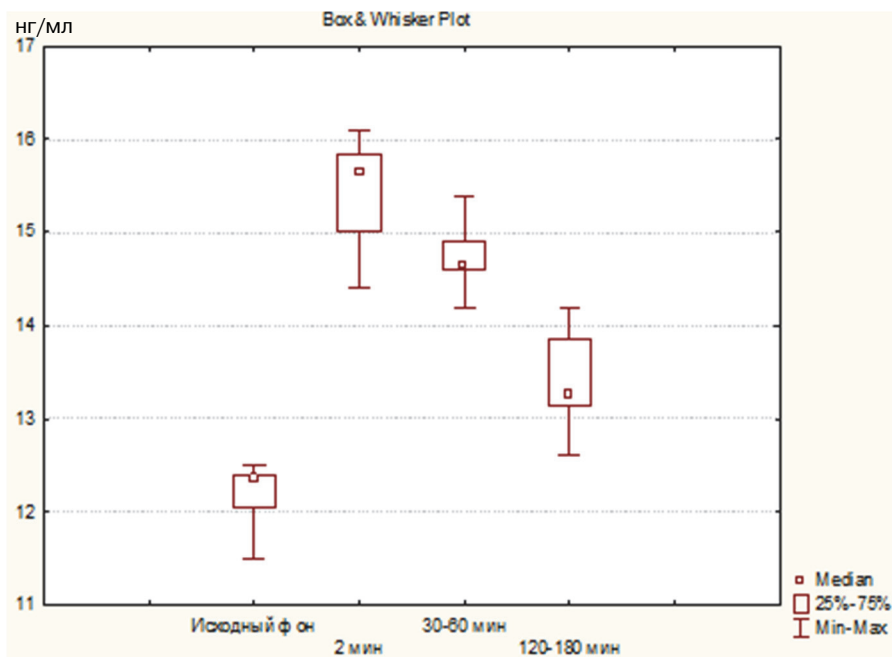


Рис. 2. Динамика изменений содержания α -дефензинов в сыворотке крови у прозревших крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Fig. 2. Dynamics of changes in the content of α -defensins in the blood serum of the mature rats before and after the application of algogenic irritation

Через две минуты после острой боли у новорожденных крыс содержание α -дефензинов — 17,6 нг/мл ($Me_{\alpha-d}$) при $Q_{0,25} = 16,8$ нг/мл, $Q_{0,75} = 18,2$ нг/мл, $min = 16,2$ нг/мл, $max = 19,5$ нг/мл ($p < 0,01$ относительно значений контрольной группы).

Спустя 30—60 минут после острой боли $Me_{\alpha-d} = 12,9$ нг/мл [$Q_{0,25} = 12,8$ нг/мл; $Q_{0,75} = 13,2$ нг/мл] ($min = 11,7$ нг/мл, $max = 13,4$ нг/мл ($p < 0,01$)).

Снижение содержания α -дефензина ниже контрольного уровня значений наблюдается после 120—180 минут от начала эксперимента ($Me_{\alpha-d} = 9,2$ нг/мл; [$Q_{0,25} = 8,6$ нг/мл; $Q_{0,75} = 10,2$ нг/мл]) ($p < 0,01$). Минимальное содержание α -дефензинов в этом исследовании — 7,3 нг/мл, а максимальное — 10,9 нг/мл.

Таким образом, острое болевое воздействие манифестируется подъемом содержания α -дефензинов, но эта реакция не стойкая и быстро истощаема. Уровень α -дефензинов в крови после ОСБ сопровождается всплеском показателей, однако они достаточно быстро приближаются к конт-

рольным значениям, а к концу эксперимента падают ниже исходных цифр. Наблюдаемую реакцию возможно расценить как быстро истощаемую и астеничную.

У прозревших в норме уровень содержания α -дефензинов незначительно выше, чем у новорожденных. $Me_{\alpha-d} = 12,4$ нг/мл [$Q_{0,25} = 12,1$ нг/мл; $Q_{0,75} = 12,4$ нг/мл]. Min — 11,5 нг/мл, а Max — 12,5 нг/мл (см. рис. 2).

Сразу после болевого воздействия уровень α -дефензинов повышается. $Me_{\alpha-d} = 15,7$ нг/мл ($p < 0,01$). Наблюдается реакция менее рельефна, чем у новорожденных [$Q_{0,25} = 15,0$ нг/мл; $Q_{0,75} = 15,9$ нг/мл]. Значения в выборке колеблются от 14,4 до 16,1 нг/мл.

Через 30—60 минут наблюдается тенденция к падению содержания исследуемого фактора $Me_{\alpha-d} = 14,7$ нг/мл. При этом его уровень не достигает контрольных цифр ($p < 0,001$) [$Q_{0,25} = 14,6$ нг/мл; $Q_{0,75} = 14,9$ нг/мл]. Min в выборке — 14,2 нг/мл, Max — 15,4 нг/мл.

В течение последующего времени график снижения α -дефензинов сохраняет пологий харак-

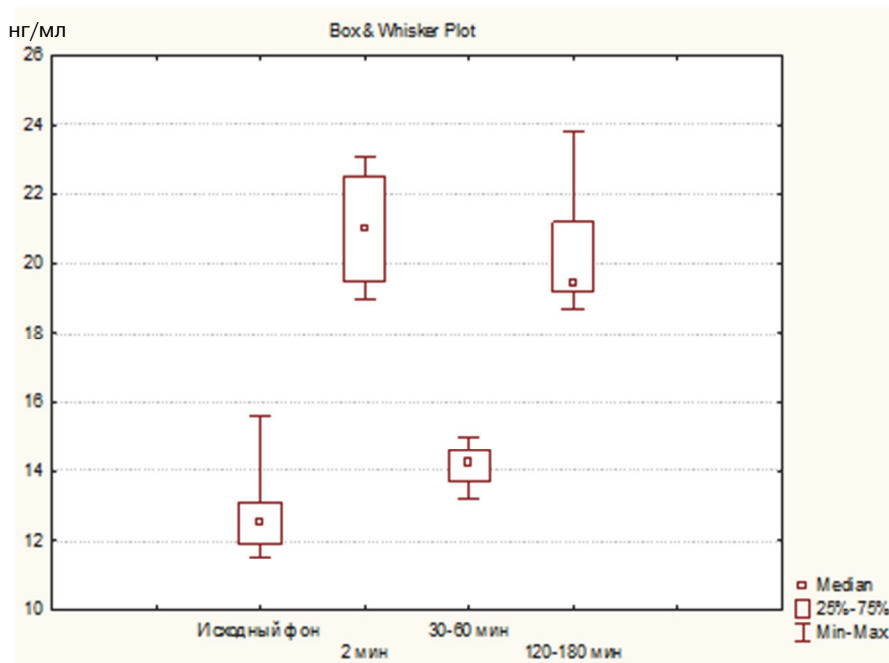


Рис. 3. Динамика изменений содержания α -дефензинов в сыворотке крови у животных месячного возраста до и после аллогенного раздражения

Fig. 3. Dynamics of changes in the content of α -defensins in the serum of animals of one month of age before and after allopathic irritation

тер и не достигает контрольного уровня ($p < 0,01$) при $Me_{\alpha-d} = 13,3$ нг/мл [$Q_{0,25} = 13,2$ нг/мл; $Q_{0,75} = 13,9$ нг/мл] и 12,6 нг/мл (min) и 14,2 нг/мл (max).

У прозревших животных ответная реакция α -дефензинов на болевой стимул менее выражена, чем у новорожденных животных.

Кроме того, в динамике всего исследования уровень α -дефензинов превышает контрольные значения, хотя его снижение в динамике очевидно.

У крыс месячного возраста содержание α -дефензинов близко по своим значениям к результатам предыдущих исследований и составляет 12,5 нг/мл, при этом нижняя квантиль ($Q_{0,25}$) 11,9 нг/мл, нижняя квантиль ($Q_{0,75}$) 13,1 нг/мл при 11,5 нг/мл (min), 15,6 нг/мл (max).

Спустя 2 минуты после болевого воздействия наблюдается повышение уровня α -дефензинов в крови. Он равен 21,0 нг/мл — различие в сопоставлении с контролем высоко значимо ($p < 0,01$) [$Q_{0,25} = 19,5$ нг/мл; $Q_{0,75} = 22,5$ нг/мл]. Компактность ряда менее выражена, нежели в предыдущих сериях опытов, минимальное

значение — 19,0 нг/мл, а максимальное — 23,1 нг/мл.

Содержание α -дефензинов в крови снижается, но не достигая исходных значений, при этом медиана значений составляет 14,2 нг/мл ($Me_{\alpha-d}$), нижняя квантиль ($Q_{0,25}$) 13,7 нг/мл, верхняя квантиль ($Q_{0,75}$) 14,6 нг/мл, минимальное значение в выборке 13,2 нг/мл, максимальное — 15,2 нг/мл ($p < 0,01$). По прошествии 120—180 минут зарегистрирована вторая волна повышения уровня α -дефензинов. $Me_{\alpha-d} = 19,4$ нг/мл. По сравнению с контрольными значениями это различие высоко значимо ($p < 0,01$) [$Q_{0,25} = 19,4$ нг/мл; $Q_{0,75} = 19,2$ нг/мл]. Разброс от 18,7 нг/мл — min; 23,8 нг/мл — max.

Таким образом, очевидна выраженная лабильность и нестабильность ответа в сравнении с двумя предыдущими возрастными группами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как показало исследование α -дефензинов, ответная реакция на болевое раздражение имеет

свои особенности в зависимости от возраста подопытных животных.

Новорожденные особи реагируют подъемом уровня α -дефензинов, однако реакция непродолжительна и быстро истощаема.

Прозревшие животные сохраняют ту же тенденцию, но повышение содержания α -дефензинов в их крови ниже, чем у новорожденных.

Реакция животных месячного возраста носит двухфазный характер, она неустойчива и лабильна.

У новорожденных повышена чувствительность α -адренорецепторов нейтрофилов по отношению к катехоламинам [11]. Раздражение α -адренорецепторов влечет за собой повышение функциональной активности нейтрофилов [7], это объясняет существенное и быстрое увеличение короткоживущих α -дефензинов в периферической крови в ответ на действие стрессора, каким является боль. В то же время у новорожденных ограничены функциональные возможности нейтрофилов [12]. Очевидно, этим объясняется краткосрочность реакции, а то, что уровень исследуемого субстрата принимает значения ниже нормальных, также объяснимо с позиций ограниченных функциональных возможностей нейтрофилов, что и есть причина неспособности компенсации потерянного дефензина.

У прозревших животных наступает баланс активности α - и β -адренорецепторов нейтрофилов, чем можно объяснить менее выраженную реакцию в сравнении с новорожденными.

Высокая лабильность и быстрая истощаемость продукции α -дефензинов крысами месячного возраста вполне объяснима с общебиологических позиций о высокой и нескоординированной функциональной активности в препубертатном возрасте.

ВЫВОДЫ

1. При острой боли наблюдается краткосрочное быстро истощаемое повышение уровня

α -дефензинов в периферической крови в группе новорожденных крыс.

2. У прозревших животных повышение уровня α -дефензинов в ответ на боль вялое и инертное.

3. У животных месячного возраста после нанесения болевого воздействия наступает двухфазная, лабильная реакция увеличения уровня α -дефензинов в периферической крови, которая закономерно сменяется его падением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G. Antiviral mechanisms of human defensins // *J. Mol. Biol.* 2013. № 425. P. 4965—4980.
2. Hancock R.E., Haney E.F., Gill E.E. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. № 16. P. 321—334.
3. Lehrer R., Lichtenstein A., Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells // *Annu. Rev. Immunol.* 1993. Vol. 11. P. 105—128.
4. Zeya H.I., Spitznagel J.K. Antibacterial and enzymatic basic protein from leukocyte lysosomes: separation and identification // *Science.* 1963. Vol. 142. P. 1085—1087.
5. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. 206 с.
6. Lehrer R.I., Ganz T. Defensins of vertebrate animals // *Curr. Opin. Immunol.* 2006. Vol. 14. P. 96—102.
7. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., Ланин Д.В. Адренергические механизмы регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови при стрессе и введении гидрокортизола // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2004. № 3. С. 8—13.
8. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. Ростов н/Д.: Цветная печать, 2003. 159 с.
9. Приказ министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 23 августа 2010 г. // *Российская газета*, № 240, 22.10.2010.
10. Mikkel F., Kamp S., Cowland J.B., et al. Prodefensins are matrix proteins of specific granules in human neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 8. № 78. P. 785—793.
11. Леви Д. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы // В кн.: *Эндокринология* / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 54—60.
12. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб., 2009. 1008 с.



© Быков И.М., Алексеев В.В., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 27.02.2019
Принята 14.03.2019

DEFENSINS- α AT AN EARLY AGE IN RATS WITH ACUTE SOMATIC PAIN

I.M. Bykov¹, V.V. Alekseev²

¹The Kuban State Medical University

²The Rostov State Medical University

Abstract. This article presents the results of studies on the reaction of α -defensins to acute somatic pain in newborn rats and in the early puberty period. Studies were carried out on white mongrel rats for three hours after pain exposure. The level of α -defensins was determined by enzyme immunoassay. During the experiments, a short-term increase in the level of α -defensins in newborns and rats in the early puberty period was revealed. At the same time, in animals of one month of age a two-phase, labile reaction of an increase in the level of α -defensins in peripheral blood occurs.

Key words: pain, α -defensins, rats, neutrophils

REFERENCES

1. Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G. Antiviral mechanisms of human defensins // *J. Mol. Biol.* 2013. № 425. P. 4965—4980.
2. Hancock R.E., Haney E.F., and Gill E.E. (2016). The immunology of host defense peptides: beyond antimicrobial activity // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. № 16. P. 321—334.
3. Lehrer R., Lichtenstein A., Ganz T. Defensin: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells // *Annu. Rev. Immunol.* 1993. Vol. 11. P. 105—128.
4. Zeya H.I., Spitznagel J.K. Antibacterial and enzymatic basic protein from leukocyte lysosomes: separation and identification // *Science.* 1963. Vol. 142. P. 1085—1087.
5. Kokryakov V.N. Essays on innate immunity. SPb.: Science, 2006. 206 p.
6. Lehrer R.I., Ganz T. Defensin of vertebrate animals // *Curr. Opin. Immunol.* 2006. Vol. 14. P. 96—102.
7. Shilov Yu.I., Orlova E.G., Lanin D.V. Adrenergic mechanisms of regulation of the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils under stress and the introduction of hydrocortisol // *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2004. Number 3. P. 8—13.
8. Ovsyannikov V.G. *Essays on the pathophysiology of pain.* Rostov n/D.: Color printing, 2003. 159 p.
9. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n “On approval of laboratory practice rules” dated August 23, 2010. *Rossiyskaya Gazeta*, No. 240, 10/22/2010.
10. Mikkel F., Kamp S., Cowland J.B., et al. Prodefensins are matrix proteins of human granules in human neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 8, No. 78. P. 785—793.
11. Levi D. Adrenoreceptors, their stimulants and blockers // In the book: *Endocrinology.* Ed. N. Avalanche. Per. from English. M.: Practice, 1999. P. 54—60.
12. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. *Propedeutics of childhood diseases.* St. Petersburg, 2009. 1008 p.



© Bykov I.M., Alekseev V.V., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 27.02.2019
Accepted 14.03.2018



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. КАРДИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. CARDIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-25-39

**СВЕДЕНИЯ ОБ УРОВНЕ ИЗУЧЕННОСТИ
ПРОБЛЕМЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ
У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В МОНГОЛИИ**

Т.М. Максикова¹, Ц. Барсурэн², А.Н. Калягин¹, Е.Б. Бабанская³

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

²Национальный центр по изучению инфекционных заболеваний, Улан-Батор, Монголия

³Иркутская государственная академия постдипломного образования,
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Иркутск, Россия

Несмотря на высокую распространенность артериальной гипертонии и ее осложнений в Монголии, эпидемиология и структура поражений органов-мишеней при артериальной гипертонии остается недостаточно изученной.

Цель: оценить степень изученности проблемы поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии в Монголии.

Материалы и методы. Были проанализированы ведущие международные руководства и рекомендации, обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые и популяционные исследования с глубиной поиска в 10 лет, входящие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, а также монгольские научные работы с разной доказательной силой, касающиеся поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии.

Результаты и обсуждение. В развитых странах структура поражения органов-мишеней и их вклад в стратификацию общего сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертонии хорошо изучена. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) по управлению артериальной гипертензией 2018 года критерии поражений органов-мишеней были лишь немного расширены. Данные по эпидемиологии артериальной гипертонии, в том числе структуре поражений органов-мишеней, монгольского населения в основном получены на популяциях граждан, проживающих на территории Внутренней Монголии и других провинций Китая, или в рамках международных исследований с участием Монголии. Непосредственно в Монголии изучались отдельные поражения органов-мишеней в небольших выборках, системный эпидемиологический анализ поражения органов-мишеней не проводился.

Выводы. Учитывая значимость артериальной гипертонии в Монголии и недостаточную научную разработанность проблемы, необходимы популяционные исследования, позволяющие уточнить распространенность и структуру поражения органов-мишеней с целью повышения эффективности управления артериальной гипертонии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, поражение органов-мишеней, население Монголии, эпидемиология

Ответственный за переписку: Максикова Татьяна Михайловна, к.м.н., ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ, 664003, ул. Красного Восстания, г. Иркутск, Россия.

E-mail: maxiktm@rambler.ru.

Максикова Т.М. SPIN-код: 9726-2314, ORCID: 0000-0003-3265-9259;

Барсурэн Ц. ORCID: 0000-0003-4155-2007;

Калягин А.Н. SPIN-код: 6737-0285, ORCID: 0000-0002-2708-3972;

Бабанская Е.Б.: SPIN-код: 7117-0201; ORCID: 0000-0001-7197-4679

Для цитирования:

Максикова Т.М., Барсурэн Ц., Калягин А.Н., Бабанская Е.Б. Сведения об уровне изученности проблемы поражения органов-мишеней у лиц с артериальной гипертензией в Монголии // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2019. Т. 23. № 1. С. 25—39. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-25-39.

For citation:

Maksikova T.M., Barsuren Ts., Kalyagin A.N., Babanskaya E.B (2019). Information about Scientific Studing Level on Problem of Hypertension-Mediated Organ Damage in Mongolia. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 25—39. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-25-39.

Артериальная гипертензия (АГ) редко вызывает симптомы на ранних стадиях, поэтому часто остается недиагностированной, проявляясь впер- вые клинически манифестными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), инсультами и хронической почечной недостаточностью. По данным ВОЗ, осложнения АГ вызывают 9,4 млн случаев смерти в мире ежегодно, что составляет более половины всех летальных исхо- дов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вклад АГ в смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) оценивается в 45%, от инсультов — в 51%. Сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) еще более ухудшает прогноз, в связи с этим для оценки вариантов исходов ССЗ была предложена карта прогнозирования риска, в которой учиты- ваются не только факторы риска (ФР), но и нали- чие СД [1]. В последнем отчете GBD (Global Burden of Diseases) АГ сохраняет 1 позицию среди ФР снижения лет жизни, скорректирован- ных по инвалидности (disability-adjusted life-years, DALYs), увеличившись на 20% в 2017 году

по сравнению с 2007 годом [2]. Прогнозирование исходов при АГ посредством выявления ФР и бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ) необходимо, так как две трети случаев преждевременной смерти от хронических неин- фекционных заболеваний (ХНИЗ), включая ССЗ, можно предотвратить благодаря первичной про- филактике, а еще треть — путем совершенство- вания системы здравоохранения [3].

Цель: оценить степень изученности про- блемы ПОМ при АГ в Монголии.

Материалы и методы. Были проанализи- рованы ведущие международные руководства и рекомендации, обзоры, метаанализы, рандо- мизированные контролируемые и популяционные исследования, а также монгольские научные ра- боты с разной доказательной силой, касающиеся ПОМ при АГ.

Результаты и обсуждение. По оценке Все- мирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), распространенность АГ в Монголии одна из са- мых высоких (рис. 1) [4].

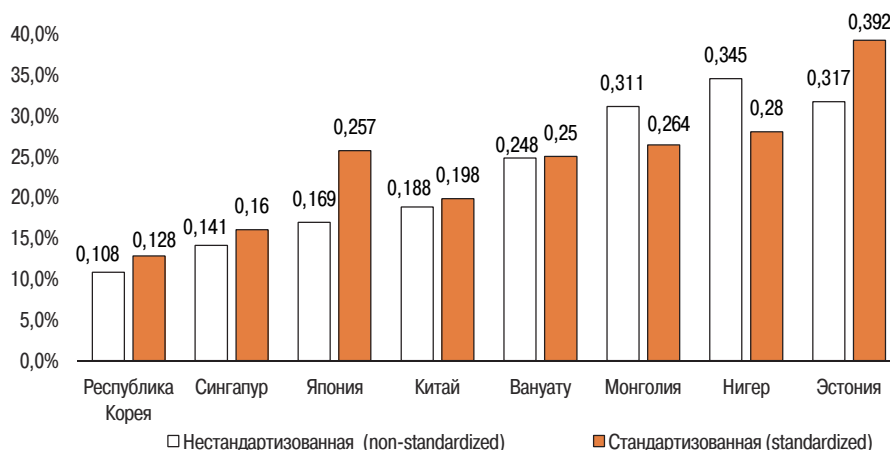


Рис. 1. Распространенность АГ среди лиц 18 лет и старше, Мировой статистический отчет 2014 год
Fig. 1. AH Prevalence among persons 18 years and older, Global status report on NCDs 2014

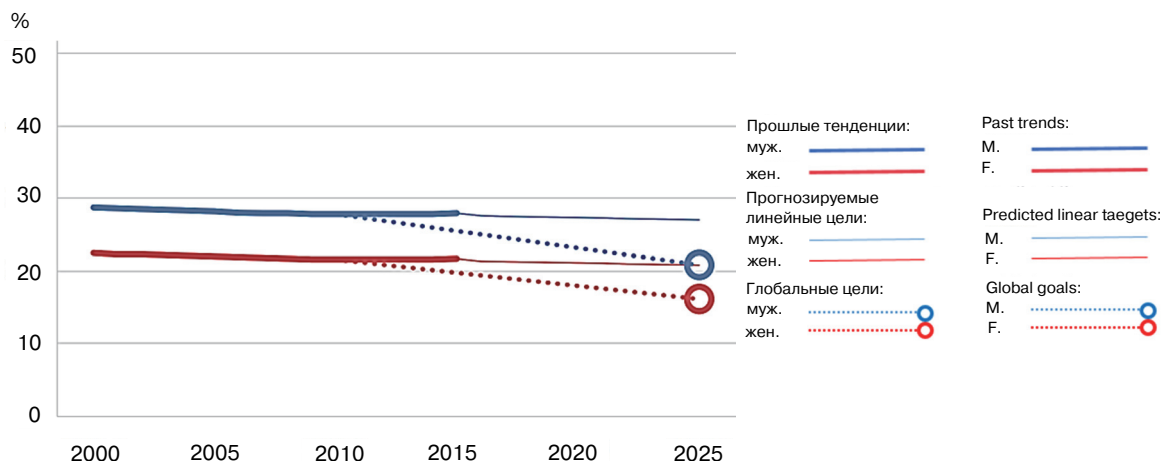


Рис. 2. Тренды АГ, данные всемирной обсерватории, 2018 г.
Fig. 2. AH trends, Global Health Observatory (GHO) data, 2018

На диаграмме, представленной на рисунке 1, продемонстрированы страны с самыми низкими и высокими мировыми показателями популяционной и стандартизированной распространенности АГ, а также ряд стран Западного Тихоокеанского региона, среди которых Монголия занимает первое место по числу больных с АГ. Несмотря на то, что доля АГ среди населения Монголии к 2015 году снизилась до 25%, при сохраняющемся темпе достичь запланирован-

ных национальных целей по управлению АГ добиться не удастся (рис. 2) [5].

Выявление ФР, ПОМ, а также ассоциированных с АГ заболеваний позволяет определить уровень общего сердечно-сосудистого риска (ОССР) при АГ и на основании полученной оценки выбрать тактику ведения конкретного больного. Накопление новых научных данных приводит к пересмотру перечня ФР, ПОМ и ассоциированных с АГ заболеваний, динамика репрезентативности которых отражена в таблице 1 [6—9].

Таблица 1

Динамика структуры факторов, определяющих суммарный кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ (Mancia G., Fagard R., co-chairs. 2013 ESH/ESC)

Факторы, определяющие КВР при АГ (Factors determined CVR in patients with AH)	Годы выхода европейских руководств по АГ* (Years of releasing of European guidelines for AH)			
	2003	2007	2013	2018
ФАКТОРЫ РИСКА, ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ				
Уровень АД	+	+		
Возраст (М > 55 лет; Ж > 65 лет)	+	+	+	+
Курение	+	+	+	+
Дислипидемия:	+	+	+	+
— ОХ > 6,5 мм/л (250 мг/дл)	+	> 5 (190)	> 5 (190)	
— ЛПНП > 4 мм/л (155 мг/дл)	+	> 3 (115)	> 3 (115)	
— ЛПВП: М < 1 (40); Ж < 1,2 (46) мм/л (мг/дл)	+	+	+	
— ТГ > 1,7 мм/л (150 мг/дл)	—	+	+	
Семейный анамнез преждевременных кардиоваскулярных событий в возрасте < 55 лет у М и < 65 лет у Ж	+	+	+	+
Абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 102 см у М и 88 см у Ж)	+	+	+	+
Повышенный СРБ	+	—	—	—
Уровень ГП натощак 5,6—6,9 мм/л (102—125 мг/дл)	—	+	+	—
НТГ при тесте с нагрузкой	—	+	+	—
СД	—	—	—	+
ОЖ, ИМТ > 30 кг/м ²	—	—	+	+
Мужской пол	—	—	+	+

Окончание таблицы 1

Факторы, определяющие КВР при АГ (Factors determined CVR in patients with AH)	Годы выхода европейских руководств по АГ* (Years of releasing of European guidelines for AH)			
	2003	2007	2013	2018
Гиперурикемия	–	–	–	+
Семейный анамнез раннего начала АГ	–	–	–	+
Раннее начало менопаузы	–	–	–	+
Сидячий образ жизни	–	–	–	+
Наличие психосоциальных и социоэкономических ФР	–	–	–	+
ЧСС > 80 ударов в минуту	–	–	–	+
АСИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ				
ЭКГ-признаки ГЛЖ:	+	+	+	+
— Индекс Соколова—Лайона > 38 мм	+	+(>3,5мв)	+(> 3,5мв)	+(> 35 мм)
— R (aVL) 11 мм	–	–	+(> 1,1)	+(> 11мм)
— Корнельское произведение > 2440 мм · мс	+	+	+	+
— Корнельский вольтажный индекс > 28 мм у М и > 20 мм у Ж	–	–	+	+
ЭХО-КГ признаки ГЛЖ:	+	+	+	+
— ММЛЖ (г/м ² ППТ) ≥ 125 у М и ≥ 110 у Ж	+	+(≥ 115 у М и ≥ 95 у Ж)	+(≥ 115 у М и ≥ 95 у Ж)	+(≥ 115 у М и ≥ 95 у Ж)
— Индекс ММЛЖ (г/м ^{2,7}) > 50 у М и > 47 у Ж	–	–	–	+
ЭХО-КГ признаки утолщения сонных артерий с толщиной КИМ ≥ 0,9 мм или наличие бляшки	+	+	+	–
Умеренное повышение креатинина у М от 115 до 133 (1,3—1,5) и у Ж от 107—124 (1,2—1,4) мм/л (мг/дл)	+	+	–	–
МАУ: 30—300 мг/24 ч; АКО у М ≥ 22 (2,5) и у Ж ≥ 31 (3,5) мг/г (мг/ммоль)	+	+	+(АКО = 30—300 мг/г; 3,4—34 мг/ммоль)	+(АКО = 30—300 мг/г; 3,4—34 мг/ммоль)
ЛПИ < 9	–	+	+	+
СКФПВ > 12 м/с	–	+	+(> 10 м/с)	+(> 10 м/с)
ПД ≥ 60 мм рт. ст. у пожилых лиц	–	+	–	+
ХБП с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² ППТ (MDRD) или < 60 мл/мин (Gault-Cockroft)	–	+	+(30—60 мл/мин/ 1,73 м ²)	+(30—60 и < 30 л/мин/1,73 м ²)
Осложненная ретинопатия (геморрагическая или экссудативная), отек соска зрительного нерва	–	–	+	+
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ				
ГП натощак ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд	+	+	+	–
ГП после нагрузки > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл)	+	+	+	–
НbA1c > 7% (53 ммоль/моль)	–	–	+	–
АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК				
ЦВЗ (ИИ, ГИ, ТИА)	+	+	+	+
ССЗ (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация: ЧКВ или АКШ)	+	+	+	+
Подтвержденная визуальными методами исследования АС-бляшка	–	–	–	+
СН	+	+	+(в т.ч. с сохр. ФВ)	+(в т.ч. с сохр. ФВ)
Атеросклеротическое поражение периферических артерий	+	+	+	+
ФП	–	–	–	+
Диабетическая нефропатия	+	+	–	–
Почечное повреждение; креатинина у М > 133 (1,5) и у Ж > 124 (1,4) мм/л (мг/дл)	+	+	–	–
Протеинурия > 300 мг/24 ч	+	+	+	–
ХБП с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (ППТ)	–	–	+	–
Осложненная ретинопатия (геморрагическая или экссудативная), отек соска зрительного нерва	+	+	–	–

ОХ — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ОТ — окружность талии, СРБ — С-реактивный белок, ГП — глюкоза плазмы, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ОЖ — ожирение, ГЛЖ гипертрофия левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, АКО — альбумино-креатининовое соотношение, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СКФПВ — скорость каротино-феморальной пульсовой волны, ПД — пульсовое давление, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ППТ — площадь поверхности тела, НbA1c — гликированный гемоглобин, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ИИ — ишемический инсульт, ГИ — геморрагический инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, АС — атеросклероз, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

*Некоторые количественные и качественные изменения по годам отражены в скобках.

Dynamics of the structure of factors determining the total cardiovascular risk in patients with arterial hypertension (Mancia G., Fagard R., co-chairs. 2013 ESH/ESC)

Factors determined CVR in patients with AH	Years of releasing of European guidelines for AH			
	2003	2007	2013	2018
RISK FACTORS, DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND LABORATORY PARAMETERS				
Blood pressure level	+	+	–	–
Age (M > 55 years; F > 65 years)	+	+	+	+ (SCORE)
Smoking	+	+	+	+ (SCORE)
Dyslipidemia:	+	+	+	+
— CHOL > 6,5 mmol/l (250 mg/DL)	+	> 5 (190)	> 5 (190)	
— LDL: > 4 mmol/l (155 mg/DL)	+	> 3 (115)	> 3 (115)	
— HDL: M < 1 (40); F < 1,2 (46) mmol/l (mg/DL)	+	+	+	
— TRIG > 1,7 mmol/l (150 mg/DL)	–	+	+	
Family history of premature CVD (men aged < 55 years and women aged < 65 years)	+	+	+	+
Abdominal obesity (WC ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women)	+	+	+	+
Elevated CRP	+	–	–	–
PG level fasting 5.6—6.9 mm/l (102—125 mg/DL)	–	+	+	–
IGT by testing under a load	–	+	+	–
DM	–	–	–	+
TBW, BMI > 30 kg/m ²	–	–	+	+
Male	–	–	+	+
Hyperuricemia	–	–	–	+
Family anamnesis of early incipience of AH	–	–	–	+
Early incipience of menopause	–	–	–	+
Sedentary lifestyle	–	–	–	+
The existence of psychosocial and socio-economic FR	–	–	–	+
Heart rate > 80 bpm	–	–	–	+
ASYMPTOMATIC DAMAGE OF TARGET ORGANS				
ECG LVH:	+	+	+	+
— Sokolov-Lyon Index > 38 mm	+	+ (> 3,5 mV)	+ (> 3,5 mV)	+ (> 35 mm)
— R (aVL) ≥ 11 mm	–	–	+ (> 1,1)	+ (> 11 mm)
— Cornell voltage-duration > 2440 mm · mc	+	+	+	+
— Cornell voltage index > 28 mm in men and > 20 mm in women	–	–	+	+
Echocardiographic LVH:	+	+	+	+
— LVH (g/m ² BSA) ≥ 125 in men and ≥ 110 in women	+	+ (≥ 115 by M and ≥ 95 by F)	+ (≥ 115 by M and ≥ 95 by F)	+ (≥ 115 by M and ≥ 95 by F)
— LV mass index (g/m ^{2,7}) > 50 in men and > 47 in women	–	–	–	–
ECHO of carotid arteries intumescence with IMC thickness ≥ 0.9 mm or presence of plaque	+	+	+	–
Moderated increase in creatinine in men from 115 to 133 (1,3—1,5) and in women from 107 to 124 (1,2—1,4) mm/l (mg/DL)	+	+	–	–
Microalbuminuria: 30—300 mg/24 h; ACR in men ≥ 22 (2,5) and in women ≥ 31 (3,5) mg/g (mg/mmol)	+	+	+ (ACR = 30—300 mg/g; 3,4—34 mg/mmol)	+ (ACR = 30—300 mg/g; 3,4—34 mg/mmol)
ABI < 9	–	+	+	+
CFPWW > 12 m/c	–	+	+ (> 10 m/c)	+ (> 10 m/c)
pulse pressure ≥ 60 mm Hg by senior citizens	–	+	+	+
CKD c eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² BSA (MDRD) or < 60 ml/min (Gault-Cockroft)	–	+	+ (30—60 ml/min/1,73 m ²)	+ (30—60 и < 30 l/min/1,73 m ²)
Complicated retinopathy (hemorrhagic or exudative), swelling of the optic nerve nipple	–	–	+	+
Diabetes mellitus (DM)				
PG fasting ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/DL) by two measurements in a row	+	+	+	–
PG after a load > 11,0 mmol/l (198 mg/DL)	+	+	+	–
HbA1c > 7% (53 mmol/mol)	–	–	+	–

End of the Table 1

Factors determined CVR in patients with AH	Years of releasing of European guidelines for AH			
	2003	2007	2013	2018
ASSOCIATED CONDITION OR KIDNEY DISEASE				
CD (IS, CH, TIA)	+	+	+	+
CVD (MI, angina, coronary revascularization: PCI or CABS)	+	+	+	+
Plaque confirmed by visual methods of research	–	–	–	+
HF	+	+	+(HFpEF)	+(HFpEF)
Atherosclerotic damage of peripheral arteries	+	+	+	+
A-fib	–	–	–	+
Diabetic nephropathy	+	+	–	–
Kidney damage; creatinine in men > 133 (1,5) and in women > 124 (1,4) mm/l (mg/DL)	+	+	–	–
Proteinuria > 300 mg/24 h	+	+	+	–
CKD with eGFR < 30 ml/min/1,73m ² (BSA)			+	–
Complicated retinopathy (hemorrhagic or exudative), swelling of the optic nerve nipple	+	+	–	–

CVR — Cardiovascular risk; AH — Arterial hypertension; CHOL — cholesterol; LDL — low density lipoprotein; HDL — high-density lipoproteins; TRIG — triglyceride; WC — waist circumference; CRP — C-reactive protein; PG — plasma glucose; IGT — Impaired glucose tolerance; DM — Diabetes mellitus; TBW — Total Body Water; BMI — body mass index; FR — risk factor; bpm — beats per minute; ECG — electrocardiogram; LVH — left ventricular hypertrophy; ECHO — echocardiography; LV — left ventricle; ACR — albumin to creatinine ratio; ABI — Ankle-brachial index; CFPWW — carotid-femoral pulse wave velocity; CKD — chronic kidney disease; GFR — glomerular filtration rate; BSA — Body surface area; CD — Cerebrovascular disease; CD — cerebrovascular disease; IS — ischemic stroke; HS — cerebral haemorrhage; TIA — transient ischemic attack; CVD — Cardiovascular disease; MI — myocardial infarction; PCI — percutaneous coronary intervention; CABS — Coronary artery bypass surgery; HF — heart failure; HfpEF — Heart failure with preserved ejection fraction; A-fib — atrial fibrillation.

Таблица 2 / Table 2

**Критерии выбора методов исследования ПОМ (GBD 2016) /
Criteria for choosing methods of hypertension-mediated organ damage diagnostic (GBD 2016)**

№	Наименование методики (Methods name)	Индикаторы, баллы (Indicators, scores)			
		Ценность как предиктора (Value as a predictor)	Доступность (Availability)	Воспроизводимость (Reproducibility)	Соотношение: стоимость / эффективность (Ratio: cost / efficiency)
1	ЭКГ (ECG)	3	4	4	4
2	ЭХО-КГ (ECHO)	4	3	3	3
3	МРТ сердца (hearts MRI)	4	2	4	1
4	УЗИ сонных артерий (Ultrasound of carotid arteries)	3	3	3	3
5	Определение СПВ (PWV determination)	3	2	3	3
6	ЛПИ (ABI)	3	3	3	3
7	Расчет СКФ (GFR calculation)	3	4	4	4
8	МАУ (Microalbuminuria)	3	4	2	4
9	Осмотр глазного дна (Fundus examination)	3	4	2	4
10	Магнитнорезонансная томография головного мозга (brain MRI)	2	1	3	4

Анализ таблицы 1 демонстрирует, что в последних рекомендациях 2018 года по АГ существенно расширился раздел, касающийся ФР, за счет дополнительных демографических и лабораторных характеристик. Ведущие ФР, в том числе СД, который раньше всегда учитывался отдельно, рассматриваются теперь с точки зрения их совокупного влияния на ОССР SCORE. Изменения коснулись и ПОМ, так, внедрен новый показатель — индекс ММЛЖ, который позволя-

ет более точно определить ГЛЖ независимо от массы тела человека. Исключены из ПОМ ЭХО-КГ признаки утолщения сонных артерий и умеренное повышение креатинина, наоборот, из раздела ассоциированные с АГ заболевания в раздел ПОМ перенесены такие состояния, как серьезная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и осложненная ретинопатия. Учитывая распространенность АГ, большое количество критериев ПОМ, возможность стратификации ОССР на ос-

новании даже одного выявленного ПОМ и ограниченность финансирования здравоохранения, необходимо оптимизировать диагностический поиск ПОМ с учетом особенностей методик, представленных в таблице 2 [10].

В таблице 2 не представлен метод оценки ПАД, связано это с тем, что он настолько прост, что может быть использован у всех пациентов. Также при выборе метода исследования важно руководствоваться данными по структуре АГ и ее осложнений в конкретной стране, а также группой государства по уровню дохода, определяемого Всемирным Банком. Так, в Монголии инсульты по эпидемиологической значимости приближаются к ИБС, с распространенностью у лиц старше 55 лет 71,3 случая на 1000 человек, показателями смертности и заболеваемости на 100 тыс. населения, равными 222,6 и 326 соответственно. По данным Всемирного Банка, Монголия относится к странам с низким средним уровнем дохода [4, 11, 12]. Учитывая, что УЗИ сонных артерий исключено из методов диагностики ПОМ, в Монголии выбор должен быть сделан прежде всего в пользу оценки ПАД и ЭКГ, как наиболее экономически доступных услуг, с последующим расширением объема обследования по показаниям. Ниже представлено подробное описание основных способов диагностики ПОМ с демонстрацией их клинической значимости и особенностей их применения в Монголии.

Известно, что с возрастом пиковое систолическое артериальное давление (ПСАД) существенно повышается за счет развития ригидности аорты, в то время как конечное диастолическое давление (КДАД) повышается незначительно. Это приводит к росту ПД.

В ряде крупных эпидемиологических исследований было показано, что высокое ПД является достоверным ФР развития ССЗ, особенно у пациентов старше 50 лет. Важно, что ПСАД, а следовательно и ПД, за счет необратимых изменений в аорте плохо поддается медикаментозной коррекции.

Также повышение ПД является предиктором развития сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятных исходов при рецидивирующем инфаркте миокарда (ИМ) [13]. Результатом повышения ПД часто является развитие изолированной систолической артериальной гипертонии (ИСАГ), которая встречается в Европе по данным исследования «Syst-Eur» у 15% лиц в возрасте 60 лет и старше [14].

Метаанализ 36 популяционных исследований ($n = 346\ 570$) в Азиатско-Тихоокеанском регионе показал, что относительный риск (ОР) фатальных и нефатальных событий был в 2,18 раз выше у пациентов с ИСАГ, чем у лиц с нормальным АД, в то время как при изолированной диастолической артериальной гипертонии (ИДАГ) прогноз был лучше (ОР = 1,81) [15].

Проспективное исследование взрослого монгольского населения ($n = 2589$; 9 лет наблюдения), проживающего на территории внутренней Монголии, показало, что относительный риск кардиоваскулярных событий у лиц с ИСАГ был в 2,11 раз выше в сравнении с группой пациентов с нормальными цифрами АД [16]. Распространенность ИСАГ в монгольской репрезентативной выборке составила 11,6% [17].

Несмотря на то, что еще в 1981 году было опубликовано работа, в которой говорилось о том, что чувствительность ЭКГ-признаков ГЛЖ низка и составляет от 21% до 50%, в связи с широтой использования и высокой специфичностью ЭКГ-критерии ГЛЖ по-прежнему входят в современные рекомендации для оценки ПОМ при АГ [8—10, 18, 19].

В рамках Фрамингемского исследования длительное наблюдение за 524 пациентами без ССЗ (средний возраст женщин — 64 года, мужчин — 62 года) с признаками ГЛЖ показало, что у лиц с отрицательной динамикой ЭКГ-признаков ГЛЖ (существенный прирост Корнельского вольтажного произведения — КВП и нарушения реполяризации) резко повышается риск новых сердечно-сосудистых событий [20].

Значимость ЭКГ-критериев ГЛЖ (индекс Соколова—Лайона — индекс С-Л и КВП) подтвердилась в двойном слепом рандомизированном исследовании LIFE (1995—2001 годы, $n = 9193$, средний возраст — 67 лет, АГ в анамнезе), в котором наименьший процент конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) был среди пациентов с низкими значениями и/или регрессией индекса С-Л и КВП [21, 22]. Распространенность ЭКГ-признаков ГЛЖ оценивалась и среди монгольского населения с АГ, так, в репрезентативной выборке ($n = 671$) лиц с АГ высокие значения индекса С-Л и/или КВП встречались в 11,8% случаев [23].

Около 30 лет назад в рамках Фрамингемского исследования было показано, что масса левого желудочка, определенная посредством ЭХО-КГ у 3220 пациентов старше 40 лет без сопутствующих ССЗ, является независимым предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов с ОП ССЗ и сердечно-сосудистой смерти, равными 1,49 и 1,73 у мужчин; 1,57 и 2,12 — у женщин, соответственно [24].

Метаанализ, представленный S.A. Wibert в 2017 году, подтверждает высокую прогностическую значимость ЭХО-КГ в оценке ГЛЖ, сопоставимую с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ), в этой же публикации отмечено, что регрессия ГЛЖ приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых событий на 46% [19].

В Монголии распространенность и значимость ГЛЖ, как ПОМ, изучалось у работников г. Улан-Батор железной дороги в возрасте от 18 до 59 лет, за ГЛЖ принимали $\text{ММЛЖ}/1,73 \text{ м}^2 \geq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин. Среднее значение $\text{ММЛЖ}/1,73 \text{ м}^2$ у пациентов с выявленным метаболическим синдромом (МС) составило $98,5 \text{ г/м}^2$, в то время как у лиц без МС средний ИММЛЖ были на порядок меньше — $88,7 \text{ г/м}^2$. Метаболический синдром сопровождался ГЛЖ в 37,6% случаев, в то время как наличие одного кардиометаболического ФР — только в 18,8% [25].

Зависимость между толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и/или наличием бляшки в сонных артериях и конечными точками ССЗ была проспективно изучена у 7983 представителей населения г. Роттердам в возрасте 55 лет и старше. При увеличении КИМ на 1 стандартное отклонение (SD) после исключения влияния остальных ФР показатель «отношение шансов» (ОШ) составил 1,34 и 1,25 для ИМ и инсультов соответственно [26].

Позднее в масштабной работе «ARIK» с включением 13 145 человек после учета результатов определения КИМ и/или бляшки 23% лиц были реклассифицированы по риску, достоверно увеличив точность уже существующего прогноза, полученного на основании традиционных ФР ССЗ [27]. У пациентов с АГ в исследовании ELSA также была доказана дополнительная прогностическая польза оценки толщины КИМ и/или выявления бляшки в сонных артериях [28]. Интересно, что регресс толщины КИМ на фоне гипотензивной терапии самостоятельно не влиял на снижение сердечно-сосудистых событий [29, 30]. У представителей монгольской популяции среди лиц в возрасте от 18 до 69 лет без ССЗ средняя толщина КИМ у мужчин составила 0,58 мм, у женщин — 0,46 мм, положительно коррелируя с возрастом, мужским полом, средним АД, уровнями общего холестерина (ОХ) и глюкозы крови [31]. При сравнительном исследовании представителей Японии и Монголии с АГ и СД, находящихся на амбулаторном наблюдении, в монгольской выборке средние показатели толщины КИМ оказались выше, разница была статистически значимой [32].

Повышенная жесткость артерий является одним из проявлений ПОМ при АГ. Существует множество индексов, позволяющих оценить этот показатель, однако с целью стандартизации в европейских клинических рекомендациях по АГ от 2013 года в качестве индикатора используется $\text{СКФПВ} > 10 \text{ м/сек}$. Известно, что прирост СКФПВ на 1 м/с приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий на 12% [8, 13].

В крупном метаанализе было доказано, что повышение СКФПВ связано с ростом частоты кардиоваскулярных событий, общей смертности и смертности от КВЗ и инсультов [33]. Также в проспективном пятилетнем исследовании было установлено, что СКФПВ является независимым фактором риска развития самой АГ, преимущественно за счет повышения САД [34].

У монгольского населения в основном оценивалась не СКФПВ, а плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны (плСРПВ). За критерий повышенной жесткости артерий принимали значение плСРПВ $> 14,3$ м/с.

Было показано, что среди трудоспособного работающего населения даже при наличии одного или двух кардиоваскулярных ФР частота плСРПВ $> 14,3$ м/с составляет 35,4%, увеличиваясь до 58,4% в случае выявления МС, а при обследовании 903 добровольцев в возрасте от 45 до 59 лет было определено, что высокие значения плСРПВ чаще встречаются среди монголов (67,5%) по сравнению с представителями Шанхая (57,4%), средние значения плСРПВ также были выше в монгольской выборке [25, 35].

В рамках систематического обзора (10 исследований, 22 705 пациентов) была оценена прогностическая значимость ЛПИ. Оказалось, что у лиц с ЛПИ $< 0,9$ ОШ для общей смертности и смертности от ССЗ составляет 2,74 и 3,23 соответственно [36]. Существуют разные методики измерения ЛПИ, в качестве золотого стандарта рекомендовано доплеровское исследование, которое обладает большей чувствительностью по сравнению с оценкой значений ЛПИ с использованием устройства с тройной манжетой и сфигмоманометра «Omron» [37]. Сравнительное исследование лиц молодого возраста показало, что медиана ЛПИ у монголов (1,11) была выше, чем у японцев (1,09). Важно, что после учета влияния других ФР наибольшая обратная корреляция ЛПИ у монголов была с ЧСС ($r = -0,25$), а у японцев — с САД ($r = -0,28$) [32]. Среди работников железной дороги г. Улан-Батора в возрасте от 18 до 59 лет частота АГ была

высокой, составив 47,6%, а среднее значение ЛПИ, равное 1,04, было существенно ниже в сравнении с приведенным выше исследованием, хотя взаимосвязь между АГ и ЛПИ не была определена [38].

МАУ и хроническая болезнь почек ХБП III стадии у больных с АГ расцениваются как бессимптомные поражения органов-мишеней, при этом они являются независимыми предикторами развития фатальных и нефатальных исходов ССЗ. Изучение функционального состояния почек у пациентов с АГ в рамках исследования I-DEMAND ($n = 4151$) показало, что ХБП и МАУ встречается примерно у 50% и 25% больных соответственно [39]. Возможно, эти цифры даже выше, что подтверждает тот факт, что из 12 751 пациентов с АГ — представителей 12 стран мира, включая Монголию, 5600 человек (44%) не знали о наличии у них ХБП [40].

При изучении взаимосвязи АГ с ПОМ среди трудоспособных работников г. Улан-Батор железной дороги было определено, что медиана МАУ выше на 1,1 мг/сут, а СКФ ниже на 0,5 мл/мин/1,73 м² у лиц с МС [25]. В рамках скрининга населения Непала ($n = 8398$), Китая ($n = 1999$) и Монголии ($n = 997$) на предмет ХБП частота снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² колебалась от 7,3% до 14%, МАУ — от 2,4% до 10%, а АГ — от 26% до 36% соответственно [41]. На базе Первой Государственной Центральной Клиники г. Улан-Батора было обследовано 342 человека с артериальной гипертонией, обратившихся самостоятельно в течение 3-х месяцев. Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² было отмечено у 79,5% лиц [42].

ВЫВОДЫ

Учитывая значимость АГ в Монголии и недостаточную научную разработанность проблемы, необходимы популяционные исследования, позволяющие уточнить распространенность и структуру ПОМ с целью повышения эффективности управления АГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO. 2013. 39 p.
2. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. Vol. 10; 392. № 10159. P. 1923—1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. *Mendis Sh., Puska P., Norrving B.*, editors. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011. 155 p.
4. *Mendis Sh.*, lead author. Global status report on noncommunicable diseases. 2014. Geneva: WHO. 2014. 280 p.
5. World Health Organization — Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2018 [Online]. 2018 [cited 2018 Des 1]. Available from: https://www.who.int/nmh/countries/mng_en.pdf?ua=1.
6. *Mancia G.*, Chairman. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. 2003. Vol. 21. № 6. P. 1011—1053.
7. *Mancia G., Backer G.*, Co-Chairpersons. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105—1187.
8. *Mancia G., Fagard R.*, co-chairs. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. 2013. Т. 31. № 7. С. 1281—1357. doi:10.1093/euroheartj/ehf151.
9. *Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH, McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021—3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
10. Недогода С.В., Баранова Е.И., Кабалава Ж.Д., Конради А.О. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Санкт-Петербург: Общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига». 2015. 54 с.
11. *Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandian J., Navarro J.C.* Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review // *Journal of Stroke*. 2017. Vol. 19. № 3. P. 286—294. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>.
12. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. № 390. P. 1151—1210.
13. *Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H.* Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // *Circulation*. 2003. № 107. P. 2864—2869.
14. *Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhager W.H.*, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet*. 1997. № 350. P. 757—764.
15. *Arima H., Murakami Y., Lam T.H., Kim H.C., Ueshima H., Woo J., Suh I., Fang X., Woodward M.* Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Effects of prehypertension and hypertension subtype on cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region // *Hypertension*. 2012. Vol. 59. № 6. P. 1118—1123. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187252.
16. *Li H., Kong F., Xu J., Zhang M., Wang A., Zhang Y.* Hypertension subtypes and risk of cardiovascular diseases in a Mongolian population, inner Mongolia, China // *Clin Exp Hypertens*. 2016. Vol. 38. № 1. P. 39—44. doi: 10.3109/10641963.2015.1060981.
17. *Li J., Xu C., Sun Z., Zheng L., Li J., Zhang D., Zhang X., Liu S., Zhao F., Hu D., Sun Y.* Prevalence and risk factors for isolated untreated systolic hypertension in rural Mongolian and Han populations // *Acta Cardiol*. 2008. Vol. 63. № 3. P. 389—93.
18. *Reichek N, Devereux RB.* Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings // *Circulation*. 1981. № 63. P. 1391—1398.
19. *Wilbert S. Aronow.* Hypertension and left ventricular hypertrophy // *Ann Transl Med*. 2017. Vol. 5. № 15. P. 310. doi: 10.21037/atm.2017.06.14 33.
20. *Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B.* Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy // *Circulation*. 1994. № 90. P. 1786—1793.
21. *Bang C.N., Devereux R.B., Okin P.M.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction. — A LIFE review // *J*

- Electrocardiol. 2014. Vol. 47. № 5. P. 630—635. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003.
22. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events // *JAMA*. 2004. № 292. P. 2343—2349.
 23. Барсүрэн Ц., Максикова Т.М., Калягин А.Н., Бабанская Е.Б. Особенности течения и ведения артериальной гипертензии у населения Монгольской Народной Республики // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015. № 7. С. 113—116.
 24. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N Engl J Med*. 1990. № 322. P. 1561—1566.
 25. Мягмарсүрэн Т. Характеристика кардиометаболического риска и его взаимосвязи с поражением миокарда, сосудов и почек среди организованного трудоспособного населения Монголии / Автореферат кандидатской диссертации. Иркутск, 2015. 24 с.
 26. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study // *Circulation*. 1997. № 96. P. 1432—1437.
 27. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., He M., Hu Y., Mosley T., et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // *J Am Coll Cardiol*. 2010. № 55. P. 1600—1607.
 28. Zanchetti A., Hennig M., Hollweck R., Bond G., Tang R., Cuspidi C., et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *Circulation*. 2009. № 120. P. 1084—1090.
 29. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Vassallo E., Paolillo S., Cesarano P., Brevetti G., Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials // *J Am Coll Cardiol*. 2010. № 56. P. 2006—2020.
 30. Lorenz M.W., Polak J.F., Kavousi M., Mathiesen E.B., Voelzke H., Tuomainen T.P., Sander D., Plichart, Catapano A.L., Robertson C.M., Kiechi S., Rundek T., Desvarieux M., Lind L., Schmid C., Das Mahapatra P., Gao L., Wiegelbauer K., Bots M.L., Thompson S.G. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9831. P. 2053—2062. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3.
 31. Uurtuya S., Kotani K., Taniguchi N., Yoshioka H., Yamada T., Taniguchi N. Determinants of carotid atherosclerosis in the general Mongolian population // *Ethn Dis*. 2010. № 20. P. 257—260.
 32. Uurtuya S., Kotani K., Taniguchi N., et al. Comparative study of atherosclerotic parameters in Mongolian and Japanese patients with hypertension and diabetes mellitus // *J Atheroscler Thromb*. 2010. № 17. P. 181—188.
 33. Sloten T.T., Sedaghat S., Laurent S., London G.M., Pannier B., Ikram M.A., Kavousi M., Mattace-Raso F., Franco O.H., Boutouyrie P., Stehouwer C.D. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 66. № 19. P. 2116—2125. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
 34. Dohi Y. The First Step Aiming at the Prevention of Hypertension and Atherosclerosis. Identification of Individuals at High Risk of Hypertension // *Rinsho Byori*. 2015. Vol. 63. № 11. P. 1303—1309.
 35. Xie X., Xing Y., Li J., Hu D. An investigation of brachial-ankle pulse wave velocity among middle-aged residents in Shanghai and Inner Mongolia autonomous region // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2014. Vol. 53. № 5. P. 368—370.
 36. Qu B., Liu Q., Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality // *Cell Biochem Biophys*. 2015. Vol. 73. № 2. С. 571—575. doi: 10.1007/s12013-015-0582-z.
 37. Forés R., Alzamora M.T., Pera G., Torán P., Urrea M., Heras A. Concordance between 3 methods of measurement the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease // *Med Clin (Barc)*. 2014. Vol. 143. № 8. P. 335—340. doi: 10.1016/j.medcli.2013.10.029.
 38. Протасов К.В., Мягмарсүрэн Т. Артериальная гипертензия у работников железнодорожного транспорта Монголии: распространенность, клинические особенности, взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 6. С. 122—126.
 39. Leoncini G., Viazzi F., Rosei EA., Ambrosioni E., Costa F.V., Leonetti G., Pessina A.C., Trimarco B., Volpe M., Deferrari G., Pontremoli R. Chronic kidney disease in the hypertensive patient: an overview of the I-DEMAND study. *High Blood Press // Cardiovasc Prev*. 2011. Vol. 18. № 1. P. 31—36. doi: 10.2165/11588050-000000000-00000.
 40. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B., Carminati S., Remuzzi A., Perna A., Islam N., Bravo R.F., Aleckovic-Halilovic M., Zou H., Zhang L., Gouda Z., Tchokhanelidze I., Abraham G., Mahdavi-Mazdeh M., Gallieni M., Codreanu I., Togtokh A., Sharma SK., Koirala P.,

Uprety S., Ulasi I., Remuzzi G. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study // *Lancet Glob Health.* 2016. Vol. 4. № 5. P. 307—319. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.

41. Sharma S.K., Zou H., Togyokh A., et al. Burden of CKD, proteinuria, and cardiovascular risk among Chinese,

Mongolian, and Nepalese participants in the International Society of Nephrology screening programs // *Am J Kidney Dis.* 2010. № 56. P. 915—927.

42. Барсурэн Ц., Максикова Т.М., Калягин А.Н. Кардиоваскулярные факторы риска у лиц с артериальной гипертонией в г. Улан-Батор // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2016. № 1. С. 9—14.



© Максикова Т.М., Барсурэн Ц., Калягин А.Н., Бабанская Е.Б., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 27.02.2019

Принята 14.03.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-25-39

INFORMATION ABOUT SCIENTIFIC STUDING LEVEL ON PROBLEM OF HYPERTENSION-MEDIATED ORGAN DAMAGE IN MONGOLIA

T.M. Maksikova¹, Ts. Barsuren², A.N. Kalyagin¹, E.B. Babanskaya³

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²National center for the study of infectious diseases, Ulan Bator, Mongolia

³Irkutsk State Academy of Postgraduate education, Irkutsk, Russia

Abstract: Despite of arterial hypertension high prevalence and its complications in Mongolia, the epidemiology and structure of hypertension-mediated organ damage remains insufficiently studied.

Aim. To assess elaboration level of the problem of AH-associated hypertension-mediated organ damage in Mongolia.

Materials and methods. Leading international guidelines and recommendations, reviews, meta-analyzes, randomized controlled, population-based research and Mongolian scientific papers with different evidential value, related to hypertension-mediated organ damage were analyzed.

Results and discussion. In developed countries, hypertension-mediated organ damage structure and their contribution to total cardiovascular risk stratification in patients with hypertension is well studied. In 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension hypertension-mediated organ damage criteria were only slightly extended. Data on arterial hypertension epidemiology, including hypertension-mediated organ damage structure, in Mongolian population, mainly obtained from ethnic Mongols living in the territory of Inner Mongolia and other provinces of China, or in international studies with Mongolia participation. Directly in Mongolia, hypertension-mediated organ damage were studied in small samples; a systemic epidemiological analysis of hypertension-mediated organ damage was not carried out.

Conclusions. Given arterial hypertension significance in Mongolia and insufficient scientific elaboration of problem, population studies are needed to clarify hypertension-mediated organ damage prevalence and structure in order for improving arterial hypertension management.

Keywords: arterial hypertension, hypertension-mediated organ damage, Mongolian population, epidemiology

Corresponding Author: Maksikova T.M., PhD, Federal State budget educational institution of higher education “Irkutsk State Medical University”, 664003, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, Russia,
E-mail: maxiktm@rambler.ru.

Maksikova T.M., SPIN-код: 9726-2314, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3265-9259>;

Barsuren Ts., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4155-2007>;

Kalyagin A.N., SPIN-код: 6737-0285, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>;

Babanskaya E.B., ORCID: SPIN-код: 7117-0201; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-4679>

REFERENCES

1. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva: *WHO*; 2013, 39 p.
2. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1923—1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. Mendis Sh., Puska P., Norrving B., editors. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011. 155 p.
4. Mendis Sh., lead author. Global status report on noncommunicable diseases. 2014. Geneva: *WHO*. 2014. 280 p.
5. *World Health Organization* — Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2018 [Online]. 2018 [cited 2018 Nov 1]. Available from: https://www.who.int/nmh/countries/mng_en.pdf?ua=1.
6. Mancia G., Chairman. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21(6):1011—1053.
7. Mancia G., Backer G., Co-Chairpersons. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25 (6):1105—1187.
8. Mancia G., Fagard R., co-chairs. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013. T. 31. № 7. C. 1281—1357. doi: 10.1093/euroheartj/ehy151.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH, McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. 2018 *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 1 September 2018, P. 3021—3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
10. Nedogoda S.V., Baranova E.I., Kabalava Zh.D., Konradi A.O. *Algorithms for the management of patients with arterial hypertension*. St. Petersburg, 2015. 54 c. (in Russian).
11. Venketasubramanian N., Yoon B.W., Pandian J., Navarro J.C. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *Journal of Stroke* 2017; 19(3):286—294. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>.
12. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1151—1210.
13. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864—2869.
14. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhager W.H., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757—764.
15. Arima H., Murakami Y., Lam T.H., Kim H.C., Ueshima H., Woo J., Suh I., Fang X., Woodward M. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Effects of prehypertension and hypertension subtype on cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region. *Hypertension*. 2012 Jun; 59(6):1118—23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187252.
16. Li H., Kong F., Xu J., Zhang M., Wang A., Zhang Y. Hypertension subtypes and risk of cardiovascular diseases in a Mongolian population, inner Mongolia, China. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(1):39—44. doi: 10.3109/10641963.2015.1060981. Epub 2015 Aug 13.
17. Li J., Xu C., Sun Z., Zheng L., Li J., Zhang D., Zhang X., Liu S., Zhao F., Hu D., Sun Y. Prevalence and risk factors for isolated untreated systolic hypertension in rural Mongolian and Han populations. *Acta Cardiol*. 2008 Jun; 63(3):389—93.
18. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391—1398.
19. Wilbert S. Aronow. Hypertension and left ventricular hypertrophy // *Ann Transl Med*. 2017. Vol. 5. № 15. P. 310. doi: 10.21037/atm.2017.06.14 33.
20. Levy D., Salomon M., D’Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786—1793.
21. Bang C.N., Devereux R.B., Okin P.M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction. — A LIFE review. *J*

- Electrocardiol.* 2014 Sep—Oct;47(5):630—5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003.
22. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343—2349.
 23. Barsuren Ts., Maksikova T.M., Kalyagin A.N., Babanskaya E.B. Features of flow and management of arterial hypertension in Mongolian population. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015;(7):113—116. (in Russian).
 24. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561—1566.
 25. Myagmarsuren T. Characterization of cardiometabolic risk and its relationship with myocardial, blood vessels and kidneys damage in Mongolian organized, able-bodied population. *Cand. Med. Sci [thesis]. Irkutsk.* 2015. 24 p. (in Russian).
 26. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432—1437.
 27. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., He M., Hu Y., Mosley T., et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600—1607.
 28. Zanchetti A., Hennig M., Hollweck R., Bond G., Tang R., Cuspidi C., et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120:1084—1090.
 29. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Vassallo E., Paolillo S., Cesarano P., Brevetti G., Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2006—2020.
 30. Lorenz M.W., Polak J.F., Kavousi M., Mathiesen E.B., Voelzke H., Tuomainen T.P., Sander D., Plichart, Catapano A.L., Robertson C.M., Kiechi S., Rundek T., Desvarieux M., Lind L., Schmid C., Das Mahapatra P., Gao L., Wiegelbauer K., Bots M.L., Thompson S.G. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012 Jun 2;379(9831):2053—62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3. Epub 2012 Apr 27.
 31. Uurtuya S., Kotani K., Taniguchi N., Yoshioka H., Yamada T., Taniguchi N. Determinants of carotid atherosclerosis in the general Mongolian population. *Ethn Dis.* 2010;20:257—260.
 32. Uurtuya S., Kotani K., Taniguchi N., et al. Comparative study of atherosclerotic parameters in Mongolian and Japanese patients with hypertension and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:181—188.
 33. Sloten T.T., Sedaghat S., Laurent S., London G.M., Pannier B., Ikram M.A., Kavousi M., Mattace-Raso F., Franco O.H., Boutouyrie P., Stehouwer C.D. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 10;66(19):2116—25. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
 34. Dohi Y. The First Step Aiming at the Prevention of Hypertension and Atherosclerosis. Identification of Individuals at High Risk of Hypertension. *Rinsho Byori.* 2015 Nov;63(11):1303—9.
 35. Xie X., Xing Y., Li J., Hu D. An investigation of brachial-ankle pulse wave velocity among middle-aged residents in Shanghai and Inner Mongolia autonomous region. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2014 May;53(5):368—70.
 36. Qu B., Liu Q., Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Nov;73(2):571—575. doi: 10.1007/s12013-015-0582-z.
 37. Forés R., Alzamora M.T., Pera G., Torán P., Urrea M., Heras A. Concordance between 3 methods of measurement the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease. *Med Clin (Barc).* 2014 Oct 21;143(8): 335—40. doi: 10.1016/j.medcli.2013.10.029.
 38. Protasov K.V., Myagmarsuren T. Arterial hypertension in Mongolian railway transport workers: prevalence, clinical features, interconnection with cardiometabolic risk factors. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2013;(6):122—126. (in Russian).
 39. Leoncini G., Viazzi F., Rosei EA., Ambrosioni E., Costa F.V., Leonetti G., Pessina A.C., Trimarco B., Volpe M., Deferrari G., Pontremoli R. Chronic kidney disease in the hypertensive patient: an overview of the I-DEMAND study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011 Mar 1;18(1):31—6. doi: 10.2165/11588050-000000000-00000.
 40. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B., Carminati S., Remuzzi A., Perna A., Islam N., Bravo R.F., Aleckovic

Halilovic M., Zou H., Zhang L., Gouda Z., Tchokhanelidze I., Abraham G., Mahdavi-Mazdeh M., Gallieni M., Codreanu I., Togtokh A., Sharma SK., Koirala P., Uprety S., Ulasi I., Remuzzi G. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016 May;4(5):e307—19. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.

41. Sharma S.K., Zou H., Togtokh A., et al. Burden of CKD, proteinuria, and cardiovascular risk among Chinese, Mongolian, and Nepalese participants in the International Society of Nephrology screening programs. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:915—927.
42. Barsuren Ts., Maksikova T.M., Kalyagin A.N. Cardiovascular risk factors in citizens with arterial hypertension in Ulan Bator. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik* 2016; (1):9—14. (in Russian).



© Maksikova T.M., Barsuren Ts, Kalyagin A.N., Babanskaya E.B., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 13.02.2019

Accepted 14.03.2019

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ХИРУРГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. SURGERY

УДК 617.55-007.43:614-007.15
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-40-53

**ВЛИЯНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И РАЗМЕРОВ СРЕДИННЫХ ГРЫЖ НА ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННУЮ
ФУНКЦИЮ БРЮШНЫХ МЫШЦ**

Р.И. Райляну, Г.И. Подолинный, А.В. Маршалюк

ГОУ «Приднестровский государственный университет им Т.Г. Шевченко»
г. Тирасполь, Республика Молдова

В статье приведен анализ результатов электромиографии брюшных мышц у 189 больных со срединными послеоперационными грыжами передней брюшной стенки разных размеров до и после комбинированных способов герниопластики, в том числе с учетом уровня соединительнотканной недостаточности. В предоперационном периоде электромиография выполнена 69 (36,6%), после комбинированной герниопластики — 120 (63,4%) пациентам. Обследованные были разделены на группу из 161 (85,1%) больного с клинически значимой или гистологически подтвержденной соединительнотканной недостаточностью и на группу из 28 (14,9%) пациентов без нее. Распределение больных в группы обследования производилось оригинальным способом оценки степени отклонения коллагеновых волокон от проекции линий Лангера в микропрепаратах, иссеченных во время операции участках кожи и по результатам ретроспективного анализа историй болезней с определением интраоперационной выраженности спаечного процесса в брюшной полости или грыжевом мешке. В сформированных группах изучались амплитуда, частота, фронт и площадь электромиограмм, полученных с прямых и группы боковых мышц передней брюшной стенки.

Установлено, что у больных со срединными послеоперационными грыжами основной причиной уменьшения функциональной активности и нарушения баланса сил между прямыми и боковыми мышцами живота являлась мезенхимальная дисплазия. Оптимальное восстановление электроактивности брюшных мышц после комбинированной герниопластики наступило среди больных без клинически значимой соединительнотканной недостаточности. При достижении срединной послеоперационной грыжей гигантских размеров у больных с клинически значимым уровнем соединительнотканной дисплазии функционирование брюшных мышц снижалось на 26%, а у пациентов без него — только на 15%. Патология коллагена в иссеченных во время операции кожных лоскутах выявлена у 91,5% больных со срединными послеоперационными грыжами.

Ключевые слова: срединная послеоперационная грыжа, соединительнотканная недостаточность, электромиография, функция мышц передней брюшной стенки

Ответственный за переписку: Райляну Раду Иванович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней медицинского факультета Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко, 3300, ул. 25 Октября, 128, г. Тирасполь, Республика Молдова
E-mail: railianu.radu@yandex.com

Райляну Р.И. — ORCID iD 0000-0003-0235-3937; SPIN-код 2736-4592.
Подолинный Г.И. — ORCID iD 0000-0002-2238-4565.
Маршалюк А.В. — ORCID iD 0000-0002-2239-4568.

Для цитирования: Райляну Р.И., Подолинный Г.И., Маршалюк А.В. Влияние соединительнотканной недостаточности и размеров срединных грыж на до- и послеоперационную функцию брюшных мышц // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 40—53. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-40-53.

For citation: Railianu R.I., Podolinii G.I., Marshaluk A.V. (2019). Effect of Connective Insufficiency and Sizes of Median Hernias on the Function of the Abdominal Muscle before and after Surgery. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 40—53. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-40-53.

Не вызывает сомнений причастность соединительнотканной недостаточности к рецидивам заболевания после герниопластики срединных послеоперационных грыж [1—5]. До сих пор обсуждаются механизмы влияния генетически обусловленной коллагенопатии на число неудовлетворительных результатов хирургического лечения грыжевых дефектов [6—8]. Одним из важнейших аспектов послеоперационного герниогенеза по срединной линии живота является «слабость» мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, выражающаяся в нарушении сократительной способности и в снижении адаптивных возможностей брюшных мышц по отношению к внутрибрюшному давлению и ведущая к перерастяжению тканей и прорезыванию швов в области герниопластики [9—14].

Цель исследования. Сравнить электромиографией функцию брюшных мышц больных со срединными послеоперационными грыжами разных размеров до и после операции с учетом уровня соединительнотканной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2014 по 2018 г. на базе кафедры хирургических болезней медицинского факультета ГОУ «ПГУ им. Т.Г. Шевченко», г. Тирасполь, обследовано 189 больных со срединными послеоперационными грыжами. Из них мужчины составили 63 (33,4%), женщины — 126 (66,6%) человек. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко. Средний возраст обследованных — $61,5 \pm 0,64$ лет. В предоперационном периоде электромиография выполнена 69 (36,6%), после комбинированной герниопластики — 120 (63,4%) пациентам. При осмотре до операции у всех грыженосителей в разном количестве присутствовали внешние признаки соединительнотканной дисплазии [15]. Они были разделены на группу из 161 (85,1%) пациента с клинически значимым или гистологически подтвержденным

и на группу из 28 (14,9%) больных без клинически значимого или гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной недостаточности. Среди 35 (18,5%) грыженосителей, которым во время операции проводился забор участков кожи в продольном направлении относительно линий натяжения, выраженность соединительнотканной недостаточности оценивалась по степени отклонения коллагеновых волокон в микропрепаратах от проекции линий Лангера¹. Распределение остальных 154 (81,5%) больных со срединными послеоперационными грыжами в группы обследования было проведено по результатам ретроспективного анализа историй болезней с определением наличия во время операции выраженного спаечного процесса в брюшной полости. В сформированных группах произведен анализ до и послеоперационной электромиографии брюшных мышц. Программой Statistica 10 вычисляли средние арифметические значения с ошибкой средней величины таких электрофизиологических параметров, как амплитуда, частота, фронт и площадь суммационных электромиограмм, зафиксированных над прямыми и боковыми мышцами живота с обеих сторон. У всех пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Анализ отклонения коллагеновых волокон в микропрепаратах кожи относительно линий натяжения Лангера позволил трех (8,5%) пациентов, у которых отношение коллагена с углом направления к линиям Лангера в интервале 0—20° к числу коллагеновых волокон с более значительным углом ориентации к линиям натяжения кожи (21—40°, 41—60° и выше) соответ-

¹ Получено положительное заключение о выдаче патента на изобретение в Государственном реестре Министерства юстиции Приднестровской Молдавской Республики. Заявка № 18100549 от 27.11.2018 г.

вовало 3 : 1, отнести в группу без гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной дисплазии (рис. 1).

У остальных 32 (91,5%) больных со срединными послеоперационными грыжами в микропрепаратах иссеченной во время операции кожи соотношение коллагена изменилось в сторону или

уменьшения числа волокон с углом направления к ориентирам линий Лангера в интервале 0—20°, или увеличения числа волокнистых структур с другими углами ориентации к линиям натяжения, что позволило отнести их в группу пациентов с гистологически подтвержденным уровнем соединительнотканной дисплазии (рис. 2).

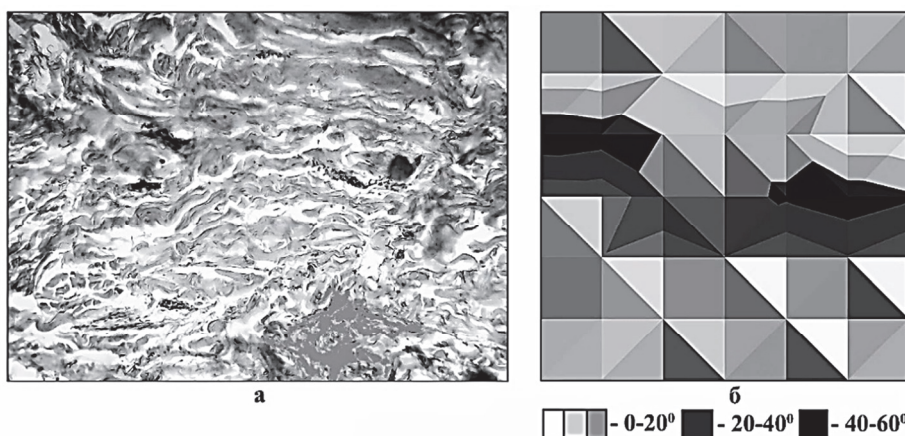


Рис. 1. Структура коллагенового матрикса в коже больного со срединной послеоперационной грыжей из группы без гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной дисплазии: а — обесцвеченный микропрепарат кожи с разнонаправленными коллагеновыми волокнами относительно продольно ориентированных линий Лангера (×400); б — поверхностная диаграмма взаиморасположения коллагеновых волокон с разным углом направления относительно линий натяжения Лангера

Fig. 1. The structure of the collagen matrix in the skin of a patient with a median postoperative hernia from the group without a histologically confirmed level of connective tissue dysplasia: a — the decolored skin specimen with multidirectional collagen fibers of relatively longitudinally oriented Langer lines (×400); b — surface diagram of the interposition of collagen fibers with different direction angle relative to the Langer tension lines

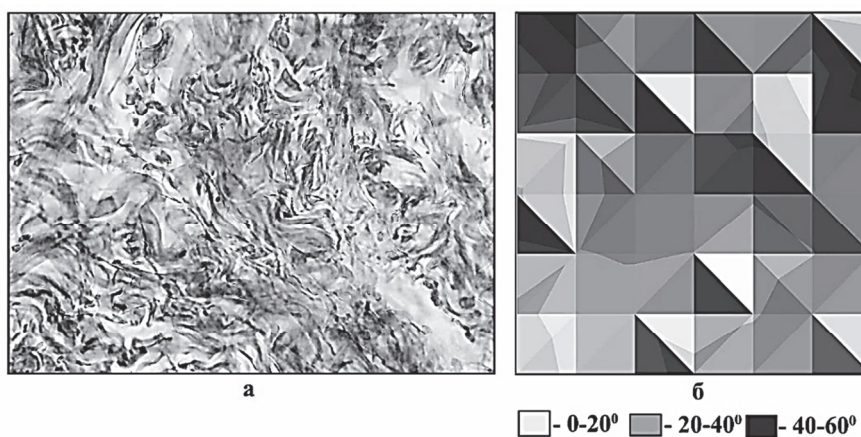


Рис. 2. Структура коллагенового матрикса в коже больного со срединной послеоперационной грыжей из группы с гистологически подтвержденным уровнем соединительнотканной дисплазии: а — обесцвеченный микропрепарат кожи с разнонаправленными коллагеновыми волокнами относительно продольно ориентированных линий Лангера (×400); б — поверхностная диаграмма взаиморасположения коллагеновых волокон с разным углом направления относительно линий натяжения Лангера

Fig. 2. The structure of the collagen matrix in the skin of a patient with a median postoperative hernia from the group with a histologically confirmed level of connective tissue dysplasia: a — the decolored skin specimen with multidirectional collagen fibers of relatively longitudinally oriented Langer lines (×400); b — surface diagram of the interposition of collagen fibers with different direction angle relative to the Langer tension lines

Таким образом, практически у всех больных со срединными послеоперационными грыжами обнаружено нарушение структуры коллагенового матрикса в микропрепаратах в виде изменения нормальной ориентации коллагена, что подтвердило значение фактора соединительнотканной дисплазии в морфопатологической организации брюшной стенки вокруг срединного послеоперационного грыжевого дефекта.

Для внесения фактора риска соединительнотканной недостаточности в оценку результатов электромиографии брюшных мышц у 154 (81,5%) больных со срединными послеоперационными грыжами выполнен анализ электрофизиологических параметров мышц живота по данным ретроспективного изучения протоколов операций в историях болезни. В 129 (83,7%) клинических случаях при герниолапаротомии был обнаружен выраженный спаечный процесс в брюшной полости, что позволило отнести этих больных в группу с клинически значимым уровнем соединительнотканной дисплазии. Данный подход основан на существующем в настоящее время представлении о патогенезе спаечной болезни, как об одном из проявлений ишемии внутрибрюшных органов в послеоперационном периоде, возникающем на фоне аномалии сосудистого русла диспластического генеза [16—19]. У 25 (16,3%) больных спайки в животе были незначительно выражены или вообще отсутствовали, поэтому их отнесли в группу без клинически значимого уровня соединительнотканной дисплазии.

Среди 58 (84%) больных со срединными послеоперационными грыжами и клинически значимой или гистологически подтвержденной дисплазией соединительной ткани, у которых электромиография проведена до операции, показатели электромиограмм мышц живота имели следующее значение (табл. 1).

Сокращение боковых мышц привело к генерации электромиограмм с амплитудой на 12% ниже таковой у прямых мышц живота. Фронт боковых мышц оказался выше аналогичного параметра прямых мышц в 1,7 раз.

Таким образом, функция прямых мышц в группе с клинически значимой или гистологически подтвержденной соединительнотканной недостаточностью незначительно превосходила боковые мышцы живота. Причем у 48 (82,7%) больных с грыжами средних и больших размеров амплитуда электромиограмм прямых мышц практически не отличалась друг от друга, и только при достижении грыжей гигантских размеров отмечалось ее снижению на 26%.

Амплитуда прямых мышц у 11 (16%) больных со срединными послеоперационными грыжами без клинически значимой или гистологически подтвержденной соединительнотканной недостаточности, у которых электромиография проведена до операции, превысила амплитуду предоперационных электромиограмм этих же мышц у больных с клинически значимой или гистологически подтвержденной дисплазией на 18,2% (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Параметры брюшных мышц у больных со срединными послеоперационными грыжами до операции с клинически значимым или гистологически подтвержденным уровнем соединительнотканной дисплазии / Parameters of the abdominal muscles in patients with median postoperative hernias before surgery with clinically significant or histologically confirmed levels of connective tissue dysplasia

Параметр / Parameter	СПГСР / MPHAS		СПГБР / MPHBS		СПГГР / MPHGS	
	ПМ / RM	БМ / LM	ПМ / RM	БМ / LM	ПМ / RM	БМ / LM
A (МкВ) / A (МкВ)	549,7 ± 12,4	482,9 ± 14,5	553,1 ± 16,8	476,9 ± 32,4	401,9 ± 66,7	398,7 ± 75,4
Ч (колебаний/с) / F (oscillations/second)	70,4 ± 2,1	63,2 ± 7,3	69,9 ± 10,8	62,5 ± 3,6	51,8 ± 4,3	60,1 ± 26,1
Ф (мс) / Fr (мс)	342,5 ± 16,7	580,6 ± 47,3	380,1 ± 35,7	577,2 ± 19,9	253,7 ± 15,8	306,4 ± 17,6
П (мВ*мс) / Ar (мВ*мс)	148,3 ± 2,4	109,6 ± 15,2	147,3 ± 5,2	103,1 ± 5,7	109,6 ± 19	105,8 ± 7,4

Примечание / Note: A — амплитуда / A — amplitude; Ч — частота / F — frequency; Ф — фронт / Fr — front; П — площадь электромиограмм / Ar — area electromyograms; СПГСР — срединные послеоперационные грыжи средних размеров / MPHAS — median postoperative hernias of the average sizes; СПГБР — срединные послеоперационные грыжи больших размеров / MPHBS — median postoperative hernias of the big sizes; СПГГР — срединные послеоперационные грыжи гигантских размеров / MPHGS — median postoperative hernias of the giant sizes; ПМ — прямые мышцы / RM — rectus muscles; БМ — боковые мышцы / LM — lateral muscles

Параметры брюшных мышц у больных со срединными послеоперационными грыжами до операции без клинически значимого или гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной дисплазии / Parameters of the abdominal muscles in patients with median postoperative hernias before surgery without clinically significant or histologically confirmed levels of connective tissue dysplasia

Параметр / Parameter	СПГСР / MPHAS		СПГБР / MPHBS		СПГГР / MPHGS	
	ПМ / RM	БМ / LM	ПМ / RM	БМ / LM	ПМ / RM	БМ / LM
A (МкВ) / A (МкВ)	673,4 ± 45,2	476,8 ± 28,3	674,1 ± 35,3	408,2 ± 14,5	573,2 ± 64,8	478,3 ± 22,9
Ч (колебаний/с) / F (oscillations/second)	112,6 ± 14,2	48,3 ± 6,8	100,3 ± 8,7	56,1 ± 1,1	93,7 ± 4,2	58,4 ± 1,5
Ф (мс) / Fr (мс)	599,3 ± 37,9	274,5 ± 17,3	600,2 ± 53,4	275,7 ± 20,8	509,5 ± 54,9	199,9 ± 18,5
П (мВ*мс) / Ar (мВ*мс)	222,4 ± 19,6	116,8 ± 3,2	198,8 ± 17,9	130 ± 9,9	189,1 ± 16,8	170 ± 8,8

Примечание / Note: A — амплитуда / A — amplitude; Ч — частота / F — frequency; Ф — фронт / Fr — front; П — площадь электромиограмм / Ar — area electromyograms; СПГСР — срединные послеоперационные грыжи средних размеров / MPHAS — median postoperative hernias of the average sizes; СПГБР — срединные послеоперационные грыжи больших размеров / MPHBS — median postoperative hernias of the big sizes; СПГГР — срединные послеоперационные грыжи гигантских размеров / MPHGS — median postoperative hernias of the giant sizes; ПМ — прямые мышцы / RM — rectus muscles; БМ — боковые мышцы / LM — lateral muscles.

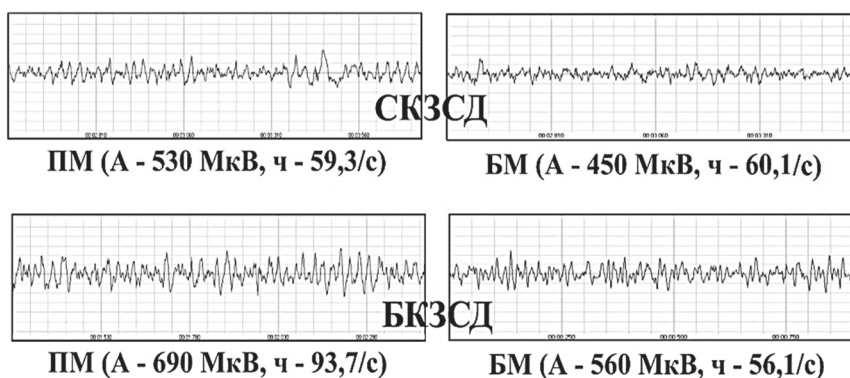


Рис. 3. Электромиограммы брюшных мышц больных со срединными послеоперационными грыжами до операции с клинически значимым и без клинически значимого уровня соединительной дисплазии: ПМ — прямые мышцы; БМ — боковые мышцы; А — амплитуда; ч — частота; СКЗСД — с клинически значимой соединительнотканной дисплазией; БКЗСД — без клинически значимой соединительнотканной дисплазии

Fig. 3. Electromyograms of the abdominal muscles of patients with median postoperative hernias before surgery with clinically significant and without clinically significant levels of connective dysplasia:

RM — rectus muscles; LM — lateral muscles; A — amplitude; F — frequency; WithCSCD — with clinically significant connective dysplasia; WithoutCSCD — without clinically significant connective dysplasia

Частота, фронт и площадь электромиограмм прямых мышц в этой же группе пациентов превосходили показатели прямых мышц больных до операции с клинически значимой или гистологически подтвержденной соединительнотканной недостаточностью в 1,6; 1,75 и 1,5 раз соответственно. Амплитуда дооперационных электромиограмм прямых мышц больных со срединными послеоперационными грыжами без клинически значимой или гистологически подтвержденной соединительнотканной недостаточ-

ности была выше данного параметра группы боковых мышц живота на 29,2%. Снижение амплитуды электромиограмм прямых мышц у 3 (27,3%) больных с гигантскими срединными послеоперационными грыжами, не имеющих клинически значимого или гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной недостаточности, достигло 15% (рис. 3).

В послеоперационном периоде клинически значимым уровнем соединительнотканной недостаточности обладали 103 (85,8%) пациента,

у которых срединные грыжевые дефекты были ликвидированы способами герниопластики, сочетающими аутопластику с аутодермопластикой [20]. Среди них электрическая активность прямых мышц живота оказалась ниже соответствующих параметров прямых мышц у больных со срединными послеоперационными грыжами до операции без клинически значимого и гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной дисплазии максимально по фронту и площади на 30,8% и 20,4% соответственно (табл. 3).

Амплитуда и площадь электромиограмм боковых мышц живота среди прооперированных больных с клинически значимой соединительнотканной недостаточностью оказались на 20,2% и 26,5% выше аналогичных показателей боковых мышц у пациентов с послеоперационными срединными грыжами до операции без клинически значимого или гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной дисплазии. Разница в электрической активности между прямыми и боковыми мышцами среди прооперированных больных с клинически значимым уровнем соединительнотканной дисплазии достигла по амплитуде 10,5%, по частоте — 27,3%, по фронту — 4%, по площади — 30,1%.

Таким образом, соотношение сил в передней брюшной стенке в этой группе больных после

герниопластики практически не изменилось и соответствовало таковому у больных с грыжами до операции, имеющих клинически значимый или гистологически подтвержденный уровень дисплазии.

Амплитуда прямых и боковых мышц живота у 17 (14,2%) прооперированных по поводу срединных послеоперационных грыж без клинически значимой соединительнотканной недостаточности оказалась значительно выше амплитуды как среди остальных 103 (85,8%) пациентов после аутопластики в сочетании с аутодермопластикой на 21,3%, так и среди больных с грыжами до операции без клинически значимого или гистологически подтвержденного уровня дисплазии на 20,5%. Отличие в амплитуде прямых мышц среди больных после операции без клинически значимого уровня дисплазии и пациентами до хирургического вмешательства с клинически значимой или гистологически доказанной дисплазией составила 34,8% (рис. 4).

Соотношение разнонаправленных сил в передней брюшной стенке у пациентов, перенесших герниопластику и не обладающих клинически значимым уровнем соединительнотканной дисплазии, смещено было к превалированию функции прямых мышц над группой боковых мышц на 23,6%.

Таблица 3 / Table 3

Параметры брюшных мышц у больных со срединными послеоперационными грыжами после операции с клинически значимым и без клинически значимого уровня соединительнотканной дисплазии / Parameters of abdominal muscles in patients with median postoperative hernias after surgery with clinically significant and without clinically significant levels of connective tissue dysplasia

Параметр / Parameter	СКЗСД / With CSCD		БКЗСД / Without CSCD	
	ПМ / RM	БМ / LM	ПМ / RM	БМ / LM
A (МкВ) / A (МкВ)	667,02 ± 19,4	597,08 ± 22,1	847,44 ± 32,29	647,67 ± 37,7
Ч (колебаний/с) / F (oscillations/second)	88 ± 4,3	64,02 ± 5,6	62,04 ± 4,6	41,64 ± 4,4
Ф (мс) / Fr (мс)	415,6 ± 52,7	399,3 ± 20,9	472,91 ± 66,12	410,84 ± 53,34
П (мВ*мс) / Ar (мВ*мс)	178,73 ± 3,6	125,1 ± 10,7	341,34 ± 19,09	253,88 ± 26,1

Примечание / Note: A — амплитуда / A — amplitude; Ч — частота / F — frequency; Ф — фронт / Fr — front; П — площадь электромиограмм / Ar — area electromyograms; СКЗСД — с клинически значимой соединительнотканной дисплазией / WithCSCD — with clinically significant connective dysplasia; БКЗСД — без клинически значимой соединительнотканной дисплазии / WithoutCSCD — without clinically significant connective dysplasia.

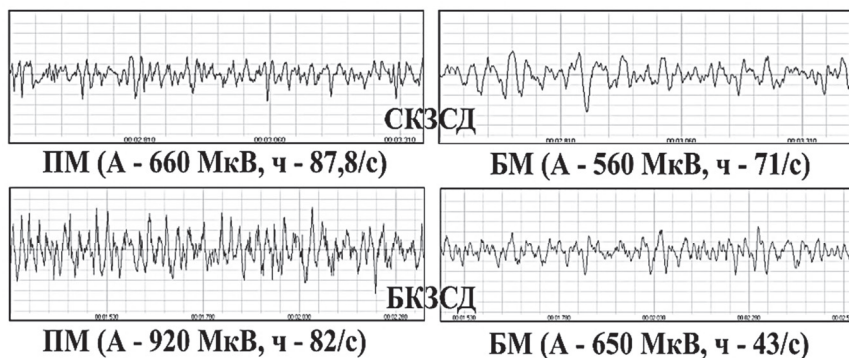


Рис. 4. Электромиограммы брюшных мышц больных со срединными послеоперационными грыжами после аутопластики в сочетании с аутодермопластикой с клинически значимым и без клинически значимого уровня соединительной дисплазии:
 ПМ — прямые мышцы; БМ — боковые мышцы; А — амплитуда; ч — частота; СКЗСД — с клинически значимой соединительнотканной дисплазией; БКЗСД — без клинически значимой соединительнотканной дисплазии

Fig. 4. Electromyograms of abdominal muscles of patients with median postoperative hernia after autoplasty in combination with autodermo-plasty with a clinically significant and without a clinically significant level of connective dysplasia:
 RM — rectus muscles; LM — lateral muscles; A — amplitude; F — frequency;
 With CSCD — with clinically significant connective dysplasia;
 Without CSCD — without clinically significant connective dysplasia

ВЫВОДЫ

1. У больных со срединными послеоперационными грыжами соединительнотканная недостаточность являлась основной причиной уменьшения функциональной активности и нарушения баланса сил между прямыми и боковыми мышцами передней брюшной стенки.

2. При достижении срединной послеоперационной грыжей гигантских размеров у больных с клинически значимым уровнем соединительнотканной дисплазии функционирование брюшных мышц снижалось на 26%, а у пациентов без него — только на 15%.

3. Оптимальное восстановление электроактивности брюшных мышц после комбинированной герниопластики наступило среди больных без клинически значимого или гистологически подтвержденного уровня соединительнотканной недостаточности.

4. Патология коллагенового матрикса в соединительной ткани иссеченных во время операции с передней брюшной стенки кожных лоскутах достоверно выявлена среди 91,5% больных со срединными послеоперационными грыжевыми дефектами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зворыгина М.А., Хафизова А.Ф. Грыжи передней брюшной стенки как следствие дисплазии соединительной ткани // Жур. Синергия наук. 2017. Т. 1 (№ 17). С. 894—898.
2. Саджов Н.М. К оценке результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с синдромом дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тварь, 2017. 23 с.
3. Деркач Н.Н. Хирургическое лечение и профилактика послеоперационных грыж живота при симультанных открытых и лапароскопических вмешательствах: Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 2017. 182 с.
4. Jorgenson E., Makki N., Shen L., Chen D.C., Tian C, Eckallar W.L., Hinds D., Ahitnv N., Avins A. A genome — wide association study identified four novel susceptibility loci underlying inguinal hernia // J. Nature Communications. 2015. № 6. P. 10130. Doi: 10.1038/ncomms1030.
5. Oberg S., Anderesen K., Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive Review // J. Frontiers in Surgery. 2017. № 4. P. 52. Doi: 10.3389/fsurg.2017.00052. eCollection2017.
6. Иванов И.С. Стратегия выбора способа пластики грыж передней брюшной стенки: экспериментально-клиническое исследование: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Курск, 2013. 45 с.
7. Плечев В.В., Корнилаев П.Г., Феоктистов Д.В., Шавалеев Р.Р., Хакамов Т.Ш. Морфологическая оценка эффективности способа профилактики ране-

- вых осложнений при имплантационной герниопла-
стике // Медицинский вестник Башкортостана. 2014.
Т. 9 (5). С. 41—44.
8. Собенников И.В. Влияние хирургического лечения
больных паховой грыжей на тестикулярную функ-
цию: Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2017. 136 с.
 9. Белоконев В.И., Пономарева Ю.В., Пушкин С.Ю.,
Ковалева З.В., Губский В.М., Терехин А.А. Передняя
протезирующая герниопластика комбинированным
способом при больших и гигантских вентральных
грыжах // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018.
Т. 5. С. 45—50.
 10. Винник Ю.С., Чайкин А.А., Назарьянц Ю.А., Пет-
рушко С.И. Современный взгляд на проблему лече-
ния больных с послеоперационными вентральными
грыжами // Сибирское медицинское обозрение. 2014.
Т. 6 (90). С. 5—13.
 11. Ермолов А.С., Корошвили В.Т., Благовестнов Д.А.,
Ярцев П.А., Шляховский И.А. Послеоперационные
грыжи живота: распространенность и этиопатогенез //
Хирургия. 2017. Т. 5. С. 76—82.
 12. Ennis L.S., Young J.S., Gampper T.J., Drake D.B. The
“open-book” variation of component separation for repair
of massive midline abdominal wall hernia // *Am. Surg.*
2003. V. 69(9). P. 733—742.
 13. Punjani R., Shaikh I., Soni V. Component Separation
Technique: An Effective Way of Treating Large Ventral
Hernia // *Indian J. Surg.* 2015. V. 77 (suppl 3). P. 1476—
1479.
 14. Burcharth J., Pommergaard H.C., Bisgaard T., Rosen-
berg J. Patient-related risk factors for recurrence after
inguinal hernia repair a systematic review and meta-
analysis of observational studies // *J. Surgical innovation.*
2015. Т. 22 (№ 3). P. 303—317.
 15. Губов Ю.П., Рыбачков В.В., Бландинский В.Ф., Соко-
лов С.В., Садижов Н.М. Клинические аспекты синдро-
ма недифференцированной дисплазии соедини-
тельной ткани при грыжах передней брюшной
стенки // Жур. Современные проблемы науки и обра-
зования. 2015. № 1 (часть 1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17863>.
 16. Шавалеев Р.Р. Комплексный метод диагностики,
лечения и профилактики послеоперационных вент-
ральных грыж, сочетанных со спаечной болезнью
брюшины: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Уфа,
2005. 52 с.
 17. Гобеджишвили В.В. Профилактика послеоперацион-
ных внутрибрюшных спаек у пациентов с кишечной
непроходимостью неопухолевого генеза: Автореф.
дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2013. 20 с.
 18. Губиш А.В. Применение синтетических и биотехно-
логических материалов при герниопластике грыж
передней брюшной стенки: Дис. ... канд. мед. наук.
Краснодар, 2017. 122 с.
 19. Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Панчишкин А.С. Боль-
шие и гигантские послеоперационные вентральные
грыжи: возможности хирургического лечения (обзор
литературы) // Вестник Волгоградского государст-
венного медицинского университета. 2014. № 2 (50).
С. 8—16.
 20. Ботезату А.А. Комбинированная пластика грыж
передней брюшной стенки с использованием ауто-
дермального трансплантата: Автореф. дис. ... д-ра мед.
наук. М., 2013. 38 с.



© Райляну Р.И., Подолинный Г.И., Маршалюк А.В., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 06.12.2018
Принята 14.03.2019

УДК 617.55-007.43:614-007.15
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-40-53

EFFECT OF CONNECTIVE INSUFFICIENCY AND SIZES OF MEDIAN HERNIAS ON BEFORE AND POSTOPERATIVE FUNCTION OF THE ABDOMINAL MUSCLE

R.I. Railianu, G.I. Podolinny, A.V. Marshaluk

¹Shevchenko State University of Pridnestrovie, 3300, Moldova, Tiraspol

Abstract. The article analyzes the results of electromyography of the abdominal muscles in 189 patients with median postoperative hernia of the anterior abdominal wall of different sizes before and after the combined methods of hernioplasty, including considering the level of connective tissue failure. In the preoperative period, electromyography was performed in 69 (36,6%), after combined hernioplasty, 120 (63,4%) patients. The patients were divided into a group of 161 (85,1%) patients with

clinically significant or histologically confirmed connective tissue insufficiency and into a group of 28 (14,9%) patients without it. The distribution of patients in the examination groups was carried out using an original method of assessing the degree of deviation of collagen fibers from the projection of the Langer lines in microscopic specimens of the skin areas excised during the operation and based on the results of a retrospective analysis of case histories with determination of the intraoperative adhesions of the adhesions in the abdominal cavity or hernial sac. In the formed groups, we studied the amplitude, frequency, front and area of electromyograms obtained from the direct and lateral muscles of the anterior abdominal wall.

It was found that in patients with median postoperative hernias, mesenchymal dysplasia was the main reason for the decrease in functional activity and the imbalance of forces between the direct and lateral abdominal muscles. Optimal restoration of electroactivity of the abdominal muscles after combined hernioplasty occurred among patients without clinically significant connective tissue insufficiency. When reaching a giant postoperative hernia of gigantic size in patients with a clinically significant level of connective tissue dysplasia, the functioning of the abdominal muscles decreased by 26%, and in patients without it only by 15%. The pathology of collagen in skin grafts excised during surgery was detected in 91,5% of patients with mid-incisional hernias.

Key words: median postoperative hernia, connective tissue dysplasia, electromyography, function of the abdominal muscles

Corresponding author: Railianu Radu Ivanovic, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, Shevchenko State University of Pridnestrovie, 3300, St. October 25th 128, Tiraspol, Republic of Moldova.

E-mail: railianu.radu@yandex.com

Radu I. Railianu — ORCID iD 0000-0003-0235-3937; SPIN-code 2736-4592.

Garik I. Podolinny — ORCID iD 0000-0002-2238-4565.

Arkady V. Marshaluk — ORCID iD 0000-0002-2239-4568

Introduction. There is no doubt that connective tissue insufficiency is involved in the recurrence of the disease after hernioplasty of median postoperative hernias [1—5]. The mechanisms of influence of genetically determined collagenopathy on the number of unsatisfactory results of surgical treatment of hernial defects are still being discussed [6—8]. One of the most important aspects of postoperative herniogenesis in the midline of the abdomen is the “weakness” of the muscular aponeurotic framework of the anterior abdominal wall, which is manifested in the violation of contractile ability and in the reduction of the adaptive abilities of the abdominal muscles in relation to intra-abdominal pressure and leading to tissue overstretching and eruption of the hernia repair [9—14].

Purpose of the study. Electromyography compares the function of the abdominal muscles of patients with mid-postoperative hernias of different sizes before and after surgery, considering the level of connective tissue failure.

Materials and methods. During the period from 2014 to 2018 on the basis of department of surgical diseases of medical faculty of PGU T.G. Shevchenko Public Educational Institution, Tiraspol 189 patients with median postoperative hernias are examined. Men made of them 63 (33,4%), women — 126

(66,6%) the person. The research is approved by the commission on questions of ethics of medical faculty of the of T.G. Shevchenko. Average age of surveyed — $61,5 \pm 0,64$ years. In the preoperative period the electromyography is executed 69 (36,6%), after the combined hernioplasty — 120 (63,4%) to patients. At survey before operation all greenseal at different quantity had external symptoms of a connective tissue dysplasia [15]. They were divided into group of 161 (85,1%) the patient with clinically significant or histologically confirmed and into group of 28 (14,9%) patients without clinically significant or histologically the confirmed level of connective tissue insufficiency. Among 35 (18,5%) greenseal to whom during operation the fence of sites of skin in the longitudinal direction concerning lines of a tension was carried out the expressiveness of connective tissue insufficiency was estimated on degree of a deviation of collagenic fibers in microdrugs from a projection of lines of Langer. Distribution of the others 154 (81,5%) patients with median postoperative hernias in groups of examination was conducted by results of the retrospective analysis of stories of diseases with definition of existence during operation of the expressed commissural process in an abdominal cavity. In the created groups the analysis to and a postoperative electromyography

of belly muscles is made. The Statistica 10 program calculated value arithmetic averages with an error of average size of such electrophysiologic parameters as amplitude, the frequency, the front and the area of the summationny electromyograms recorded over direct and side muscles of a stomach on both sides. At all patients the informed consent to processing of personal data and participation in a research according to the Helsinki declaration of the World Medical Association was received (2013).

RESULTS

Variance analysis of collagenic fibers in skin microdrugs concerning lines of a tension of Langer allowed three (8,5%) patients who have a collagen relation with a direction corner to Langer's lines in the range of 0—20° to number of collagenic fibers

with more considerable angle of orientation to lines of a tension of skin (21—40°, 41—60° and above) corresponded 3:1, to carry in group without histologically the confirmed level of a connective tissue dysplasia (Fig. 1).

At the others 32 (91,5%) patients with median postoperative hernias in microdrugs of the skin excised during operation the ratio of collagen changed aside or reduction of number of fibers with a direction corner to reference points of lines of Langer in the range of 0—20°, or increases in number of fibrous structures with other angles of orientation to lines of a tension that allowed to carry them in group of patients with histologically the confirmed level of a connective tissue dysplasia (Fig. 2).

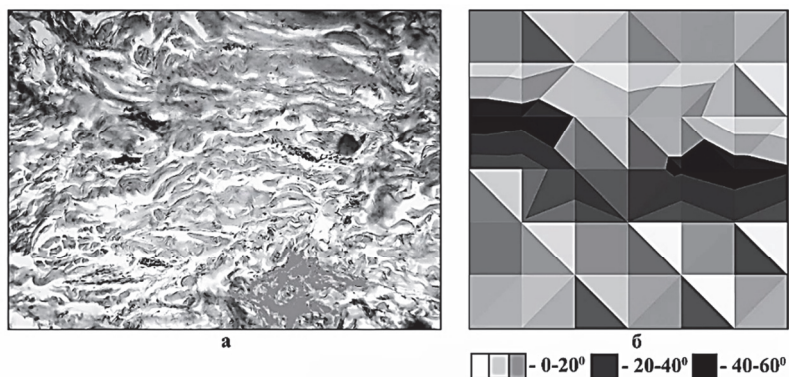


Fig. 1. The structure of the collagen matrix in the skin of a patient with a median postoperative hernia from the group without a histologically confirmed level of connective tissue dysplasia:

- a — the decolored skin specimen with multidirectional collagen fibers of relatively longitudinally oriented Langer lines ($\times 400$);
- b — surface diagram of the interposition of collagen fibers with different direction angle relative to the Langer tension lines

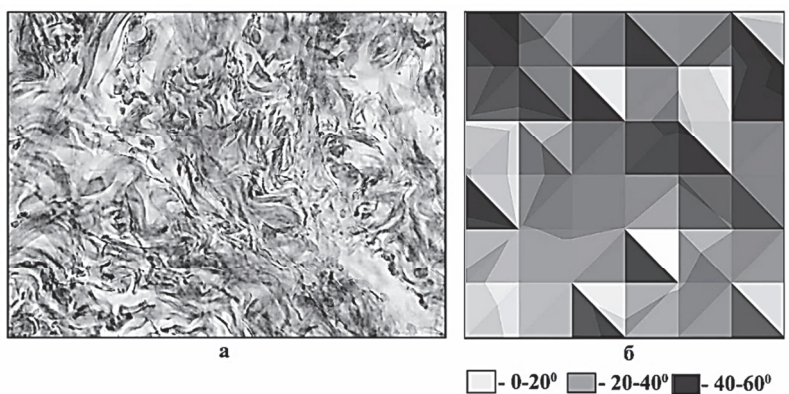


Fig. 2. The structure of the collagen matrix in the skin of a patient with a median postoperative hernia from the group with a histologically confirmed level of connective tissue dysplasia:

- a — the decolored skin specimen with multidirectional collagen fibers of relatively longitudinally oriented Langer lines ($\times 400$);
- b — surface diagram of the interposition of collagen fibers with different direction angle relative to the Langer tension lines

Thus, practically at all patients with median postoperative hernias disturbance of structure of a collagenic matrix in microdrugs in the form of change of normal orientation of collagen is revealed that confirmed value of a factor of a connective tissue dysplasia in the micropathological organization of an abdominal wall around median postoperative hernial defect.

For entering of risk factor of connective tissue insufficiency into assessment of results of an electromyography of belly muscles at 154 (81,5%) patients with median postoperative hernias the analysis of electrophysiologic parameters of muscles of a stomach according to retrospective studying of protocols of operations in case histories is made. In 129 (83,7%) clinical cases at a herniolaparotomy the expressed commissural process in an abdominal cavity which brought was found that allowed to carry these patients in group with clinically significant level of a connective tissue dysplasia. This approach is based on the idea of a pathogeny of an adhesive disease existing now, as about one of manifestations of ischemia of intra belly bodies in the postoperative period arising against the background of anomaly of a vascular bed of dysplastic genesis [16—19]. At 25 (16,3%) patients of commissure in a stomach were slightly expressed or in general were absent therefore they were carried in group without clinically significant level of a connective tissue dysplasia.

Among 58 (84%) patients with median postoperative hernias and clinically significant or histologically the connecting fabric confirmed with a dysplasia at which the electromyography is carried out before operation indicators of electromyograms of muscles of a stomach had the following value (tab. 1).

Reduction of side muscles led to generation of electromyograms with an amplitude at 12% below that at direct muscles of a stomach. The front of side muscles appeared above the similar parameter of direct muscles by 1,7 times.

Thus, function of direct muscles in group with clinically significant or histologically the confirmed connective tissue failure slightly exceeded side stomach muscles. And at 48 (82.7%) patients with hernias of averages and the big sizes amplitude of electromyograms of direct muscles practically did not differ from each other, and only at achievement hernia of the huge sizes noted it to decrease by 26%.

Amplitude of direct muscles at 11 (16%) patients with median postoperative hernias without clinically significant or histologically the confirmed connective tissue failure at which the electromyography is carried out before operation exceeded amplitude of preoperative electromyograms of the same muscles at patients from clinically significant or histologically the confirmed dysplasia for 18,2% (tab. 2).

Frequency, the front and the area of electromyograms of direct muscles in the same group of patients exceeded indicators of direct muscles of patients before operation from clinically significant or histologically the confirmed connective tissue failure in 1,6; 1,75 and 1,5 times respectively. Amplitude of presurgical electromyograms of direct muscles of patients with median postoperative hernias without clinically significant or histologically the confirmed connective tissue failure was above this parameter of group of side muscles of a stomach for 29.2%. Decrease in amplitude of electromyograms of direct muscles at 3 (27.3%) the patients with huge median postoperative hernias who do not have clinically significant or histologically the confirmed level of connective tissue failure reached 15% (Fig. 3).

Parameters of the abdominal muscles in patients with median postoperative hernias before surgery with clinically significant or histologically confirmed levels of connective tissue dysplasia

Table 1

Parameter	MPHAS		MPHBS		MPHGS	
	RM	LM	RM	LM	RM	LM
A (MкВ)	549,7 ± 12,4	482,9 ± 14,5	553,1 ± 16,8	476,9 ± 32,4	401,9 ± 66,7	398,7 ± 75,4
F (oscillations/second)	70,4 ± 2,1	63,2 ± 7,3	69,9 ± 10,8	62,5 ± 3,6	51,8 ± 4,3	60,1 ± 26,1
Fr (мс)	342,5 ± 16,7	580,6 ± 47,3	380,1 ± 35,7	577,2 ± 19,9	253,7 ± 15,8	306,4 ± 17,6
Ar (мВ*мс)	148,3 ± 2,4	109,6 ± 15,2	147,3 ± 5,2	103,1 ± 5,7	109,6 ± 19	105,8 ± 7,4

Note: A — amplitude; F — frequency; Fr — front; Ar — area electromyograms; MPHAS — median postoperative hernias of the average sizes; MPHBS — median postoperative hernias of the big sizes; MPHGS — median postoperative hernias of the giant sizes; RM — rectus muscles; LM — lateral muscles.

Table 2

Parameters of the abdominal muscles in patients with median postoperative hernias before surgery without clinically significant or histologically confirmed levels of connective tissue dysplasia

Parameter	MPHAS		MPHBS		MPHGS	
	RM	LM	RM	LM	RM	LM
A (MκB)	673,4 ± 45,2	476,8 ± 28,3	674,1 ± 35,3	408,2 ± 14,5	573,2 ± 64,8	478,3 ± 22,9
F (oscillations/second)	112,6 ± 14,2	48,3 ± 6,8	100,3 ± 8,7	56,1 ± 1,1	93,7 ± 4,2	58,4 ± 1,5
Fr (MC)	599,3 ± 37,9	274,5 ± 17,3	600,2 ± 53,4	275,7 ± 20,8	509,5 ± 54,9	199,9 ± 18,5
Ar (MB*MC)	222,4 ± 19,6	116,8 ± 3,2	198,8 ± 17,9	130 ± 9,9	189,1 ± 16,8	170 ± 8,8

Note: A — amplitude; F — frequency; Fr — front; Ar — area electromyograms; MPHAS — median postoperative hernias of the average sizes; MPHBS — median postoperative hernias of the big sizes; MPHGS — median postoperative hernias of the giant sizes; RM — rectus muscles; LM — lateral muscles

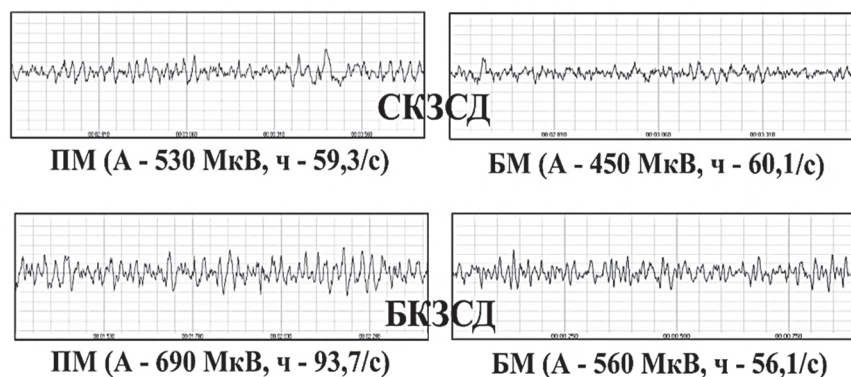


Fig. 3. Electromyograms of the abdominal muscles of patients with median postoperative hernias before surgery with clinically significant and without clinically significant levels of connective dysplasia:

RM — rectus muscles; LM — lateral muscles; A — amplitude; F — frequency;
 With CSCD — with clinically significant connective dysplasia;
 Without CSCD — without clinically significant connective dysplasia

Table 3

Parameters of abdominal muscles in patients with median postoperative hernias after surgery with clinically significant and without clinically significant levels of connective tissue dysplasia

Parameter	WithCSCD		WithoutCSCD	
	RM	LM	RM	LM
A (MκB)	667,02 ± 19,4	597,08 ± 22,1	847,44 ± 32,29	647,67 ± 37,7
F (oscillations/second)	88 ± 4,3	64,02 ± 5,6	62,04 ± 4,6	41,64 ± 4,4
Fr (MC)	415,6 ± 52,7	399,3 ± 20,9	472,91 ± 66,12	410,84 ± 53,34
Ar (MB*MC)	178,73 ± 3,6	125,1 ± 10,7	341,34 ± 19,09	253,88 ± 26,1

Note: A — amplitude; F — frequency; Fr — front; Ar — area electromyograms; WithCSCD — with clinically significant connective dysplasia; WithoutCSCD — without clinically significant connective dysplasia

In the postoperative period had clinically significant level of connective tissue insufficiency 103 (85,8%) the patient which had median hernial defects it is liquidated by the ways of a hernioplasty combining an autoplasic with autodermoplasty [20]. Among them the electric activity of direct muscles of a stomach appeared below the corresponding parameters of direct muscles at patients with median

postoperative hernias before operation without clinically significant and histologically the confirmed level of a connective tissue dysplasia as much as possible on the front and the square at 30,8% and 20,4% respectively (tab. 3).

Amplitude and the area of electromyograms of side muscles of a stomach among the operated patients with clinically significant connective tissue

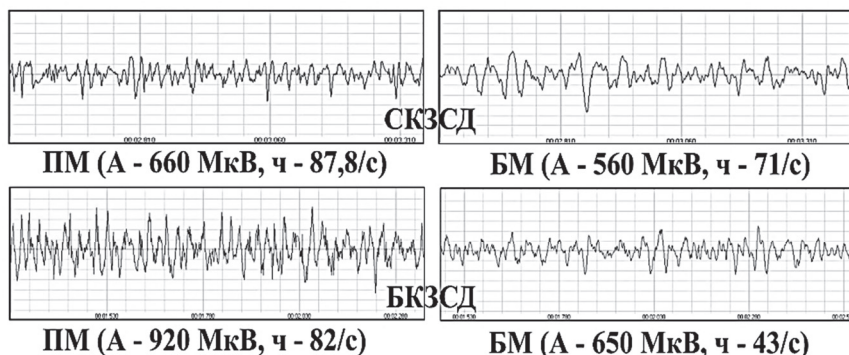


Fig. 4. Electromyograms of abdominal muscles of patients with median postoperative hernia after autoplasty in combination with autodermoplasty with a clinically significant and without a clinically significant level of connective dysplasia:

RM — rectus muscles; LM — lateral muscles; A — amplitude; F — frequency; With CSCD — with clinically significant connective dysplasia; Without CSCD — without clinically significant connective dysplasia

insufficiency appeared for 20,2% and 26,5% above similar indicators of side muscles at patients with postoperative median hernias before operation without clinically significant or histologically the confirmed level of a connective tissue dysplasia. The difference in electric activity between direct and side muscles among the operated patients with clinically significant level of a connective tissue dysplasia reached on amplitude of 10,5%, on frequency — 27,3%, on the front — 4%, on the area — 30,1%.

Thus, the ratio of forces in an anterior abdominal wall in this group of patients after a hernioplasty practically did not change and corresponded to that at the patients with hernias before operation having clinically significant or histologically the confirmed dysplasia level.

Amplitude of direct and side muscles of a stomach at 17 (14,2%) operated concerning median postoperative hernias without clinically significant connective tissue insufficiency was more considerable than amplitude as among the others 103 (85,8%) patients after an autoplasty in combination with autodermoplastiky for 21,3%, and among patients with hernias before operation without clinically significant or histologically confirmed with the level of dysplasia at 20,5%. Difference in amplitude of direct muscles among patients after operation without clinically significant level of a dysplasia and patients to surgical intervention with clinically sig-

nificant or histologically the proved dysplasia made 34,8% (Fig. 4).

The ratio of multidirectional forces in an anterior abdominal wall at the patients who transferred a hernioplasty and not having clinically significant level of a connective tissue dysplasia was displaced to a prevalence of function of direct muscles over group of side muscles for 23,6%.

CONCLUSIONS

1. At patients with median postoperative hernias connective tissue insufficiency was a basic reason of reduction of functional activity and disturbance of balance of forces between direct and side muscles of an anterior abdominal wall.

2. At achievement by median postoperative hernia of the huge sizes at patients with clinically significant level of a connective tissue dysplasia functioning of belly muscles decreased by 26%, and at patients without it — only for 15%.

3. Optimum restoration of electroactivity of belly muscles after the combined hernioplasty occurred among patients without clinically significant or histologically the confirmed level of connective tissue insufficiency.

4. Pathology of a collagenic matrix in connecting fabric the skin rags excised during operation from an anterior abdominal wall is authentically revealed among 91,5% of patients with median postoperative hernial defects.

REFERENCES

1. Zvorygina M.A., Khafizova A.F. Hernia of the anterior abdominal wall as a consequence of connective tissue dysplasia. *Journal of Synergy of Sciences*. 2017; 1 (17): 894—898.
2. Sadizhov N.M. To the evaluation of the results of surgical treatment of hernia of the anterior abdominal wall with connective tissue dysplasia syndrome: Autor's abstract. dis. ... cand. medical sciences. Tver, 2017. 23 p.
3. Derkach N.N. Surgical treatment and prevention of postoperative abdominal hernias with simultaneous open and laparoscopic interventions: Dis. ... cand. medical sciences. Simferopol, 2017. 182 p.
4. Jorgenson E., Makki N., Shen L., Chen D.C., Tian C, Eckallar W.L., Hinds D., Ahitv N., Avins A. A genome — wide association study identified four novel susceptibility loci underlying inguinal hernia. *J. Nature Communications*. 2015; 6: 10130. Doi: 10.1038/ncomms1030.
5. Oberg S., Anderesen K., Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive Review. *J. Frontiers in Surgery*. 2017; 4: 52. Doi: 10.3389/fsurg.2017.00052. eCollection2017.
6. Ivanov I.S. The strategy of choosing the method of plastics hernia of the anterior abdominal wall: an experimentally-clinical study: Autor's abstract. dis. ... doctor of medical sciences. Kursk, 2013. 45 p.
7. Plechev V.V., Kornilaev P.G., Feoktistov D.V., Shavaleev R.R., Khakamov T.Sh. Morphological assessment of the effectiveness of the method of preventing wound complications during implantation hernioplasty. *Medical journal of Bashkortostan*. 2014; V. 9 (5): 41—44.
8. Sobennikov I.V. The effect of surgical treatment of patients with inguinal hernia on testicular function: Dis. ... cand. medical sciences. Ryazan, 2017. 136 p.
9. Belokonev V.I., Ponomareva Yu.V., Pushkin S.Yu., Kovaleva Z.V., Gubskij V.M., Terexin A.A. Anterior prosthetic hernioplasty in a combined way for large and giant ventral hernias. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2018; V. 5: 45—50.
10. Vinnik Yu.S., Chajkin A.A., Nazar'yancz Yu.A., Petrushko S.I. A modern view on the problem of treating patients with postoperative ventral hernias. *Siberian Medical Review*. 2014; V. 6 (90): 5—13.
11. Ermolov A.S., Koroshvili V.T., Blagovestnov D.A., Yarcev P.A., Shlyaxovskij I.A. Postoperative abdominal hernia: prevalence and etiopathogenesis. *Surgery*. 2017; V. 5: 76—82.
12. Ennis L.S., Young J.S., Gampper T.J., Drake D.B. The “open-book” variation of component separation for repair of massive midline abdominal wall hernia. *Am. Surg*. 2003; V. 69(9): 733—742.
13. Punjani R., Shaikh I., Soni V. Component Separation Technique: An Effective Way of Treating Large Ventral Hernia. *Indian J. Surg*. 2015; V. 77 (suppl 3): 1476—1479.
14. Burcharth J., Pommergaard H.C., Bisgaard T., Rosenberg J. Patient-related risk factors for recurrence after inguinal hernia repair a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Surgical innovation*. 2015; 22 (3): 303—317.
15. Gubov Y.P., Rybachkov V.V., Blandinsky V.F., Sokolov S.V., Sadizhov N.M. Clinical aspects of a syndrome of an undifferentiated dysplasia of a connecting tissue at hernias of a forward abdominal wall. *The Magazine Modern problems of science and education*. 2015; 1 (part 1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17863>.
16. Shavaleev R.R. A comprehensive method for the diagnosis, treatment and prevention of postoperative ventral hernias, combined with peritoneal commissural disease: Autor's abstract. dis. ... doctor of medical sciences. Ufa, 2005. 52 p.
17. Gobedzhishvili V.V. Prevention of postoperative intra-abdominal adhesions in patients with intestinal obstruction of non-tumor genesis: Autor's abstract. dis. ... cand. medical sciences. Stavropol, 2013. 20 p.
18. Gubish A.V. The use of synthetic and biotechnological materials for hernioplasty of hernias of the anterior abdominal wall: Dis. ... cand. medical sciences. Krasnodar, 2017. 122 p.
19. Mikhin I.V., Kukhtenko Yu.V., Panchishkin A.S. Large and giant postoperative ventral hernia: the possibilities of surgical treatment (literature review). *Herald of Volgograd state medical University*. 2014; 2 (50): 8—16.
20. Botezatu A.A. Combined plastic hernia of the anterior abdominal wall using an autodermal graft: Autor's abstract. dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2013. 38 p.



DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-54-61

ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫЙ СИНДРОМ

Б.Б. Бекмирова, М.А. Фролов

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

На сегодняшний день помутнение хрусталика является одной из распространенных патологий органа зрения. Помутнение хрусталика — катаракта является одной из наиболее частых причин слепоты и слабовидения у детей и взрослых. По мнению большинства авторов, основным методом лечения катаракты остается хирургический. В хирургии катаракты лидирующее место занимает наиболее распространенная методика экстракции катаракты факоэмульсификация. Современный уровень технологии факоэмульсификации позволяет проводить операции менее травматично с полноценным восстановлением зрительных функций. Нет смысла говорить о показаниях имплантации ИОЛ, т.к. в настоящее время существует широкий ассортимент моделей ИОЛ, которые можно имплантировать для всех видов осложненных катаракт. Целесообразно говорить о противопоказаниях, в этом случае хирург принимает решение с учетом материальных возможностей, опыта, совершенства хирургической техники. Существуют различные сопутствующие синдромы при развитии катаракты. Один из синдромов, который встречается при катаракте, является псевдоэксфолиативный синдром. В данном обзоре рассмотрены нерешенные вопросы псевдоэксфолиативного синдрома. Рассмотрены результаты исследований некоторых ученых, анализ данных, клинические случаи и пути решения данной проблемы. В частности, остаются ряд вопросов по поводу тактики введения пациентов до и после операционных вмешательств. Данный синдром, насколько мы знаем, влияет на развитие и исход заболевания. Диагностировать псевдоэксфолиативный синдром на раннем этапе бывает сложно, порой встречаются противоречивые утверждения первичного возникновения синдрома. Остаются открытыми вопросы профилактики постоперационных осложнений, менее травматичных хирургических подходов при различных стадиях ПЭС.

Ключевые слова: катаракта, факодонез, иридонез, псевдоэксфолиативный синдром, факоэмульсификация катаракты

Ответственный за переписку: Бекмирова Бермет Бекмировна, аспирант кафедры глазных болезней МИ РУДН, 115516, ул. Бакинская, 26 Москва, Россия
E-mail: bermet_bekmirova@mail.ru

Бекмирова Б.Б. ORCID: 0000-0001-5829-2948

Фролов М.А. SPIN-код: 1697-6960, ORCID: 0000-0002-9833-6236

Для цитирования: Бекмирова Б.Б., Фролов М.А. Псевдоэксфолиативный синдром // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 54—61. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-54-61.

For citation: Bekmirova B.B., Frolov M.A. (2019). Pseudoexpholiative Syndrome. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 54—61. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-54-61.

На сегодняшний день из всех глазных заболеваний наиболее распространенной патологией является заболевание хрусталика, которое называется катарактой. Причиной развития данной

патологии во многих цивилизованных странах мира являются неблагоприятные экологические факторы, а также факторы риска населения, такие как курение, сахарный диабет, применение

кортикостероидов (длительное или системное), внутриглазная хирургия и т.д. [1].

По данным ВОЗ, число пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, каждый год возрастает. На сегодняшний день более 260 тысяч операций в год проводят по поводу катаракты [2]. Хирургическое лечение проводят тем пациентам, у которых снижены зрительные функции, наблюдается ограничение работоспособности, которые испытывают дискомфорт в повседневной жизни.

В настоящее время существуют два различных метода в хирургии катаракты. Это интракапсулярная и экстракапсулярная экстракция катаракты [3]. Наиболее распространенной методикой экстракции катаракты является факоэмульсификация.

Метод факоэмульсификации занимает лидирующее место в современной катарактальной хирургии. Впервые данная техника была разработана Kelman в 1967 году. Однако за всю историю своего существования данная техника к настоящему моменту претерпела существенные изменения [4].

В каждой разработке имеются свои преимущества и недостатки. В данной методике преимуществами является малый «самогерметизирующийся» разрез, отсутствие необходимости наложения швов, низкая частота операционных и послеоперационных осложнений, высокая острота зрения в послеоперационном периоде, сокращения сроков реабилитации пациентов и т.д. [5, 6].

Современная технология хирургии катаракты с использованием малых разрезов и имплантации эластичных интраокулярных линз повысила уровень результативности хирургии катаракты [7]. Остаются открытыми вопросы профилактики развития катаракты, а также ее медикаментозного лечения. По мнению большинства ученых, пероральное применение поливитаминов в процессе катарактогенеза, а также инстилляции препаратов не выявил достоверной реверсии [8].

Один из синдромов, встречающихся при катаракте, является псевдоэкзофолиативный синдром, который влияет на развитие и исход заболевания независимо от ее этиологии. Частота сочетаний двух заболеваний варьируется от 0,4 до 37%. При данном синдроме наблюдаются несостоятельность связочного аппарата хрусталика с симптомами иридодонеза, факодонеза [9, 10].

Первое описание данного синдрома связано с именем J. Lindberg (1917), который в результате исследования группы пациентов указал на наличие в глазу серо-голубых хлопьев на зрачковом крае радужной оболочки у 6,6% лиц преклонного возраста, у 20% больных старческой катарактой и у 50% больных хронической глаукомой [11]. Позже Dvorak-Theobald (1954) ввела термин «псевдоэкзофолиация хрусталика» [12].

Псевдоэкзофолиативный синдром — это системное дистрофическое заболевание, ассоциированное с возрастом, для которого характерно поражение преимущественно переднего сегмента глаза [13, 14]. Однако в дальнейшем было установлено, что проявления депонирования аномального материала на поверхности различных структур глаза встречаются не только на всем переднем сегменте глаза, но и в других органах, включая сердце, почки, печень, оболочки мозга [15].

В 1956 году один из ученых наблюдал пациентов с простой глаукомой, у которых были отложения псевдоэкзофолиативного материала как на передних структурах глаза, так и на задних, и пришел к мнению, что причина их образования общая. Автор называл «псевдоэкзофолиативную» капсулу «старческой экзофолиацией» [16].

ПЭС диагностируется во всем мире, географическое положение и климат не влияют на возникновение этой патологии [17].

По данным исследования авторов в центральной России, этот синдром встречается у пациентов старше 50 лет — 6,2% случаев, и у пациентов в возрасте 70 лет — в 13,9% случаев. П. Фролов, Г. Хамитова (1984) в результате своих исследова-

ний в Татарстане показали встречаемость псевдоэксфолиативного синдрома у 5,8% обследованных лиц старше 40 лет [18].

По результатам исследования одного из ученых частота проявлений синдрома во многом зависит от возрастной категории обследованных больных. В результате проведения профилактического осмотра у групп пациентов в количестве 1407 было установлено, что у лиц от 50—59 лет выявлен 1% случаев, от 60—69 лет — 6,5% случаев, в 70 лет и старше — 13,9% случаев проявления ПЭС [10].

Патологические процессы при ПЭС могут наблюдаться как на передних отделах, так и в задних отделах глаза.

Есть мнение о появлениях клинических признаков на роговице в более поздних стадиях. Однако некоторые авторы подтверждают роль эндотелия роговицы в синтезе псевдоэксфолиативного синдрома [19].

На задней поверхности роговицы могут откладываться гранулы пигмента в виде «веретена Крукенберга», причиной этому могут быть депигментации заднего эпителия радужки, а также выброса пигмента из задней камеры в переднюю, в момент реакции зрачка на свет и аккомодацию (симптом «пигментной пыли»), а также отложение во всех структурах переднего отдела глаза [20].

Один из авторов, изучая морфологию эндотелия роговицы и ее толщину, пришел к выводу об уменьшении количества эндотелиальных клеток и истончении центральной части роговицы [21]. В результате у некоторых пациентов с данным синдромом наблюдаются конгломераты псевдоэксфолиативного материала в составе десцеметовой мембраны.

Также ранним проявлением ПЭС является дисперсия пигмента по поверхности эндотелия роговицы, радужной оболочки и капсулы хрусталика. Данное явление отражает дистрофические изменения заднего эпителиального листка радужной оболочки и распыление его пигмента

за счет конвекционного тока внутриглазной жидкости [22].

Накопление фиброзных волокон эксфолиативного материала в строме радужки приводит к дегенеративным изменениям сфинктера и дилатора зрачка. Патологические изменения в мышцах радужки, в сфинктере и в дилаторе коррелируют со степенью ригидности зрачка [23]. Перипупиллярная атрофия возникает за счет освобождения и дисперсии меланиновых гранул вследствие разрыва клеточных мембран пигментного листка радужки, которая приводит к дегенерации и закупорке кровеносных сосудов [24].

При повреждении клеток пигментного эпителия радужки происходит ее атрофия, которая приводит к эффекту трансиллюминации в области сфинктера и зрачка. Данный эффект при выраженной депигментации появляется не только в зоне сфинктера, но и по всей поверхности радужки (данная картина называется «звездное небо») [25].

Данный синдром затрагивает и трабекулярный аппарат. При проведении гониоскопии в области трабекулы видна чрезмерная пигментация. Данный пигмент накапливается в области линии Швальбе и впереди от нее. Пигмент может быть в виде единичных или множественных хаотичных линий. Данный пигмент носит название линия Сампаолези [26].

В настоящее время существуют несколько классификаций псевдоэксфолиативного синдрома, разделенных на несколько типов в зависимости от положенных в их основу признаков. Среди них классификация Н.Б. Шульпина, И.К. Намазова (1990) [27]. На территории РФ широко известна классификация Е.Б. Ерошевой (1997) [28], классификация G.O.H. Naumann et al. (1998) [29], Н.М. Nizankowska (2001) [30], Нестерова (2008) [31], Х.П. Тахчиди, Э.В. Егоровой и Д.Г. Узунян (2004) [32].

Однако не стоит забывать об осложнениях. Сопутствующая катаракте деструкция капсулы и связочного аппарата хрусталика при псевдоэксфолиативном синдроме может быть резуль-

татом осложнений, таких как: в ходе операции — дистрофия радужки, ригидность зрачка и слабость цинновых связок, риск разрыва капсулы хрусталика, сублюксация ядра хрусталика в стекловидное тело, выпадения стекловидного тела; в послеоперационном периоде — дистрофия дренажной системы глаза, риск декомпенсации гидродинамики [33].

Что касается зрачка при псевдоэкзофиативном синдроме, как уже было сказано, становится ригидным и плохо поддается расширению при предоперационной премедикации. Расположение данного синдрома на краю зрачка отмечено у 31—94% пациентов. Некоторыми авторами отмечено нахождение данного материала у края зрачка даже при полной сохранности пигментной каймы. Чем дальше развивается данный синдром, тем труднее расширить зрачок и создаются дополнительные трудности при хирургических операциях. В первую очередь удлиняется время и риск осложнений.

На сегодняшний день существуют различные способы расширения зрачка, множественные радиальные кератотомии, стрейчинги, ирис-ретракторы, но проблема все равно остается нерешенной, т.к. хирургу требуется дополнительно делать разрезы, которые могут повредить сфинктер радужки, из-за чего, в свою очередь, можно получить косметические проблемы.

Один из способов расширения зрачка был описан авторами [34] в 2013 г. Они разработали ирис-ретрактор ИР-5 и ИР-6, представляющий собой 2 симметричных лепестка прямоугольной формы, углы которых скрючены, и 2 других лепестка конусообразной формы [35]. При имплантации данного ирис-ретрактора форма зрачка приобретает квадратную форму диагональю 5,0 мм и 6,0 мм. Данный ирис-ретрактор безопасно и просто имплантируется с помощью специального инжектора, который имеет адаптированные размеры и рабочую часть под данный ретрактор. И с помощью 2 атравматичных инструментов вводят в переднюю камеру, предварительно сжимая в области конструкции.

В процессе патогенеза ПЭС, по мнению многих авторов, играют роль иммунометаболические и воспалительные процессы. Доказано, что у пациентов с признаками ПЭС в слезной жидкости наблюдали повышение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, острофазного белка лактоферрина, секреторного иммуноглобулина класса А [36].

Несмотря на многочисленные работы авторов проведенных по поводу изучения этиологии и патогенеза данного синдрома все равно присутствует процент осложнений во время и послеоперационном периоде. Это связано с недостаточно точной диагностикой в предоперационном периоде.

Исходя из анализа обзора литературы, можно сделать следующие выводы. Вышеизложенные клинические проявления псевдоэкзофиативного синдрома недостаточно раскрывают начало процесса. Остаются открытыми вопросы тактики введения пациентов до операции и в послеоперационном периоде. Изучение возможности реабилитации пациентов с осложненной катарактой на фоне ПЭС, разработка методов профилактики поздних операционных осложнений являются актуальными задачами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Maraini G., D'Erno F., Auricchio G.* In: Guidelines for the clinical investigation of anticataract drugs in senile cataract. World Health Organization, Copenhagen 1985.
2. *Агафонова В.В.* Коррекция аметропий интраокулярными факичными линзами: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 350 с.
3. *Бабичева Р.Г., Аверьянов В.И.* О технике хирургического лечения катаракты у детей // Вестн. офтальмол. 1982. С. 26—28.
4. *Головин А.В.* Клинико-функциональные результаты микроинвазивной технологии факоемульсификации с имплантацией интраокулярной линзы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 27 с.
5. *Малюгин Б.Э.* Медико-технологическая система хирургической реабилитации пациентов с катарактой на основе ультразвуковой факоемульсификации с имплантацией интраокулярной линзы: дис. ... докт. мед. наук. М., 2002. 298 с.
6. *Ходжаев Н.С.* Хирургия катаракты с использованием малых разрезов: клинико-теоретическое образование: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 278 с.

7. Малюгин Б.Э., Линник Л.Ф., Егорова Э.В., Конаева В.Г., Толчинская А.И. Проблемы хирургии катаракты и интраокулярной коррекции: достижения отечественной школы и современные тенденции развития // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2007. № 8. С. 9—16.
8. Christen W., Glynn R., Sperduto R. et al. Age-related cataract in a randomized trial of beta-carotene in women // *Ophthalmic Epidemiol*. 2004. V. 11. P. 401—412.
9. Журавлев В.С. Биомикроскопические и гистохимические исследования псевдоэкзофолий в переднем отделе глаза // *Вестн. Офтальмол.* 1967. № 4. С. 58—60.
10. Кроль Д.С. Псевдоэкзофолиативный синдром и экзофолиативная глаукома: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1970. 32 с.
11. Lindberg J.G. Kliniska undersokninger over depigment — tering av pupillarra — unden och genomlys — barket av iris vid fall av alderstarr samit I normal ogon hos gamla personer. Diss. Helsingfors, M.D. Thesis, 1917.
12. Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and the role in the production of glaucoma capsulocuticulare // *Amer. J. Ophthalmol.* 1954. V. 37. № 1. P. 1—12.
13. Ritch R. Exfoliation syndrome // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2001. Apr. V. 12. № 2. P. 124—130.
14. Dan J., Belyea D., Gertner G., Leshem I., Lusky M., Miskin R. Plasminogen activator inhibitor — I in the aqueous humor of patients with and without glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* 2005. V. 123. P. 220—224.
15. Hietanen J., Soisalon-Soininen S., Kivela T., Tarkkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurysm // *Acta Ophthalmol. Scand.* 2002. Dec. V. 6. P. 617—619.
16. Sunde O.A. On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule: a clinical and anatomical study // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1956. № 45. P. 45—54.
17. Allingham R.R., Loftsdottir M., Gottfredsdottir M.S., Thorgeirsson E., Jonnason T., Hodge W.G., Damji K.F., Stefansson E. Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families // *Br. J. Ophthalmol.* 2001. Jun V. 85. № 6. P. 702—707.
18. Damji K.F., Bains H.S., Steffason E., et al. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and new observation // *Ophthalmol. genet.* 1998. № 19. P. 175—185.
19. Naumann G.O.H., Schlotzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cases of corneal endothelial decompensation: clinic-pathologic study // *Ophthalmology.* 2000. Jun. V. 107. № 6. P. 1111—1124.
20. Schlotzer-Schrehardt U.M., Naumann G.O.H. Perspective ocular and systematic pseudoexfoliation synfrome // *Am. J. of Ophthalmol.* 2006. V. 141. № 5. P. 921—937.
21. Inoue K., Okugawa K., Oshika T. et al. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome // *Jpn. J. Ophthalmol.* 2003. V. 47. № 3. P. 235—239.
22. Kansky J., Mc Allister J.A., Salomon J.F. Jaskra-Kolorowy podrecznik diagnostyki I terapii. Wroclaw: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 1998. 173 s.
23. Naumann G.O.H., Schlotzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations // *Ophthalmology.* 1998. V. 105. P. 951—968.
24. Asano N., Schlotzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome // *Ophthalmology.* 1995. V. 102. P. 1279—1290.
25. Tarkkanen A., Hietanen J. The impact of exfoliation syndrome on therapeutic efficacy in open angle glaucoma // *Current Opinion in Ophthalmol.* 1995. V. 6. № 11. P. 10—14.
26. Puska P. The amount of lens exfoliation and chamber angle pigmentation in exfoliation syndrome with or without glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scan.* 1995. V. 73. P. 226—232.
27. Шульпина Н.Б., Шамазова И.К. Псевдоэкзофолиативный синдром, его значение в диагностике и лечении катаракты // *Вестник офтальмологии*. 1990. С. 9.
28. Ерошевская Е.Б. Интраокулярная коррекция афакии у больных первичной открытоугольной глаукомой: дис. д-ра мед. наук. Самара, 1997. 240 с.
29. Naumann G.O.H., Schlotzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systematic manifestations // *Ophthalmology.* 1998. V. 105. № 6. P. 951—968.
30. Nizankowska H.M. Jaskra Wspolczesne zarady rozpoznawania. Wroclaw: Gornicki Wydawnictwo Medyczne, 2001. P. 107.
31. Нестеров А.П. Глаукома. М.: МИА, 2008. 360 с.
32. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М.: Микрохирургия глаза. 2007. 128 с.
33. Skuta G.L., Parrish R.K., Hodapp E.H., Foster R.K., Rockwood E.J. Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome // *Arch. Ophthalmol.* 1987. V. 105. P. 632—634.
34. Гринев А.Г., Хлопотов С.В., Мальков А.В., Бабинкова Н.А. Первый опыт применения ирис-ретракто-

ров новой конструкции // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии — 2010; Сб. научн. статей / ФГУ «МНТК Микрочир гл.». М., 2010. С. 46—50.

35. *Гринев А.Г., Хлопотова С.В., Мальков А.В., Бабинкова Н.А.* Ирис-ретрактор // Патент РФ на полезную

модель № 101917, МПК А61F9/007, опубл.: 10.02.2011. Бюл. № 4.

36. *Тахчиди Х.П., Баринов Э.Ф., Агафонова В.В.* Патология глаза при псевдоэкзофолиативном синдроме. М.: Офтальмология, 2010. 156 с.



© Бекмирова Б.Б., Фролов М.А., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 11.01.2019

Принята 14.03.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-54-61

PSEUDOEXPHOLIATIVE SYNDROME

B.B. Bekmirova, M.A. Frolov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Today, the clouding of the lens is one of the common pathology of the organ of vision. The clouding of the lens-cataract is one of the most common causes of blindness and low vision in children and adults. According to most authors, the main method of cataract treatment is surgical. In modern cataract surgery, the leading place is occupied by the most common cataract extraction method, phacoemulsification. The modern level of phacoemulsification technology made it possible to perform operations less traumatic, gave a full restoration of visual functions. It makes no sense to talk about the indications of IOL implantation, since Currently, there is a wide range of IOL models that can be implanted for all types of complicated cataracts. It is advisable to talk about contraindications, in this case, the surgeon makes a decision based on the material capabilities, experience, and perfection of the surgical technique. There are various associated syndromes in the development of cataracts. One of the syndromes that occurs in cataracts is the pseudo-exfoliation syndrome. This review addresses the unresolved issues of pseudoexfoliation syndrome. The results of studies of some scientists, data analysis, clinical cases and ways to solve this problem are considered. In particular, a number of questions remain about the tactics of patient administration before and after surgical interventions. This syndrome, as far as we know, affects the development and outcome of the disease. It is sometimes difficult to diagnose pseudo-exfoliation syndrome at an early stage, sometimes contradictory statements about the initial appearance of the syndrome are encountered. The issues of prevention of postoperative complications, less traumatic surgical approaches at various stages of PES remain open.

Corresponding Author: Bekmirova Bermet Bekmirovna, post-graduated student of the Department of Eye Diseases PFUR, 115516, Bakinskaya 26 street Moscow, Russia

E-mail: bermet_bekmirova@mail.ru

Bekmirova B.B. ORCID: 0000-0001-5829-2948

Frolov M.A. SPIN-код: 1697-6960, ORCID: 0000-0002-9833-6236

REFERENCES

1. Maraini G., D'Erno F., Auricchio G. In: *Guidelines for Senile Cataract*. World Health Organization, Copenhagen 1985.
2. Agafonova V.V. Correction of ametropia with intraocular phakic lenses: Doct Diss. M., 2006. P. 350.
3. Babicheva R.G., Averyanov V.I. On the technique of surgical treatment of cataracts in children. *Vestn. Ophthalmol.* 1982. P. 26—28.
4. Golovin A.V. Clinical and functional results of microinvasive phacoemulsification technology with intraocular lens implantation: author. Doct. Diss. M., 2011. P. 27.

5. Malyugin B.E. Medico-technological system of surgical rehabilitation of patients with cataracts on the basis of ultrasound phacoemulsification with the implantation of an intraocular lens. *Doct. Diss. M.*, 2002. P. 298.
6. Khojaev N.S. Cataract surgery with the use of small incisions: clinical and theoretical education. *Doct. Diss. M.*, 2000. P.278.
7. Malyugin B.E., Linnik L.F., Egorova E.V., Kopayeva V.G., Tolchinskaya A.I. Problems of cataract surgery and intraocular correction: the achievements of the national school and modern development trends. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007. № 8. P. 9—16.
8. Christen W., Glynn R., Sperduto R. et al. Age-related cataract in a randomized trial of beta-carotene in women. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004. V. 11. P. 401—412.
9. Zhuravlev V.S. Biomicroscopic and histochemical studies of pseudo-exfoliation in the anterior hotel of the eye. *Vestn. Ophthalmol*. 1967. № 4. P. 58—60.
10. Krol D.S. Pseudoexfoliative syndrome and exfoliative glaucoma. *Doct. Diss. M.*, 1970. P. 32.
11. Lindberg J.G. Kliniska undersokninger over depigmentering av pupillarra — unden och genomlys — barket av iris vid fall av alderstarr samit I orang hos gamla personer. *Diss. Helsingfors, M.D.Thesis*. 1917.
12. Dvorak-Theobald G. Capsule capsules: Relaced with the lens of the capsule. *J. Ophthalmol*. 1954. V. 37. № 1. P. 1—12.
13. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2001. Apr. V. 12. № 2. P. 124—130.
14. Dan J., Belyea D., Gertner G., Leshem I., Lusky M., Miskin R. Plasminogen activator inhibitor. *Arch. Ophthalmol*. 2005. V. 123. P. 220—224.
15. Hietanen J., Soisalon-Soininen S., Kivela T., Tarkkanen A. Evaluation of the clinical trial of exothermic syndrome and abdominal aortic aneurysm. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2002. Dec. V. 6. P. 617—619.
16. Sunde O.A. On the so-called anterior lens capsule: a clinical and anatomical study. *Acta Ophthalmol. Scand*. 1956. № 45. P. 45—54.
17. Allingham R.R., Loftsdottir M., Gottfredsdottir M.S., Thorgeirsson E., Jonnason T., Hodge W.G., Damji K.F., Stefansson E. Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br. J. Ophthalmol*. 2001 Jun V. 85. № 6. P. 702—707.
18. Damji K.F., Bains H.S., Steffason E., et al. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic factors and nongenetic factors and new observation. *Ophthalmol. genet*. 1998. № 19. P. 175—185.
19. Naumann G.O.H., Schlotzer-Schrehardt U. Keratopathy, pathologic study. *Ophthalmology*. 2000. Jun. V. 107. № 6. P. 1111—1124.
20. Schlotzer-Schrehardt U.M., Naumann G.O.H. Perspective ocular and systematic pseudoexfoliation synfrome. *Am. J. of Ophthalmol*. 2006. V. 141. № 5. P. 921—937.
21. Inoue K., Okugawa K., Oshika T. et al. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2003. V. 47. № 3. P. 235—239.
22. Kansky J., Mc Allister J.A., Salomon J.F. Jaskra — Kolorowy podrecznik diagnostyki I terapii. Wroclaw: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 1998. P. 173.
23. Naumann G.O.H., Schlotzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the ophthalmologist: intraocular and systemic manifestation. *Ophthalmology*. 1998. V. 105. P. 951—968.
24. Asano N., Schlotzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995. V. 102. P. 1279—1290.
25. Tarkkanen A., Hietanen J. The impact of exfoliation syndrome in current angle. *Current Opinion in Ophthalmol*. 1995. V. 6. № 11. P. 10—14.
26. Puska P. The Act of Ophthalmol. Puska P. The amount of lens exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Scan*. 1995. V. 73. P. 226—232.
27. Shulpina N.B., Shamazova I.K. Pseudo-excoliation syndrome, its importance in the diagnosis and treatment of cataracts. *Ophthalmology Bulletin*. 1990. P. 9.
28. Eroshevskaya E.B. Intraocular correction of aphakia in patients with primary open-angle glaucoma: *Doct. Diss. Samara*, 1997. P. 240.
29. Naumann G.O.H., Schlotzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the ophthalmologist: intraocular and systematic manifestation. *Ophthalmology*. 1998. V. 105. № 6. P. 951—968.
30. Nizankowska H.M. Jaskra Wspolczesne zarady rozpoznawania. Wroclaw: Gornicki Wydawnictwo Medyczne, 2001. P. 107.
31. Nesterov A.P. Glaucoma. M.: MIA, 2008. 360 p.
32. Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of pathology of the anterior segment of the eye. M.: Eye microsurgery. 2007. P. 128.
33. Skuta G.L., Parrish R.K., Hodapp E.H., Foster R.K., Rockwood E.J. Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol*. 1987. V. 105. P. 632—634.
34. Grinev A.G., Cares S.V., Malkov A.V., Babikova N. The first experience of application of iris-retractors new design. *Modern technologies in cataract and refractive surgery — 2010; Sat. scientific. articles / FGU “MNTK” Microchir Chapter*. M., 2010. P. 46—50.

35. Grinev A.G., Klopotov S.V., Malkov A.V., Babikova N. Iris-retractor. *RF Patent for useful model No. 101917*, IPC A61F9/007, publ.: 10.02.2011. Byul. No. 4.
36. Takhchidi H.P., Barinov E.F., Agafonova V.V. Pathology of eyes with pseudoexfoliation syndrome. M.: Ophthalmology, 2010. 156 p.



© B.B. Bekmirova, Frolov M.A., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 11.01.2019

Accepted 14.03.2019



ОБЗОР. ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ REVIEW. IMMUNOLOGY. ALLERGOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-62-69

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS

Rashmi D'Mello¹, Sasikumar Kilaikode², Sami L. Bahna¹

¹Allergy and Immunology Section, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana, U.S.A.

²Pediatric Pulmonary Section, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana, U.S.A.

Abstract. *Aspergillus* is a saprophytic mold and its natural habitat is the soil. It is found worldwide indoors and outdoors in potted soil, compost, freshly cut grasses, decaying vegetation and in sewers. *Aspergillus* produces a bountiful number of spores and releases 2–3 micron sized spores into the air daily. It grows best at 37–40 °C, which is similar to the temperature in the lungs. These spores will remain airborne for a long period of time. It is estimated that humans inhale hundreds of spores daily. Several fungi other than *aspergillus* have been known to be implicated. Hence, the term allergic bronchopulmonary mycoses would be more appropriate unless the specific fungus is identified — which could be *candida*, *helminthosporium*, *curvularia*, *bipolaris*, *cladosporium*, or others. The review article is focused on the prototype allergic bronchopulmonary aspergillosis, its epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Bronchopulmonary aspergillosis should be considered in patients with poorly controlled asthma despite appropriate routine therapy and environmental control. The need for frequent courses of corticosteroids with temporary improvement should raise the index of suspicion and appropriate evaluation be done. Early recognition and prompt initiation of appropriate corticosteroid treatment regimen would reduce the risk of development or progression of bronchiectasis and lung tissue damage. Regular follow up and monitoring serum total IgE level can predict exacerbations and should prompt corticosteroid treatment. Long term follow-up is important as relapses can occur years of remission.

Key words: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic pulmonary mycosis, uncontrolled asthma, asthma, cystic fibrosis, bronchiectasis, *aspergillus*

Corresponding author: Sami L. Bahna, MD, DrPH, Chief of Allergy & Immunology Section
Louisiana State University Health Sciences Center, 1501 Kings Highway, Shreveport, Louisiana 71130-3239, USA
E-mail: SBahna@LSUHSC.edu

Для цитирования: Рашми д'Мелло, Сасикумар Килайкод, Сами Л. Бахна. Аллергический бронхолегочный аспергиллез // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 62–69. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-62-69.

For citation: Rashmi D'Mello, Sasikumar Kilaikode, Sami L. Bahna (2019). Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 62–69. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-62-69.

INTRODUCTION

Micheli first described the mold *aspergillus* in 1729 as it looks like *aspergillum*, the Latin term for a device used to sprinkle Holy water [1]. Bennett was the first physician to describe pulmonary asper-

gillosis as “numerous jointed transparent tubes, here matted together, there isolated... mingled with round or oval corpuscles, which, however, were larger and more developed” [2]. Later, Fresenius described *Aspergillus fumigatus* as having “green pigmentation

with no fertile septate hyphae or conidiophores". The word *fumigatus* means smoky in Latin, referring to the fungus' smoky blue-gray color. An association with human disease was first described in 1847 of a woman dying with an unspecified lung infection [3]. Virchow described four cases of pulmonary aspergillosis in patients dying of other conditions in 1856. In 1887, Osler reported the case of a young woman who coughed up sputum for eleven years of mycelia and spores of *aspergillus*. In 1897, Renon was the first to associate *aspergillus* with asthma and that same year, Brown and Feinberg noted that between 1 and 20% of patients with asthma have positive skin tests to *aspergillus* extract [4]. The first report of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) was proposed by Hinson et al in 3 patients in 1952, all of whom were asthmatics presenting with persistent wheeze, sputum production, fever, eosinophilia and pulmonary infiltrates. ABPA can be caused by a variety of *aspergillus* species, most commonly *A. fumigatus* but other species have been implicated including *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. oryzae*, and *A. terreus* [5].

Aspergillus is a saprophytic mold and its natural habitat is the soil [5]. It is found worldwide indoors and outdoors in potted soil, compost, freshly cut grasses, decaying vegetation and in sewers. *Aspergillus* produces a bountiful number of spores and releases 2—3 micron sized spores into the air daily [6]. It grows best at 37—40 °C, which is similar to the temperature in the lungs. These spores will remain airborne for a long period of time. It is estimated that humans inhale hundreds of spores daily.

Several fungi other than *aspergillus* have been known to be implicated. Hence, the term allergic bronchopulmonary mycoses (ABPM) would be more appropriate unless the specific fungus is identified — which could be *candida*, *helminthosporium*, *curvularia*, *bipolaris*, *cladosporium*, or others. In this review article, we will focus on the prototype allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

EPIDEMIOLOGY

The exact prevalence of ABPA is unknown. It depends on a variety of factors including the severity of asthma, presence of immediate hypersensitivity

to *aspergillus*, method of detection, and the diagnostic criteria used. It is estimated to affect about 2% of asthmatics and 1—15% of cystic fibrosis patients [7], without gender predilection. Typically, it affects asthma patients in their third or fourth decade [8].

PATHOGENESIS

Based mainly on in vitro studies, multiple theories have been proposed regarding the pathogenesis of ABPA.

The most common theory suggests that in patients with asthma and cystic fibrosis who are genetically predisposed and have increased pulmonary mucus viscosity, the inhalation of *aspergillus* spores causes colonization and deposition of the hyphae [9]. These hyphae release antigens which are disruptive to the epithelial barriers impeding mucociliary clearance. This results in the attraction of inflammatory cells that in turn release cytokines causing inflammation. The process is hypothesized to have a Th2 cell predominance over Th1 cell causing a release of IL-4, IL-5, and IL-13, resulting in eosinophilia and elevation of IgE [10]. The influx of these inflammatory cells is directly involved in tissue destruction. In the lungs, this can cause central bronchiectasis.

A second hypothesis is based on the findings of a study by Garcia et al who reported a different pattern of cellular responses in individuals with ABPA than those with only allergic asthma [11]. They observed a downregulation of chemokine receptors CCR4 and CXCR3 in vitro by allergen specific CD4+ T cells of ABPA patients, which is opposite to the effect in patients with only allergic asthma.

A third hypothesis is by Miller et al for cystic fibrosis patients suggesting that the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene has a greater chance of mutating compared to healthy controls [12].

The pathogenesis of ABPA is attributed to mucoid impaction of the bronchi with fungal hyphae, eosinophilic pneumonia or bronchitis, and bronchocentric granulomatosis with tissue eosinophilia [13]. In the airways, septated hyphae with acute dichotomous branching is seen in the lumen without invasion of the mucosa. *Aspergillus* is found in sputum cultures in two thirds of patients although often is

not seen by microscopy. Key findings in sputum are Curschmann spirals (mucus plugs) and eosinophilic debris (Charcot-Leyden crystals) [14].

DIAGNOSIS AND EVALUATION

The diagnosis of ABPA should be based on clinical suspicion and supported by radiologic and laboratory findings. An important clinical feature of the presentation of ABPA is deterioration of pulmonary symptoms with increased wheezing and shortness of breath. These patients typically present with fever, malaise, productive cough with brownish mucus plugs, and occasionally hemoptysis [15].

The diagnosis is typically suspected in patients with recurrent asthma or cystic fibrosis exacerbations. It is important to rule out other causes before committing to the diagnosis of ABPA. Other causes of bronchiectasis could be post infection, immunodeficiency, or ciliary dysfunction. Several other causes of eosinophilia should also be considered such as eosinophilic pneumonia, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, hyper eosinophilic synd-

rome, hypersensitivity reactions, and parasitic infections.

In general, the evaluation should consist of obtaining a complete blood count, skin prick test to aspergillus, specific IgE to aspergillus, serum precipitins (or IgG antibody) to aspergillus, chest x-ray, and a high resolution computed tomography (HRCT) of the lungs [16]. If the skin prick test is negative, intradermal testing can be considered. In general, specific IgE to aspergillus alone suggests sensitization only which is not diagnostic of ABPA and is frequently present in patients with severe eosinophilic asthma. Total serum IgE should be obtained as this is useful during monitoring.

ABPA (or ABPM) should be considered among the cases of poorly controlled asthma or cystic fibrosis. Currently, the most widely accepted criteria are those proposed by Rosenberg and Patterson [17]. In patients with asthma, the severity of their condition does not determine diagnosis. If most of the criteria presented in table 1 are met, there is a high clinical suspicion of ABPA [18].

Таблица 1 / Table 1

**Diagnostic criteria for ABPA in asthmatics /
Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) у пациентов с астмой**

Major Criteria / Основные критерии	Minor Criteria / Второстепенные критерии
Chronic asthma / Хроническая астма	Golden brown mucus sputum production / Золотисто-коричневая слизь
Transient pulmonary infiltrates (fleeting) / Преходящие легочные инфильтраты (мимолетные)	Sputum positive for <i>Aspergillus</i> / Мокрота, положительная на <i>Aspergillus</i>
Immediate cutaneous hypersensitivity to aspergillus species/ Немедленная кожная гиперчувствительность к видам аспергилл	Late skin reactivity to aspergillus species / Поздняя кожная реактивность на виды аспергилл
Elevated total serum IgE > 1000 ng/mL (417 IU/mL) / Повышенный общий сывороточный IgE > 1000 нг/мл (417 МЕ/мл)	
Precipitating antibodies to aspergillus species / Осаждение антител к видам аспергилл	
Blood eosinophilia / Эозинофилия	
Elevated serum specific IgG and IgE to <i>Aspergillus</i> / Повышенные сывороточные специфические IgG и IgE к <i>Aspergillus</i>	
Central/proximal bronchiectasis / Центральный/проксимальный бронхоэктаз	

Adapted from Rosenberg and Patterson [18].

Those criteria were later revised by Greenberger who reported that only asthma, immediate skin hypersensitivity to aspergillus, total serum IgE > 1000 ng/mL (> 417 IU/mL) and central bronchiectasis in the absence of distal bronchiectasis is

required for the diagnosis [19]. Since central bronchiectasis is not required for diagnosis, some suggested that patients can be categorized into subgroups: ABPA-Seropositive and ABPA-Central bronchiectasis [20]. Agarwal and coworkers proposed that

all patients diagnosed with asthma must be screened for specific IgE levels to aspergillus [21]. If negative, total IgE levels and sensitization to other fungi should be obtained to rule out ABPM. In patients sensitized to aspergillus, total IgE levels below 1000 IU/mL and uncontrolled asthma suggest severe asthma with fungal sensitization as an alternative to ABPA. This subset of patients may benefit from anti-fungal therapy. In patients with fungal sensitization to aspergillus and a total IgE level greater than 1000 IU/mL, clinicians should obtain eosinophil levels, immediate skin hypersensitivity, and specific IgG to aspergillus. If any two of the criteria are positive, ABPA is confirmed and HRCT should be performed for staging of the disease. Although some authors suggest a significantly higher total serum IgE level of 1000 IU/mL (2400 ng/mL) for diagnosis [22], most authors follow the 1000 ng/mL (417 IU/mL) as a cutoff level. Table 2 shows the diagnostic criteria of ABPA in patients with cystic fibrosis [17].

Testing for IgG antibodies to aspergillus species (or other suspected molds) is performed by ELISA assay which replaced testing for precipitins by gel immunodiffusion [6]. Pulmonary function testing is valuable in monitoring the disease severity but not for the diagnosis of ABPA [17]. Spirometry typically shows an obstructive pattern but can also develop restriction in late stages of the disease. After treatment

with corticosteroids or during remission, a normalization of these parameters often occur.

RADIOLOGIC FEATURES AND STAGING

Chest x-ray and often HRCT are recommended during evaluating patients for ABPA. Chest x-ray can show transient changes such as fleeting patchy areas of consolidation [17]. The infiltrates can appear as gloved finger shadows due to mucoid impaction in dilated bronchi. It can also present as a lobar or segmental atelectasis. When permanent changes occur, parallel-line shadows representing bronchial widening and ring shadows approximately 1—2 cm in diameter may be visualized. Additionally, it can be accompanied by pulmonary fibrosis.

High resolution chest tomography can reveal a variety of parenchymal findings including central bronchiectasis, consolidation, centrilobular nodules with tree-in-bud opacities, bronchial wall thickening, mosaic attenuation, and areas of atelectasis [23]. A characteristic finding of ABPA is bronchiectasis of greater than two lobes at lobar and segmental levels in a majority of the airways [14].

Based on radiologic features, criteria have been incorporated in classifying the stages of ABPA (Table 3). Five stages have been described: acute, remission, exacerbation, corticosteroid-dependent asthma, and fibrotic [24].

Table 2 / Таблица 2

**Criteria for ABPA in cystic fibrosis patients /
Критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом**

Presence of 2/3 criteria Наличие 2/3 критериев	PLUS ПЛЮС	Presence of 2/6 Наличие 2/6
Immediate skin hypersensitivity to aspergillus species / Немедленная гиперчувствительность кожи к видам аспергилл	Bronchoconstriction / Сужение бронхов	
Precipitating antibodies to aspergillus species / Осаждение антител к видам аспергилл	Peripheral blood eosinophilia > 1000/ μ L / Эозинофилия > 1000/мкл	
Total serum IgE > 1000 IU/mL / Общий сывороточный IgE > 1000 МЕ/мл	Chest x-ray abnormalities (infiltrates, bronchiectasis) / Нарушения рентгенографии грудной клетки (инфильтраты, бронхоэктазия)	
	Elevated serum specific IgE and IgG to aspergillus species / Повышенные сывороточные специфические IgE и IgG к видам аспергилл	
	Aspergillus in sputum / Aspergillus в мокроте	
	Response to systemic corticosteroids / Ответ на системные кортикостероиды	

Modified from Shah and Panjabi [17].

Table 3 / Таблица 3

**Staging of ABPA /
Стадии аллергического бронхолегочного аспергиллеза**

Stage I: Acute / Стадия I: острая	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Normal radiographic features or pulmonary infiltrate with mucoid impaction especially in the upper lobes / Нормальные рентгенологические признаки или легочный инфильтрат со слизистой оболочкой, особенно в верхних долях
Stage II: Remission / Стадия II: Ремиссия	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Radiologic infiltrate clear / Радиологический инфильтрат очищает ◆ Decreased in total serum IgE and eosinophilia / Снижение общего сывороточного IgE и эозинофилии ◆ Prednisone tapered and goal to discontinue / Преднизалон отменяется
Stage III: Exacerbation / Стадия III: обострение	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reappearance of infiltrates and mucoid impaction in previously cleared areas or in new ones / Повторное появление инфильтратов и слизистой оболочки в ранее очищенных или новых участках ◆ Restart treatment with prednisone / Возобновить лечение преднизалона
Stage IV: Corticosteroid-dependent asthma / Стадия IV: кортикостероид-зависимая астма	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Glucocorticoid-dependent with return of symptoms if tapering or discontinuation is attempted / Зависимость от глюкокортикоидов с возвращением симптомов при попытке снижения дозировки или отмены ◆ Normal chest radiography or fixed pulmonary opacities are visualized / Нормальная рентгенография грудной клетки или фиксированные легочные помутнения
Stage V: Fibrotic / Стадия V: фиброзная	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Permanent lung damage (i.e. bronchiectasis, pulmonary hypertension) / Постоянное повреждение легких (т.е. Бронхоэктазия, легочная гипертензия)

Modified from Greenberger and Patterson [24].

Patients can initially present at any stage. Although the common age for ABPA is young and middle-aged adults, children are not exempt, as illustrated in the following case.

CASE PRESENTATION

One of our patients was a 12-year-old female with a history of eczema and persistent asthma since early childhood. At 8 years of age, she had a severe asthma exacerbation that required admission to the intensive care unit for impending respiratory failure. Since 10 years of age, in spite of adequate routine asthma therapy, she had many exacerbations requiring frequent emergency treatment and five hospitalizations. There were no apparent triggers of the exacerbations. She was on combined fluticasone / salmeterol 230 mcg / 21 mcg 2 puffs twice daily, loratadine 10 mg in the morning and montelukast 10 mg at bedtime. However, she experienced a worsening of her asthma and a decline of her flow function on spirometry despite strict adherence to medications. She had persistent wheezing that required the intake of albuterol inhaler 3—4 times daily. She also received prednisone courses numerous times, including more than ten times during the past year, with improvement for short durations. During the recent hospitalization, the Allergy/Immunology service

was consulted. Her CBC was within normal limits, including absolute eosinophil count (100/μL) but the test was done while she was on systemic corticosteroid administration. Her serum total IgE level was 2040 IU/mL raising suspicion of ABPA. Serum specific antibodies to aspergillus were elevated for both IgE (28.5 IU/mL) and IgG (23.7 IU/mL). Chest X-ray showed bilateral hyperinflation, streaky atelectasis in the right middle lobe, and peribronchial cuffing. HRCT of the lungs did not show any infiltrates or bronchiectasis. She did meet the majority of ABPA criteria and was treated with 40 mg prednisone daily until follow up in the clinic. At follow up after two weeks, she reported marked improvement in her asthma symptoms, but continued to experience nocturnal chest tightness and coughing. Her spirometry revealed a FEV1 1.23 L (53%), FVC 2.10 L (81%), FEV1/FVC 59%, and FEF 25—75% 0.56 L/s (18%). Her IgE level dropped to 1350 IU/mL. Her eosinophil count was very low due to prednisone intake. The prednisone dose was reduced to 40 mg every other day (EOD) and beclomethasone dipropionate 1 puff twice a day was added to her regimen to improve small airway inflammation. After one month, she reported dramatic improvement in her symptoms and minimal nocturnal symptoms. Repeat spirometry showed a FEV1 1.95 L (81%),

FVC 2.45 L (92%), FEV1/FVC 80%, FEF 25—75% 1.80 L/s (51%). Her IgE level remained relatively stable at 1410 IU/mL. Due to subjective and objective improvement, her prednisone was decreased to 30 mg EOD until follow-up in two weeks. The drop of her initial IgE level from 2040 IU/mL to 1220 IU/mL after four months was associated with improvement in her FEV1 from 59% predicted to 81% predicted. She will continue regular follow up in the clinic and gradually reduce the prednisone dose according to her clinical course.

TREATMENT

The primary goals of treatment are to prevent the development or progression of bronchiectasis, preserve lung function, and improve pulmonary physiology. In general, inhaled corticosteroids are ineffective in preventing acute ABPA episodes [15]. Oral corticosteroids are the mainstay of therapy [25]. It is recommended to complete a minimal of three months of treatment starting with prednisone 0.5 mg/kg/day for two weeks, then alternate days for three months followed by staging of the disease. Some experts start at a higher dose at 0.75 mg/kg/day for 6 weeks, followed by 0.5 mg/kg/day for 6 weeks, and eventually taper over a period of 6—12 months to prevent disease recurrence [26]. There are no studies comparing regimens at this time, although most experts tend to favor longer therapy with higher dosages of prednisone [27]. Monitoring of total serum IgE level monthly is important in determining duration of treatment as well as in predicting pending relapse. In general, aiming for 35% reduction in IgE is suggestive of a good response and decreases the likelihood of relapse. It is important to consider the patient's clinical response, as occasionally the level of IgE does not drop by 35% when the initial total IgE is less than 2500 IU/mL [28].

In patients with corticosteroid-dependent ABPA, Stevens and coworkers reported clinical improvement with the use of 200 mg of itraconazole twice a day [29]. Liver function should be monitored regularly, and treatment is typically for three to six months although this varies depending on the re-

sponse [30]. The mechanism of action is thought to be due to a decrease in antigenic stimulus that causes inflammation in the bronchi [31]. Another proposed hypothesis is that it causes increased levels of serum corticosteroids by interfering with the metabolism. A major concern is that adrenal suppression has been observed with concomitant use of corticosteroids and itraconazole [32]. Voriconazole and posaconazole have also been used and has improved tolerance and bioavailability [33], but there are no studies that showed superiority over itraconazole.

Anti-IgE (omalizumab) therapy using doses recommended for asthma, showed promising results with improvement in respiratory symptoms in patients with ABPA [34]. In one study, sixteen adult asthmatic ABPA patients were treated with omalizumab for one year and had clinical improvement with fewer asthma exacerbations and requiring lower doses of corticosteroids. Currently, omalizumab is based on weight and total serum IgE and majority of patients exceed the recommended dose range due to grossly elevated IgE [14]. Based on available data, it remains a second line option for patients with ABPA.

Immunotherapy with aspergillus or other fungi have not been fully evaluated and is currently not recommended for treatment [35]. Patients who are on immunotherapy for allergic rhinitis can continue treatment safely.

CONCLUSION

ABPA should be considered in patients with poorly controlled asthma despite appropriate routine therapy and environmental control. The need for frequent courses of corticosteroids with temporary improvement should raise the index of suspicion and appropriate evaluation be done. Early recognition and prompt initiation of appropriate corticosteroid treatment regimen would reduce the risk of development or progression of bronchiectasis and lung tissue damage [36]. Regular follow up and monitoring serum total IgE level can predict exacerbations and should prompt corticosteroid treatment. Long term follow-up is important as relapses can occur years of remission.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Etymologia: *Aspergillus*. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(3):415.
- Lee J. Discovery of *Aspergillus* as a Human Pathogen. Retrieved January 15, 2019, from <http://www.antimicrobe.org/hisphoto/history/Aspergillus-Human%20Pathogens.asp>.
- Macartney JN. Pulmonary *Aspergillus*: A Review and a Description of Three New Cases. *Thorax*. 1964;19(4):287—297.
- Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax*. 1952;7(4):317—333.
- Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12(2):310—350.
- Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:843763:1—13.
- Patterson K, Streck ME. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(3):237—44.
- Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2005;60(8):1004—1013.
- Amitani R, Kawanami R. Interaction of *Aspergillus* with human respiratory mucosa: a study with organ culture model. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S127—131.
- Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, de Monchy JG, Koeter GK. Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):2109—2116.
- Garcia G, Humbert M, Capel F, et al. Chemokine receptor expression on allergen-specific T cells in asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2007; 62(2):170—177.
- Miller PW, Hamosh A, Macek M, Jr., et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet*. 1996;59(1):45—51.
- Ueki S, Hebisawa A, Kitani M, Asano K, Neves JS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis-A Luminal Hypereosinophilic Disease With Extracellular Trap Cell Death. *Front Immunol*. 2018;9(2346):1—9.
- Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE. (2013). Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Hypersensitivity Pneumonitis. In: N. Adkinson Jr, B. Bochner, A. Burks, W. Busse, S. Holgate, R. Lemanske, R. O'Hehir (Eds.), *Middleton's Allergy Principles and Practice 8th edition: 2-Volume Set*. (pp1000—1012). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Akuthota P, Weller P. (2017, June 29). Clinical manifestations and diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis — UpToDate. Retrieved January 15, 2019, from https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-allergic-bronchopulmonary-aspergillosis?search=abpa&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1#H1248738776.
- Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Performance of Various Tests and Criteria Employed in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Latent Class Analysis. *PLoS One*. 2013;8(4)e61105:1—7.
- Shah A, Panjabi C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):282—297.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med*. 1977;86(4):405—414.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685—692.
- Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PLoS One*. 2010;5(12):e15346:1—9.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850—873.
- Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13(8):936—944.
- Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy*. 2011;66(5):679—685.
- Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Model of bronchopulmonary disease with defined serologic, radiologic, pathologic and clinical findings from asthma to fatal destructive lung disease. *Chest*. 1987;91(6 Suppl):165s—171s.
- Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med*. 1986;146(5):916—918.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest*. 2006;130(2):442—448.
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):96—128.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 2010;104(2):204—210.
- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):756—762.

30. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 3):S225—264.
31. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1—e60.
32. Parmar JS, Howell T, Kelly J, Bilton D. Profound adrenal suppression secondary to treatment with low dose inhaled steroids and itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax*. 2002;57(8):749—750.
33. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma*. 2012;49(4):423—433.
34. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy*. 2011;66(9):1254—1256.
35. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):280—291.
36. Tracy MC, Okorie CUA, Foley EA, Moss RB. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2016; 2(2)17:1—18.



© Rashmi D'Mello, Sasikumar Kilaikode, Sami L. Bahna, 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 16.02.2019
Accepted 14.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-62-69

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

Рашми д'Мелло¹, Сасикумар Килайкод², Сами Л. Бахна¹

¹Allergy and Immunology Section, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana, U.S.A.

²Pediatric Pulmonary Section, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana, U.S.A.

Aspergillus является сапрофитной плесенью, его естественной средой обитания является почва. Он встречается по всему миру в помещениях и на открытом воздухе, в почве домашних растений, компосте, свежескошенных травах, гниющей растительности и в канализации. Aspergillus производит большое количество спор и выпускает споры размером 2—3 микрона в воздух ежедневно. Лучше всего растет при 37—40 °С, что соответствует температуре в легких. Эти споры остаются в воздухе в течение длительного периода времени. Подсчитано, что люди ежедневно вдыхают сотни спор. Известно, что заболевания вызывают не только Aspergillus, но и другие грибы. Следовательно, термин «аллергические бронхолегочные микозы» был бы более уместным, пока не идентифицирован конкретный грибок, который может быть кандидой, гелиминтоспорием, куркулярией, биполирисом, кладоспорием или другими. Обзорная статья посвящена прототипу аллергического бронхолегочного аспергиллеза, его эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению. Бронхолегочный аспергиллез возможен у пациентов с плохо контролируемой астмой, несмотря на соответствующую рутинную терапию и контроль окружающей среды. Раннее распознавание и своевременное начало соответствующей схемы лечения кортикостероидами уменьшит риск развития или прогрессирования бронхоэктазов и повреждения тканей легких. Регулярное наблюдение и мониторинг общего уровня IgE в сыворотке могут предсказать обострения и должны сопровождать терапию кортикостероидами. Важно долгосрочное наблюдение, поскольку рецидивы могут произойти через годы ремиссии.

Ключевые слова: аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический легочный микоз, неконтролируемая астма, астма, муковисцидоз, бронхоэктаз, аспергиллез

Автор-корреспондент: Сами Л. Бахна, доктор медицинских наук, руководитель секции аллергии и иммунологии Медицинского центра Университета штата Луизиана, Шривпорт, Луизиана 71130-3239, США
E-mail: SBahna@LSUHSC.edu



© Рашми д'Мелло, Сасикумар Килайкод, Сами Л. Бахна, 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 16.02.2019
Принята 14.03.2018

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. IMMUNOLOGY. ALLERGOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-70-78

**THE MAIN CLINICAL SYNDROMES ASSOCIATED
WITH ACTIVE CRONIC ATIPICAL EPSTEINE-BARR VIRUS INFECTION:
CREATED ALGORITHM OF CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTIC**

I.V. Nesterova^{1,3}, E.O. Khalturina^{2,3}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow (Sechenov University), Moscow, Russia

³Clinical and diagnostic center MEDSI on Belorusskaya, Moscow, Russia

Abstract. The annual steady increase of the herpesviral infections number in the human population is one of the most important interdisciplinary problems of modern medicine. Clinicians and laboratory diagnostics physicians face difficulties in clinical symptoms assessing, inadequate laboratory diagnostics and difficulties in interpretation of the obtained results. This is connected with a low awareness of atypical chronic active infection symptoms caused in particular by the Epstein-Barr virus (EBV), of the ability to fully diagnose, and of serious consequences caused by prolonged activity of herpesviruses in the human body. Studies were carried out to determine the functioning features of the antiviral defense system, as well as defects and disorders in the interferon system in patients suffering from various mono-, mixed herpesvirus infections and bacterial co-infections. The main clinical syndromes associated with these herpetic infections, as well as prevailing nosological forms of concomitant diseases, have been identified. Among the group of patients suffering from mono-herpesvirus infections, the leading position takes the allergic syndrome (55%), while the syndrome of chronic fatigue syndrome (85%) and the infectious syndrome (68%) prevail in the incidence of patients with mixed herpesvirus infections. Extended testing of the antiviral protection main mechanisms state made it possible to identify the most frequent defects in the functioning of antiviral immunity: disturbances in induced production of IFN α and IFN γ , deficiency of cytotoxic T lymphocytes, deficiency of natural killer cells, including EKT, and / or inadequate absence of their activation, neutropenia. The revealed clinical syndromes and functioning features of the antiviral defense system will allow us to further develop the concept of complex, individualized, etio- and immunopathogenetic therapy.

Key words: herpesvirus infection, antiviral defense, interferon

Corresponding author: Irina Vadimovna Nesterova, Doctor of Medical Science, Professor — Professor of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, Ministry of Health of the Russian Federation, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

E-mail: inesterova1@yandex.ru

Nesterova I.V. SPIN: 4714-2488, ORCID: 0000-0002-5339-4504

Khalturina E.O. SPIN: 2813-4952; ORCID: 0000-0002-8948-8983

For citation:

Nesterova I.V., Khalturina E.O. (2019). The Main Clinical Syndromes Associated With Active Cronic Atipical Epsteine-Barr Virus Infection: Created Algorithm Of Clinical And Laboratory Diagnostic. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 70—78. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-70-78.

Для цитирования:

Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Основные клинические синдромы, ассоциированные с атипичной хронической активной инфекцией, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр. Разработка алгоритма клинической и лабораторной диагностики // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 70—78. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-70-78.

In recent years, herpetic infections have occupied a special position in the infectious diseases structure. These infections are characterized by a high prevalence, high virus carrying incidence, atypical course and a diverse clinical picture, as well as the complexities of clinical and laboratory diagnostics. The herpetic infections occur in the form of mono, mixed and co-infections and can be asymptomatic (latent), in acute, chronic persistent form with recurrent course, and also in the form of atypical chronic active infection (AChA).

Herpesvirus infections are a group of human infectious diseases caused by viruses of the Herpesviridae family. Nowadays this family includes 8 types of herpesviruses. Phylogenetically, these viruses belong to the subfamilies: Alphaherpesvirinae — herpes simplex virus (HSV) type 3 and varicella-zoster virus (Varicella Zoster Virus); to Betaherpesvirinae — cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus (HHV) of type 6 A and B, HSV of type 7; to Gammaherpesvirinae—Epstein-Barr virus (EBV), HSV of type 8 (Kaposi's sarcoma virus) [1, 2]. Viruses of this family have many similar mechanisms and ways of transmission, which causes their wide distribution in the human population. Infection of children occurs in early childhood because of a developing immune system, which determines the specific features of the course of these infections, the high incidence of mixed herpesviral infections and co-infections of bacterial and viral etiology, and creates conditions for a lifelong persistence of viruses and the formation of a virus carriage [3—5].

Of particular interest among the viruses of this family is EBV (HSV of type 4), which is most often the causative agent of AChA in both mono and mixed infections. It has a tropism for the nervous and epithelial cells and, in addition, they infect cells of the immune system — the cells of the thymus, monocytes / macrophages, neutrophils, B-lymphocytes, and are found in T-lymphocytes. The peculiarity of EBV is its ability to cause not only cytolysis, but also the proliferation of infected B-lymphocytes [6, 7]. It has an affinity for the CD21 receptor of B-lymphocytes, which contributes to its specific

binding to it and penetration into the cell, where it is actively reproduced, exploiting the various mechanisms of the cell itself [8—10].

One of the main features of herpesviruses is a lifelong persistence of the pathogen in the human body. In this case, the further fate of the virus, as well as the presence or absence of clinical manifestations of the disease depends on how well the antiviral mechanisms of the immune system and the interferon system function [11—13].

The main problem that arises in facing of the human body with various herpesviral infections, and especially with EBV, is the presence of defects in the interferon system and immune system disorders by the type of immune deficiency (ID) that can be both congenital, genetically conditioned, and secondary — acquired character [15—17]. When there are defects in the IFN system and / or ID, as a rule, serious nosological forms of diseases caused by herpesviruses develop, which flow extremely hard, often with the development of systemic complications leading to disability of the patient [18—20].

The main clinical features of mixed herpetic infection are: prolonged feeling of severe weakness, chronic fatigue, patients are concerned about sweatiness, unstable pain in the throat, in muscles and joints, headaches, low-grade fever, lymphadenopathy, sleep disturbance, decrease in memory, concentrating, mental impairment, less often — psychogenic depression. Often there are virus-associated repeated ARVI, chronic recurrent herpes-viral infections (HSV1, HSV2), chronic CMV and HHV6 infections, chronic bacterial and fungal infections.

The purpose: to structure the algorithm of the complex clinical and immunological study, which allows to identify the variants of antiviral protection immune mechanisms disorders; to reveal the features of clinical syndromes associated with immunodeficiency, in mono- and mixed-herpes-viral infections.

MATERIALS AND METHODS

We have observed 198 patients aged between 23 and 60 years old, suffering from mono and mixed herpes virus infection. The study was carried on Clini-

cal and diagnostic center MEDSI on Belorusskaya. The study was approved by the Ethics Commission, all patients have given an informed consent to participate in the study in accordance with WMA Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

Combined with the traditional methods (collection of anamnesis, methods of physical examination, CBC, etc.) for the detection of herpesviral infections, serological tests were used (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV IgM HSV1 / 2, IgG HSV1 / 2) using the ELISA test systems of the “Diagnostic Systems” SPA (Russia), as well as the PCR test system “AmpliSens” (Russia) to detect the genome of viruses in biomaterials (blood, saliva, urine, scraping from the tonsils and the posterior pharyngeal wall). To evaluate the features of the functioning of antiviral immunity (immunogram, INF-status, etc.), flow cytometry and ELISA methods were used. Statistical analysis was performed using the Microsoft Excel 2010 software package.

RESULTS OF THE STUDY AND DISCUSSION

We determined the incidence of mono- and herpesvirus infections in the observed group of patients.

According to the obtained data, 36.6% of patients suffer from mono-herpesvirus infections, 55.5% of them are patients with EBV; 35.3% with HSV

of type 1 and 11.1% with HSV of type 2 and CMV, respectively.

EBV (35.4%), CMV (22.5%) and HSV of type 1 (19.3%) occupy the dominant position in the etiology of mono-infections (Fig. 1) 63.7% of the patients were infected by mixed herpesvirus infections.

The dominating combinations in the structure of these infections are HSV1 + HSV2; EBV + HHV of type 6, EBV + CMV + HHV 6 (11.2%), EBV + CMV + HHV 6 + HSV 1 — 11.2% each. Further, the distribution of mixed infections by the occurrence of combinations is as follows: EBV + CMV (9.7%); EBV + CMV + HSV1 (4.8%); VEB + CMV + HSV2 (3.2%), EBV + HHV 6 (11.2%) (Fig. 2).

In the course of the study, a number of clinical features characteristic of AChA mixed herpes infection were identified, which included a prolonged feeling of severe weakness, chronic fatigue, beyond that the patients complain of sweating, unstable pain in the throat, muscles and joints, headaches, low-grade fever, lymphadenopathy, sleep disturbance, decrease in memory, concentrating, mental impairment, less often — psychogenic depression. Often there are virus-associated repeated ARVI, chronic recurrent herpes-viral infections (HSV1, HSV2), chronic CMV and HHV 6 infections, chronic bacterial and fungal infections. Associated with AChA diseases are characterized by a recurrent course.

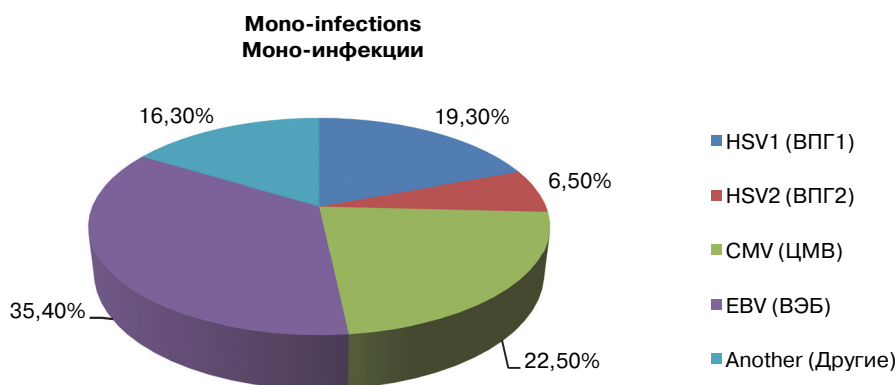


Fig. 1. The etiological structure of mono-herpesvirus infections
Рис. 1. Этиологическая структура моно герпесвирусных инфекций

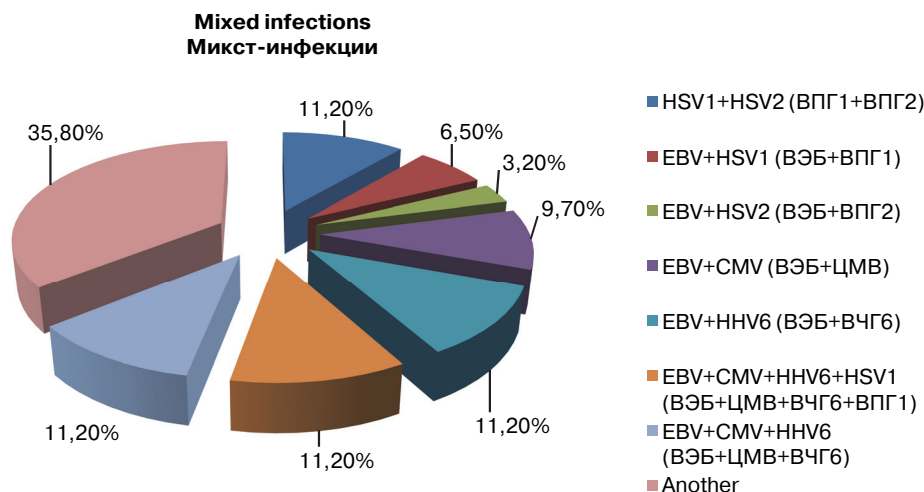


Fig. 2. The etiological structure of mixed herpesvirus infections

Рис. 2. Этиологическая структура микст герпесвирусных инфекций

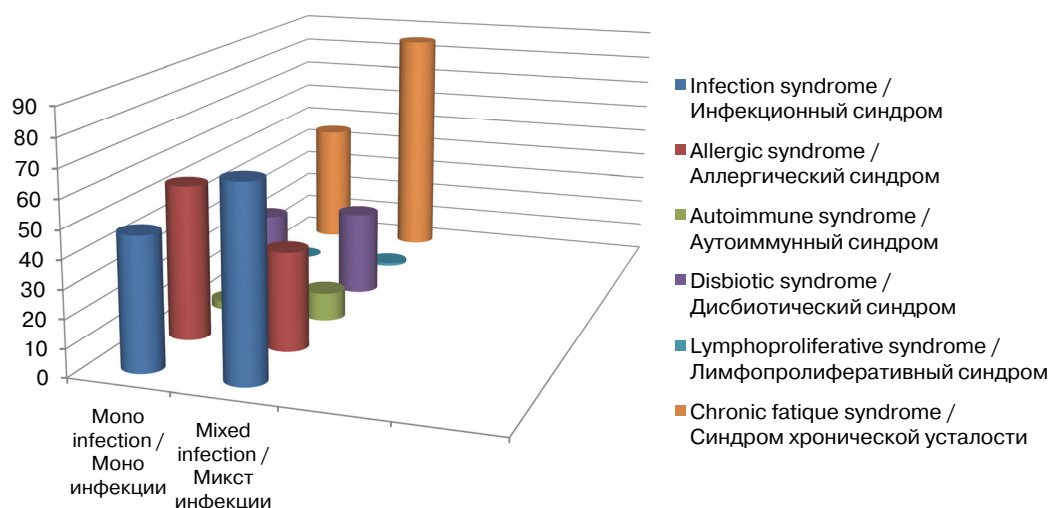


Fig. 3. The main clinical syndromes associated with herpesvirus infections

Рис. 3. Основные клинические синдромы, ассоциированные с герпесвирусной инфекцией

Analysis of the existing concomitant diseases and conditions in patients suffering from mono and mixed herpetic infections made it possible to identify the 5 main syndromes that occur most frequently. These syndromes include: chronic fatigue syndrome (CFS), infectious, allergic, autoimmune and dysbiotic syndrome.

Among the group of patients suffering from mono-herpesvirus infections, the leading position is in the allergic syndrome (55%), while the chronic

fatigue syndrome (85%) and the infectious syndrome (68%) prevail in the incidence of patients with mixed herpesvirus infections.

At present, the role of viral infection as an etiological factor in the development of CFS is considered proven in medicine. CFS often has a variety of clinical manifestations. Patients are concerned about:

- ◆ Long term low grade fever;
- ◆ Throat pain and discomfort;
- ◆ Increased sweatiness, sensitivity to cold;

- ◆ Headache, migraine;
- ◆ regional lymphadenopathy;
- ◆ neurological disorders (paresthesia, synaesthesia, sensitivity disorders, low muscle tone, etc.);
- ◆ increased fatigue, a significant decrease in efficiency;
- ◆ decrease in memory processes, difficulty concentrating;
- ◆ headaches, joint pain, myalgia;
- ◆ increased fatigue, inadequate physical or psychoemotional stress;
- ◆ sleep disorders (insomnia or increased drowsiness);
- ◆ panic attacks, mood disorders; emotional lability; psychogenic depression etc;
- ◆ brittleness of nails, hair loss.

The obtained data indicate that in all patients suffering from CFS associated with mono- or mixed herpes-viral infections, in 100% of cases there are various mono- or combined defects in the immune system functioning — immunodeficiency, rarely congenital, but more often acquired character, including various disorders of the interferon system. These disorders are associated with clinical syndromes, which, as a rule, accompany immunodeficiency.

In the structure of the infectious syndrome among the etiological factors, bacterial and viral co-infections are most often observed. Localization of the infectious inflammatory process may be different, but in the predominant majority of cases, the organs of the upper and lower respiratory tract (tonsillitis, pharyngitis, sinusitis, bronchitis, etc.), skin and its appendages (pyoderma, furunculosis, etc.) are affected.

Allergic syndrome ranks second in incidence and is found in 55% of patients with mono- and 35% with mixed herpesvirus infections. The structure of allergopathology is dominated by topical manifestations from upper and lower respiratory tract (allergic rhinitis, pharyngitis, sinusitis, bronchial asthma), allergic skin diseases (atopic dermatitis, recurrent urticaria, contact dermatitis) gastrointestinal manifestations of allergy.

When analyzing the structure of the autoimmune syndrome, the leading position is taken by the autoimmune lesion of the thyroid gland — Hashimoto disease.

The syndrome of dysbiotic disorders includes disorders of the colon microbioma, which is diagnosed in mono- and mixed herpesvirus infections in 26% and 30% of cases, respectively.

Lymphoproliferative syndrome is found in 1% of cases with mixed herpesvirus infection.

When analyzing the characteristics of the immune system and interferon system functioning in patients with herpesvirus infections, a number of disorders were revealed in the system of antiviral immunity. And the most pronounced disorders were detected in patients with mixed herpesvirus infections. The most pathognomonic among them are:

— defects in the interferon system (serum and induced $\text{INF-}\alpha$ and $\text{INF-}\gamma$);

— damages of natural killer cells ($\text{CD16}^+\text{CD56}^+$, $\text{CD16}^+\text{CD56}^-$) deficiency of their number and/or function (cytotoxicity);

— decrease in antibodies level of IgG class;

— defects of neutrophilic granulocytes (neutropenia);

— deficiency of T-lymphocytes — deficiency of $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$; defects of activation $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$;

— deficiency or inadequate response to a virus infection $\text{CD3}^+\text{CD8}^+\text{CD25}^+$ and/or $\text{CD3}^+\text{CD8}^+\text{HLA-DR}^+$.

Reduction in induced production of $\text{IFN-}\alpha$ and $\text{IFN-}\gamma$ was present in 100% of patients and was more pronounced than with mono-infection, HSV1 or EBV (Tab. 1).

The most pronounced and combined disorders on various parts of the antiviral protection are characteristic for the association of HSV 1/2 and AChA and EBV infections.

Infringements and an imbalance in a population structure of blood lymphocytes are revealed: deficit $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ cells — 88,5%, NK — 80%; EKT — 72,4%.

**Defects in the functioning of the immune system and interferon system
associated with various mixed herpesvirus infections /
Дефекты функционирования иммунной системы и системы интерферонов,
ассоциированные с различными вариантами микст герпесвирусной инфекции**

Marker / Маркер	Frequency of defect occurrence (%) / Частота встречаемости (%)
1. Defects in interferon production Дефекты в системе интерферона	100
1.1. Induced IFN- α Индукцированный ИНФ- α	100
1.2. Induced IFN- γ Индукцированный ИНФ- γ	100
1.3. Serum IFN- α Сывороточный ИНФ- α	22,8
1.4. Serum IFN- γ Сывороточный ИНФ- γ	19,5
2. Defects of humoral chain Дефекты гуморального звена	32,4
2.1. Deficiency of serum Ig G Дефицит сывороточного Ig G	28,3
3. Defects of cellular arm Дефекты клеточного звена	
3.1. Deficiency of B-lymphocytes Дефицит В-лимфоцитов	8,3
3.2. Deficiency of EKC Дефицит ЕКК (CD3 ⁻ CD56 ⁺ CD16 ⁺ ; CD56 ⁺ DR ⁺)	72,4
3.3. Deficiency of T-lymphocytes Дефицит Т-лимфоцитов	
3.3.1. Deficiency of CD3 ⁺ CD4 ⁺ ; CD3 ⁺ CD8 ⁺ ; CD3 ⁺ CD56 ⁺ Дефицит CD3 ⁺ CD4 ⁺ ; CD3 ⁺ CD8 ⁺ ; CD3 ⁺ CD56 ⁺	88,5
3.3.2. Inadequate response to a virus infection: CD4 ⁺ HLADR ⁺ , CD8 ⁺ HLA DR, CD56 ⁺ HLA DR ⁺ ; CD8 ⁺ CD25 ⁺ Неадекватный ответ на вирусную инфекцию: CD4 ⁺ HLADR ⁺ , CD8 ⁺ HLADR, CD56 ⁺ HLADR ⁺ ; CD8 ⁺ CD25	68,2
4. Defects of neutrophilic granulocytes Дефекты нейтрофильных гранулоцитов	83,3
4.1. Neutropenia Нейтропения	81,4

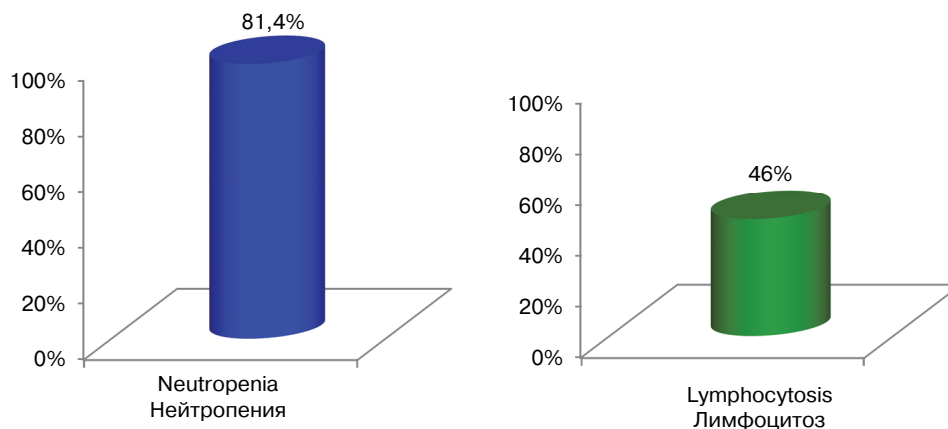


Fig. 4. Changes in occurrence of neutropenia and lymphocytosis in patients with various mixed herpesvirus infections

Рис. 4. Частота встречаемости нейтропении и лимфоцитоза у пациентов с различными микст герпесвирусными инфекциями

Table 2 / Таблица 2

**Frequency of herpes virus genome detection in different biomaterials with AChA (PCR) /
Частота обнаружения вирусного генома в различных биоматериалах при АХАИ (ПЦР)**

Biomaterial type / Вид биоматериала	Occurrence frequency (%) / Частота обнаружения (%)
Saliva / Слюна	86,3
Blood / Кровь	8,4
Scraping from posterior pharyngeal wall / Соскоб с задней стенки глотки	72,8
Scraping from the tonsils / Соскоб с миндалин	48,7
Urine / Моча	9,3

When studying the hemograms of patients with AChA, attention is drawn to the pronounced neutropenia observed in 81,4% of cases; as well as limfocytosis (46%). In addition, cases of leukopenia and lymphocytosis are detected in 46% of patients (Fig. 4).

It has been shown that the appearance of EBNA1 expression (EBV nuclear antigen) is accompanied by the onset of lytic infection and reproduction of EBV, which again leads to its appearance in crypts of tonsils and saliva. That is why it is necessary to carry out PCR diagnostics aimed at detecting EBV in saliva, in scraping from the tonsils, in a scraping from the oropharynx. It is mandatory to quantify this virus to assess the dynamics of antiviral and immunotropic therapy. The necessity of compulsory study of these biomaterials is determined by two factors: the place of repeated reproduction of the virus and the fact that the virus circulates less frequently in the blood and a rather limited time. However, despite this, doctors most often direct the patient's blood to research.

The revealed clinical and immunological, laboratory features of AChA herpetic infections made it possible to develop a diagnostic algorithm:

- 1) complaints;
- 2) collection of immunological anamnesis;
- 3) clinical research;
- 4) instrumental diagnostics;
- 5) PCR diagnostics (quantitative and semiquantitative) of various biomaterials: saliva, urine, blood, scraping from tonsils and oropharynx (Table 2);

6) serodiagnosis of respiratory viral and herpesvirus infections (IgM and IgG to HSV1, HSV2, CMV, EBV (EA, EBNA, VCA), HHV6);

7) immunological research:

- interferon status (serum and induced IFN alpha and gamma) (CD3⁺CD8⁺, CD8⁺CD25⁺, CD4⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁻, CD4⁺HLA-DR⁺),
- an immunogram with the determination of activation markers on cells,
- humoral chain of immunity (serum immunoglobulins Ig A, M, G),
- number and functional activity of neutrophilic granulocytes;

8) detection of autoimmunity syndrome according to clinical features;

9) detection of allergic syndrome: Ig E, ECP (eosinophilic cationic protein, specific Ig E);

10) detection mucosa microbiome of respiratory and gastrointestinal tract.

CONCLUSION

The obtained data indicate a higher incidence of mixed herpesvirus infections in the population. It has been shown that in case of mono- and mixed-herpesvirus infections, in addition to the clinical manifestations characteristic of each type of herpesvirus infection, there are various clinical syndromes characteristic of both congenital and acquired immunodeficiency: infectious, allergic, autoimmune, neoplastic, dysbiotic, postviral CFS. In addition, if the allergic syndrome is more common in case of mono-herpesvirus infection, the CFS prevails in mixed herpes-viral infections (EBV, CMV, HHV6). Extended testing of the antiviral protection main mechanisms state made it possible to identify the most frequent defects in the functioning of antiviral

immunity: disturbances in induced production of IFN α and IFN γ , deficiency of cytotoxic T lymphocytes, deficiency of natural killer cells, including EKT, and / or inadequate absence of their activation, neutropenia.

We believe that the etiological data obtained during this study allowed us to clarify the prevalence of herpes-viral co-infections over mono-infection, which should be taken into account in the future when mono- or combined etiotropic therapy is prescribed.

Summarizing the obtained data, allow us to outline the goals and further develop the concept of a combined, individualized, immunopathogenetic therapy. The development of interferon and immune therapy methods aimed at antiviral mechanisms restoration of immune defense and the system of interferons will lead to a reduction or complete cessation of the replicative activity of the viruses and will allow the restoration of the immune system control over the herpes viruses persistent in the body, and, consequently, regress the herpes-viral infection and clinical manifestations of the disease.

REFERENCES

1. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. 2000.13: 497—506.
2. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol*. 2007. 25. P. 587—617.
3. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J Med Virol*. 2001.64:141—8.
4. Lusso P. HHV-6 and the immune system: Mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006. 37(Suppl 1):S4—10.
5. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Comoli P., Rosato A. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*. 2010. 95 (10). P. 1769—1777.
6. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae*. 2010. 2 (1). P. 1.
7. Pizzigallo Eligio, Racciatti Delia, and Gorgoretti Valeria. EBV Chronic Infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010. 2 (1).
8. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol*. 2008. 89. P. 1—47.
9. Wu L., Fossum E., Joo C.H., Inn K.S., Shin Y.C., Johannsen E., Hutt-Fletcher L.M., Hass J., Jung J.U. Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon. *J Virol*. 2009. 83 (2). P. 1140—1146.
10. Vorobiev A.A., Kiselevskiy M.V., Khalturina E.O. Immune system. *Immunology*. 2001. № 6. P. 15.
11. Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., Luzuiaga K. et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J. Virol*. 2012. Vol. 88. № 22. P. 12330—12340.
12. Olson D., Huntington M.K. Co-infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. *S D Med*. 2009. V. 62. № 9. P. 351—353.
13. Xia Wang et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol. J*. 2010. V. 7. P. 247.
14. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc. Med. State Art Rev*. 2010. V. 21. № 2. P. 251—264.
15. Ulish E.I. Persistence infections and human: relationship strategy. *Child health*. 2009. № 4. P. 114—122.
16. van de Berg P.J.E.J., Griffiths S.J., Yong S.-L., Macaulay R., Jackson S., Henson S.M., ten Berge I.J.M., Akbar A.N., van Lier A.W. Cytomegalovirus Infection Reduces Telomere. *J. Immunol*. 2010. 184:3417—3423.
17. Poon S.S., Lansdorp P.M. *Current Protocols in Cell Biology*. 2001. 12:18.4:18.4.1—18.4.21.
18. Fukumoto H., Kanno T., Hasegawa H., Katano H. Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. 2010. *Front Microbiol* 2: 175.
19. Kutok J., Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006. P. 375—404.
20. Levin L., Munger K., O'Reilly E., Falk K., Ascherio A. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010. 67: 824—830.



© Nesterova I.V., Khalturina E.O., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 16.01.2019
Accepted 14.03.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-70-78

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АТИПИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.В. Нестерова^{1,3}, Е.О. Халтурина^{2,3}

¹ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, Краснодар, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

³Клинико-диагностический центр МЕДСИ на Белорусской, Москва, Россия

Неуклонный рост числа заболеваний, ассоциированных с герпесвирусными инфекциями, является одной из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. Разнообразие клинических и лабораторных «масок» этих инфекций представляет большие сложности в интерпретации полученных клинико-anamnestических и лабораторных данных, а также результатов объективного осмотра пациентов. Это связано с низкой осведомленностью врачей о наличии атипичных хронических активных форм этих инфекций, вызываемых в частности вирусом Эпштейна-Барр, которые затрудняют постановку диагноза и приводят к серьезным последствиям, связанным с персистенцией вирусов в организме человека.

Проведены исследования особенностей функционирования системы противовирусной защиты, а также дефекты и нарушения в системе интерферонов у пациентов, страдающих различными моно-, микст-герпесвирусными инфекциями и бактериальными ко-инфекциями. Выявлены основные клинические синдромы, ассоциированные с этими герпетическим инфекциям, а также превалирующие нозологические формы сопутствующих заболеваний. Среди группы пациентов, страдающих моно-герпесвирусными инфекциями лидирующее положение занимает аллергический синдром (55%), в то время как в структуре заболеваемости пациентов с микст-герпесвирусными инфекциями превалируют синдром хронической усталости (85%) и инфекционный синдром (68%). Расширенное тестирование состояния основных механизмов противовирусной защиты, позволило выявить наиболее часто встречающиеся дефекты функционирования противовирусного иммунитета: нарушения индуцированной продукции ИФНа и ИФН γ , дефицит цитотоксических Т лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток, в т.ч. ЕКТ, и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропению. Выявленные клинические синдромы и особенности функционирования системы противовирусной защиты позволят в дальнейшем разработать концепцию комплексной, индивидуализированной, этио- и иммунопатогенетической терапии.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, противовирусная защита, интерферон, вирус Эпштейна-Барр

Ответственный за переписку: Нестерова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор — профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, Краснодар, Россия

E-mail: inesterova1@yandex.ru

Нестерова И.В. SPIN: 4714-2488, ORCID: 0000-0002-5339-4504

Халтурина Е.О. SPIN-код: 2813-4952; ORCID: 0000-0002-8948-8983



© Нестерова И.В., Халтурина Е.О., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 16.01.2019

Принята 14.03.2019



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. IMMUNOLOGY. ALLERGOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
И УПРАВЛЕНИЕ ДИНАМИКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
С УЧЕТОМ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

А.А. Савинкова¹, Р.С. Савинков^{1,2}, Б.А. Бахметьев³, Г.А. Бочаров¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт вычислительной математики имени Г.И. Марчука»
Российской академии наук, г. Москва, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

³Институт экологии и генетики микроорганизмов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского ФИЦ
Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Цель. Проблема эффективного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов является важной задачей клинической вирусологии и иммунологии из-за высокой стоимости препаратов, наличия побочных эффектов и необходимости строгого соблюдения расписания приема препаратов для пациентов. Поэтому актуальной является задача разработки новых подходов к оптимизации режимов применения антиретровирусной терапии для снижения стоимости лечения и для улучшения качества жизни пациентов. Поставленные задачи решаются для проверки гипотезы о том, что система терапевтических прерываний при лечении ВИЧ-инфекции может дать лучшие результаты (как продолжительность и комфорт жизни пациента, так и необходимость в меньшем количестве препаратов) в сравнении с регулярным приемом препаратов в стандартных дозах.

Методы. В данной работе проведено построение расширенной версии математической модели иммунного ответа при ВИЧ-инфекции (предложенной Nadjiandreou et al., 2009) для учета гормональной регуляции иммунного ответа и воздействия на течение болезни антиретровирусных препаратов, калибровка параметров полученной модели для соответствия реальным закономерностям течения заболевания и поиск оптимальной стратегии лечения. Модель сформулирована в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, а оптимизация лечения моделировалась в рамках подхода на основе структурированных перерывов в терапии методами имитации отжига и симплекс-метода. Модель и методы оптимизации реализованы на языке C++.

Результаты. В работе показано, что при лечении ВИЧ-инфицированных можно существенно (до 3 раз) снизить общее количество медикаментов одновременно с увеличением продолжительности периода с высоким качеством жизни (уменьшить интенсивность побочных эффектов) на всем протяжении антиретровирусной терапии.

Выводы. Использование математических моделей и методов оптимизации открывает возможность для реализации персонализированных подходов к терапии ВИЧ-инфекции с учетом побочных эффектов, гормонального статуса пациентов и стоимости лекарств.

Ключевые слова: иммунология, математическое моделирование, ВИЧ, биоинформатика

Автор, ответственный за переписку: Бочаров Геннадий Алексеевич, д.ф.-м.н., в.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института вычислительной математики имени Г.И. Марчука» Российской академии наук.
E-mail: bocharov@m.inm.ras.ru
ORCID: 0000-0002-5049-0656

Для цитирования:

Савинкова А.А., Савинков Р.С., Бахметьев Б.А., Бочаров Г.А. Математическое моделирование и управление динамикой ВИЧ-инфекции с учетом гормональной регуляции // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 1. С. 79—103. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103.

For citation:

Savinkova A.A., Savinkov R.S., Bakhmetyev B.A., Bocharov G.A. (2019). Mathematical modeling and control of HIV infection dynamics taking into account hormonal regulation. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 79—103. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103.

Инфекция вирусами иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ) представляет собой хроническое системное заболевание [1, 14]. Для исследования механизмов патогенеза и поиска эффективных методов лечения инфекции используются разнообразные подходы, включая экспериментальное и математическое моделирование. В основе математических моделей динамики ВИЧ-инфекции лежит рассмотрение взаимодействия ВИЧ и различных звеньев иммунитета [1]. В то же время патологические процессы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, выходят за рамки иммунопатологических реакций, делая необходимым рассмотрение регуляторных связей с другими физиологическими системами. Поэтому актуальным является одновременное моделирование сразу нескольких подсистем организма с учетом их взаимодействия. В настоящей работе на основе модели иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, учитывающей побочные эффекты действия антиретровирусных препаратов [2], разрабатывается обобщенная модель динамики гормональной регуляции иммунного ответа при ВИЧ-инфекции. В исходной модели описывается динамика неинфицированных и зараженных Т-клеток (CD4+ Т-лимфоцитов) и макрофагов, латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток, Т-киллеров (CD8+ Т-лимфоцитов) и вирусных частиц двух конкурирующих типов — дикого типа и мутантов. В расширенной модели учитывается динамика тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Данные гормоны добавлены в систему уравнений, поскольку они оказывают существенное влияние на регуляцию процессов иммунного ответа [1]. Проведена калибровка модели по реальным данным [3]. Исследована чувствительность гормонального

блока модели к вариациям параметров. Показано, что расширенная модель позволяет разрабатывать оптимальные режимы антиретровирусной терапии с учетом эндокринной регуляции иммунофизиологических процессов в организме человека при ВИЧ-инфекции.

ДИНАМИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ВИЧ-инфекция — заболевание, связанное с инфицированием клеток иммунной системы, приводящее к развитию иммуносупрессии. Основной мишенью вируса ВИЧ являются CD4+ Т-клетки, обеспечивающие регуляцию иммунного ответа организма на многие как смертельно опасные, так и условно-патогенные инфекции. Жизненный цикл ВИЧ в сочетании с иммунопатофизиологическими реакциями приводит к уменьшению количества этих клеток, развитию иммунодефицита и неспособности организма защитить себя против этих инфекций.

После заражения организма ВИЧ происходит быстрый рост вирусной нагрузки и сопутствующее снижение количества CD4+ Т-клеток. Иммунная система реагирует на ВИЧ-инфекцию уничтожением зараженных клеток и вирусных частиц, что приводит к уменьшению количества вирусных частиц и частичному восстановлению численности CD4+ Т-клеток. Все это происходит в течении первых 3—4-х недель заболевания. В последующие несколько лет (обычно около восьми) уровень CD4+ Т-клеток медленно понижается. Вирус заражает все больше CD4+ Т-клеток и макрофагов и, следовательно, его количество медленно увеличивается. Более того, часть зараженных CD4+ Т-клеток становится латентно-инфицированными клетками, которые потом, спустя длительное время, могут активироваться

и начать воспроизводить вирус. В итоге, когда иммунная система разрушается функционально и структурно, происходит стремительный рост вирусной популяции. Это связано со снижением численности незараженных CD4+ Т-клеток ниже порога в 200 мм^{-3} , отмечающего начало последней стадии заболевания — СПИДа. Продолжительность жизни пациентов, у которых диагностирован СПИД, может составить лишь около года (рис. 1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1. Исходная модель ВИЧ-инфекции и Т-клеточного ответа

Рассмотрим исходную модель ВИЧ-инфекции, приведенную в статье «Планирование лечения ВИЧ на основе индивидуального подхода» [2]. В этой модели можно выделить три блока процессов:

- 1) заражение здоровых клеток и размножение вируса (рис. 2),
- 2) иммунный ответ организма (рис. 3),
- 3) мутации вирусов (рис. 4).

В целом, данную модель можно представить в виде схемы, изображенной на рисунке 5.

Переменные модели, описывающие динамику ВИЧ-инфекции

T	— CD4+ неинфицированные Т-клетки;
T_1	— CD4+ Т-клетки, инфицированные вирусом дикого типа (чувствительным к лекарствам);
T_2	— CD4+ Т-клетки, инфицированные мутировавшим вирусом (устойчивым к лекарствам);
TL_1	— латентно-инфицированные CD4+ Т-клетки, зараженные вирусом дикого типа;
TL_2	— латентно-инфицированные CD4+ Т-клетки, зараженные мутировавшим вирусом;
V_1	— вирус дикого типа (чувствительный к лекарствам);
V_2	— мутировавший вирус (устойчивый к лекарствам);
M	— неинфицированные макрофаги;
M_1	— макрофаги, инфицированные вирусом дикого типа;
M_2	— макрофаги, инфицированные мутировавшим вирусом;
CTL	— CD8+ Т лимфоциты (киллеры).

Параметры уравнений модели

s_1, s_2, s_3	— скорость поступления новых CD4+ Т-клеток, макрофагов и CD8+ Т-киллеров, соответственно;
p_1, p_2	— скорость образования новых CD4+ Т-клеток и макрофагов вследствие развития противовирусного иммунного ответа;
$\delta_1, \delta_2, \delta_3$	— скорость естественной смерти неинфицированных, инфицированных и латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток;
k_1, k_2	— скорость заражения CD4+ Т-клеток вирусом и инфицированными макрофагами;
T_{\max}	— максимальная концентрация CD4+ Т-клеток;
R	— скорость деления CD4+ Т-клеток;
Ψ	— доля зараженных CD4+ Т-клеток, ставших «активно»-инфицированной популяцией, остальные $(1 - \Psi)$ Т-клетки переходят в латентно-инфицированную популяцию;
α_0	— скорость активации латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток;
k_3, k_5	— скорость уничтожения инфицированных CD4+ Т-клеток и макрофагов CD8+ Т-клетками;
k_4	— скорость заражения макрофагов вирусом;
δ_4, δ_5	— скорость естественной гибели неинфицированных и инфицированных макрофагов;
k_6, k_7	— скорость пролиферации CD8+ Т-клеток пропорционально текущему количеству инфицированных CD4+ Т-клеток и макрофагов;
δ_6, δ_7	— скорость естественной гибели CD8+ Т-клеток и вирусных частиц;
k_8, k_9	— скорость образования новых вирусов в инфицированных CD4+ Т-клетках и макрофагах;
μ	— вероятность мутации вируса (из V_1 в V_2 и наоборот);
k_{10}, k_{11}	— скорость потери вирусных частиц вследствие гибели зараженных CD4+ Т-клеток и макрофагов;
k_{12}	— скорость уничтожения вируса макрофагами;
ϕ	— доля мутировавших вирусных частиц, способных к инфицированию и репликации;
u_1, u_2	— эффективность ингибитора обратной транскрипции (ИОТ) и ингибитора протеазы (ИП); $u_1, u_2 \in [0, 1]$;
f_1, f_2	— степень воздействия ИОТ и ИП на макрофаги.

Значения параметров приведены в таблице 1.

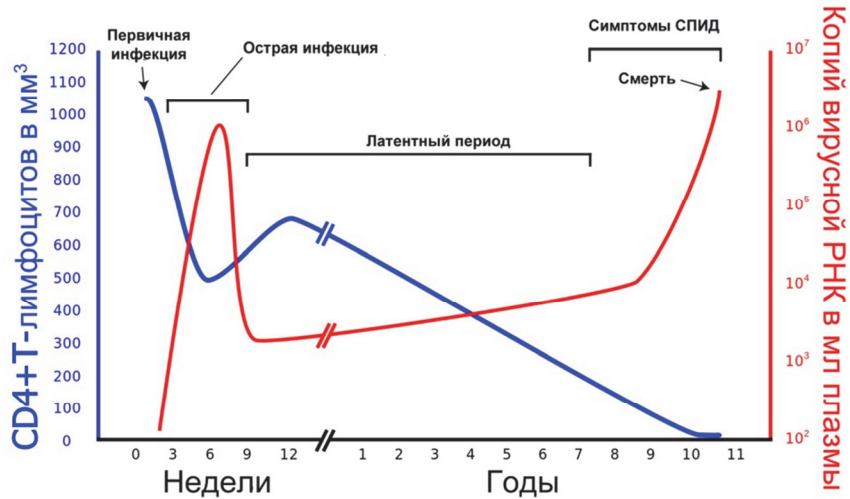


Рис. 1. Динамика ВИЧ-инфекции / **Fig. 1.** Dynamics of HIV infection

Источник / Source: Epstein F.H., Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A.S. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection // New England Journal of Medicine, 1993. 328 (5), 327—335

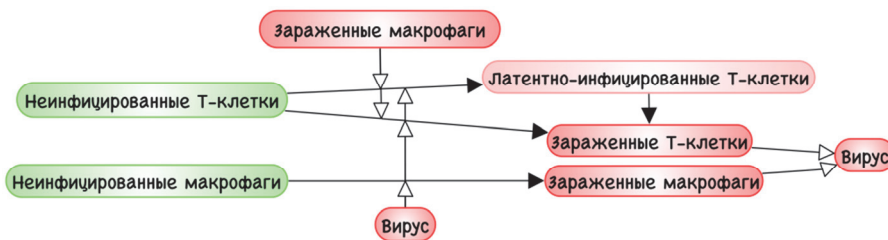


Рис. 2. Заражение клеток мишеней / **Fig. 2.** Infection of target cells



Рис. 3. Компоненты иммунного ответа / **Fig. 3.** Components of the immune response



Рис. 4. Мутация вируса и образование квазивидов / **Fig. 4.** Mutation of the virus and the formation of quasi-species

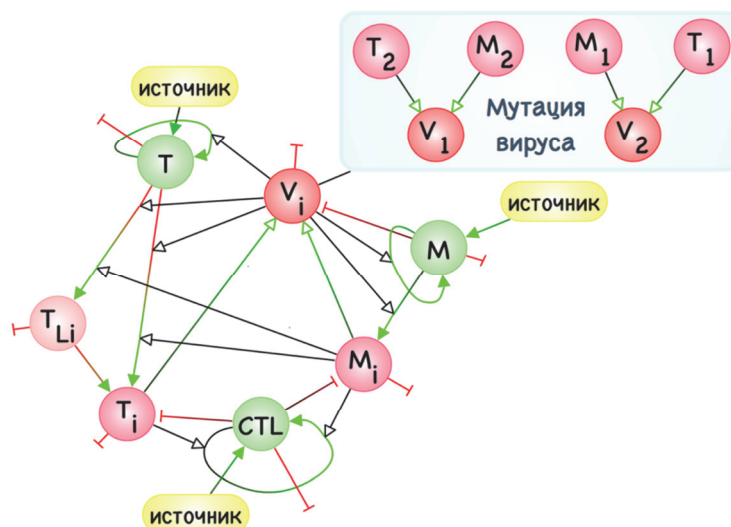


Рис. 5. Схематичное представление модели. $i = 1, 2$ / **Fig. 5.** Schematic representation of the model. $i = 1, 2$

Таблица 1 / Table 1

Значения параметров, используемых в модели [2] / Values of parameters in the model [2]

Параметр / Parameter	Значение / Volume	Единицы / Units
s_1	10	клеток*мм ⁻³ день ⁻¹
s_2	0.15	клеток*мм ⁻³ день ⁻¹
s_3	5	клеток*мм ⁻³ день ⁻¹
ρ_1	0.16	день ⁻¹
ρ_2	0.15	день ⁻¹
S_1	55.6	вирионов*мм ⁻³
S_2	188	вирионов*мм ⁻³
k_1	$3.87 \cdot 10^{-3}$	мм ³ вирионов ⁻¹ день ⁻¹
k_2	$1 \cdot 10^{-6}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_3	$4.5 \cdot 10^{-4}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_4	$5.22 \cdot 10^{-4}$	мм ³ вирионов ⁻¹ день ⁻¹
k_5	$3 \cdot 10^{-6}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_6	$3.3 \cdot 10^{-4}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_7	$6 \cdot 10^{-9}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_8	$5.37 \cdot 10^{-1}$	день ⁻¹
k_9	$2.85 \cdot 10^{-1}$	день ⁻¹
k_{10}	$7.79 \cdot 10^{-6}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_{11}	$1 \cdot 10^{-6}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
k_{12}	$4 \cdot 10^{-5}$	мм ³ клеток ⁻¹ день ⁻¹
δ_1	0.02	день ⁻¹
δ_2	0.28	день ⁻¹
δ_3	0.05	день ⁻¹
δ_4	$5 \cdot 10^{-3}$	день ⁻¹
δ_5	$5 \cdot 10^{-3}$	день ⁻¹
δ_6	0.015	день ⁻¹
δ_7	2.39	день ⁻¹
α_0	$3 \cdot 10^{-4}$	день ⁻¹
ψ	0.97	—
ϕ	0.9	—
r	0.03	день ⁻¹
T_{max}	1500	клеток*мм ⁻³
μ	0.001	—
f_i	0.34	—

1.2. Гормональный блок модели

К описанной в статье системе уравнений были добавлены уравнения динамики тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы (Т3, Т4), уравнение состояния щитовидной железы и уравнение динамики белка gp120. Схема гормонального блока модели приведена на рисунке 6.

Уравнение динамики концентрации гормона ТТГ имеет вид:

$$\frac{dTSH}{dt} = s_4 \left(1 - \frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\max}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\max})} \right) - \beta_1 TSH. \quad (1)$$

В правой части уравнения слагаемое $s_4 \left(1 - \frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\max}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\max})} \right)$ описывает скорость поступления ТТГ в организм, где s_4 — константа скорости выработки ТТГ в гипофизе без учета влияния Т4 и Т3, а член $\frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\max}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\max})}$ описывает ингибирование тиреотропного гормона гормонами Т4 и Т3; $T4_{\max}$, $T3_{\max}$ — значения гормонов Т4 и Т3, при которых полностью подавляется выработка ТТГ [5]. Второе слагаемое $\beta_1 TSH$ описывает скорость выведения ТТГ из организма.

Уравнение динамики концентрации гормона Т4:

$$\frac{dT4}{dt} = \alpha_3 THR - \alpha_4 T4 - \beta_2 T4, \quad (2)$$

где $\alpha_3 THR$ описывает поступление Т4 из щитовидной железы, $\alpha_4 T4$ — расход Т4 на формирование Т3, $\beta_2 T4$ — выведение гормона Т4 из организма.

Уравнение динамики концентрации гормона Т3:

$$\frac{dT3}{dt} = \alpha_5 THR + \alpha_4 T4 - \beta_3 T3 \quad (3)$$

описывает поступление Т3 из щитовидной железы ($\alpha_5 THR$), преобразование Т4 в Т3 ($\alpha_4 T4$), а слагаемое $\beta_3 T3$ — выведение гормона Т3 из организма.

Уравнение

$$\frac{dTHR}{dt} = \alpha_6 \left(\frac{TSH}{TSH_{\text{norm}}} - THR \right) - \beta_4 V^* THR \quad (4)$$

описывает состояние щитовидной железы, где значение 0 переменной THR соответствует полному отсутствию функций щитовидной железы, значение 1 — нормальному функционированию щитовидной железы. Слагаемое

$$\alpha_6 \left(\frac{TSH}{TSH_{\text{norm}}} - THR \right)$$

отражает гомеостатическую регуляцию, приводящую состояние к 1 при нормальном уровне ТТГ и при отсутствии внешних факторов, $\beta_4 V^* THR$ описывает процесс угнетения активности щитовидной железы белком ВИЧ gp120 [7—9].

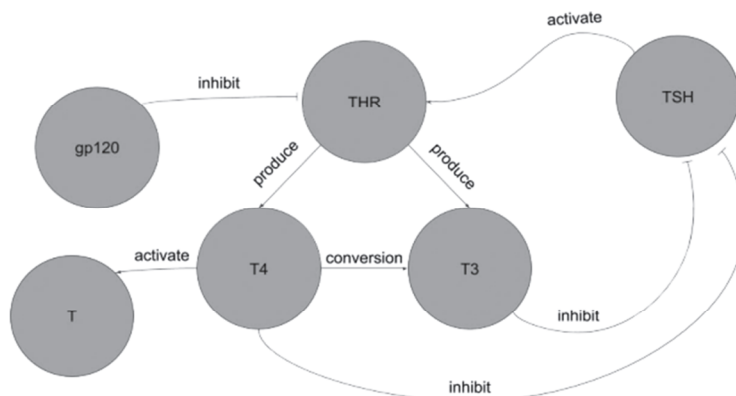


Fig. 6. Scheme of the hormonal block model / **Рис. 6.** Схема гормонального блока модели

Уравнение

$$\frac{dV^*}{dt} = \alpha_7 \delta_7 (V_1 + V_2) - \beta_5 V^* \quad (5)$$

описывает концентрацию белка gp120, где слагаемое $\alpha_7 \delta_7 (V_1 + V_2)$ учитывает поступление новых молекул белка gp120 из разрушенных вирионов, а $\beta_5 V^*$ — выведение gp120 из организма.

Гормон T4 обладает иммуномодулирующим действием, поддерживая в крови уровень CD4+ Т-клеток и усиливая их пролиферацию при появлении в организме чужеродных антигенов [6, 10]. С учетом этого уравнение динамики Т-клеток в модели можно обобщить в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} = & s_1 + \frac{p_1(V_1 + V_2)T}{V_1 + V_2 + S_1} \left(1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \\ & - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \\ & + rT \left(1 - \frac{T + T_1 + T_2 + T_{L1} + T_{L2}}{T_{\text{max}}} \right) \left(1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \delta_1 T. \quad (6) \end{aligned}$$

На рисунке 6 представлена схема взаимодействия компонентов гормонального блока модели.

Таким образом, полная система уравнений модели ВИЧ-инфекции с учетом гормональной регуляции имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} = & s_1 + \frac{p_1(V_1 + V_2)T}{V_1 + V_2 + S_1} \left(1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \\ & - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \\ & + rT \left(1 - \frac{T + T_1 + T_2 + T_{L1} + T_{L2}}{T_{\text{max}}} \right) \left(1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \delta_1 T \quad (7) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_1}{dt} = & (1 - u_1) \psi(k_1 V_1 + k_2 M_1)T + \\ & + \alpha_0 T_{L1} - \delta_2 T_1 - k_3 T_1 CTL \quad (8) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_2}{dt} = & \psi \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \\ & + \alpha_0 T_{L2} - \delta_2 T_2 - k_3 T_2 CTL \quad (9) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{L1}}{dt} = & (1 - u_1)(1 - \psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \\ & - \alpha_0 T_{L1} - \delta_3 T_{L1} \quad (10) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{L2}}{dt} = & (1 - \psi) \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T - \\ & - \alpha_0 T_{L2} - \delta_3 T_{L2} \quad (11) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} = & s_2 + \frac{p_2(V_1 + V_2)M}{V_1 + V_2 + S_2} - (1 - f_1 u_1) k_4 V_1 M - \\ & - \phi k_4 V_2 M - \delta_4 M \quad (12) \end{aligned}$$

$$\frac{dM_1}{dt} = (1 - f_1 u_1) k_4 V_1 M - \delta_5 M_1 - k_5 M_1 CTL \quad (13)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \phi k_4 V_2 M - \delta_5 M_2 - k_5 M_2 CTL \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dCTL}{dt} = & s_3 + k_6 (T_1 + T_2) CTL + \\ & + k_7 (M_1 + M_2) CTL - \delta_6 CTL \quad (15) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} = & (1 - u_2)(1 - \mu) k_8 T_1 + (1 - f_2 u_2)(1 - \mu) k_9 M_1 + \\ & + \mu \phi k_8 T_2 + \mu \phi k_9 M_2 - (k_{10} T + k_{11} M) V_1 - \\ & - k_{12} V_1 M - \delta_7 V_1 \quad (16) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_2}{dt} = & (1 - \mu) \phi k_8 T_2 + (1 - \mu) \phi k_9 M_2 + (1 - u_2) \mu k_8 T_1 + \\ & + (1 - f_2 u_2) \mu k_9 M_1 - (k_{10} T + k_{11} M) V_2 - \\ & - k_{12} V_2 M - \delta_7 V_2 \quad (17) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dTSH}{dt} = & s_4 \left(1 - \right. \\ & \left. - \frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\text{max}}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\text{max}})} \right) - \\ & - \beta_1 TSH \quad (18) \end{aligned}$$

$$\frac{dT4}{dt} = \alpha_3 THR - \alpha_4 T4 - \beta_2 T4 \quad (19)$$

$$\frac{dT3}{dt} = \alpha_5 THR + \alpha_4 T4 - \beta_3 T3 \quad (20)$$

$$\frac{dTHR}{dt} = \alpha_6 \left(\frac{TSH}{TSH_{\text{norm}}} - THR \right) - \beta_4 V^* THR \quad (21)$$

$$\frac{dV^*}{dt} = \alpha_7 \delta_7 (V_1 + V_2) - \beta_5 V^* \quad (22)$$

По литературным данным можно оценить следующие постоянные (табл. 2) и зависящие от времени (рис. 7) параметры гормонального блока модели: s_4 ; α_3 ; α_4 ; β_2 ; α_5 [3; 4].

$$\alpha_3(t) = 0,1733 \cdot T4_{\text{норм}}(t) \text{ (мЕд/(л \cdot \text{день}))}$$

$$\alpha_4(t) = (\beta_3 \cdot T3_{\text{норм}}(t) - \alpha_5(t)) / T4_{\text{норм}}(t) \text{ (1/ \text{день})}$$

$$\alpha_5(t) = 0,25\alpha_3(t) \text{ (мЕд/(л \cdot \text{день}))}$$

$$\beta_2(t) = 0,1733 - \alpha_4(t) \text{ (1/ \text{день})}$$

$$s_4(t) = \frac{\beta_1 \cdot TSH_{\text{норм}}(t) \cdot (\alpha_1 T4_{\text{max}} + \alpha_2 T3_{\text{max}})}{(\alpha_1(T4_{\text{max}} - T4_{\text{норм}}(t)) + \alpha_2(T3_{\text{max}} - T3_{\text{норм}}(t)))}$$

(мЕд/(л \cdot \text{день}))

На рисунке 8 приведены нормальные значения гормонов, соответствующие медиане (красная линия) и крайним значениям синего диапазона.

На рисунке 9 представлены результаты расчетов модели по динамике показателей гормонального статуса в норме, а также при ВИЧ-инфекции без лечения и под действием антиретровирусной терапии с учетом изменения параметров гормонального блока в зависимости от возраста. Расчеты показывают, что при вирусной инфекции и отсутствии лечения уровень ТТГ повышен относительно нормального, в то время как уровни Т3 и Т4 понижены. После начала лечения с применением антиретровирусных препаратов уровни гормонов приближаются к их нормальным значениям. Полученные результаты показывают, что динамика изменений перемен-

ных модели соответствует ожидаемой (при лечении параметры модели изменяются в сторону нормальных показателей), что говорит о корректном направлении развития модели.

Начальные условия, описывающие заражение здорового человека, из работы [2]

$T(0)$	= 1000 клеток/мм ³ ,
$M(0)$	= 30 клеток/мм ³ ,
$CTL(0)$	= 333 клеток/мм ³ ,
$V_1(0)$	= 0.001 вирионов/мм ³ ,
$V_2(0)$	= 0 вирионов/мм ³ ,
T_{L1}	= 0 клеток/мм ³ ,
T_{L2}	= 0 клеток/мм ³ ,
M_1	= 0 клеток/мм ³ ,
M_2	= 0 клеток/мм ³ ,
TSH	= Зависит от возраста на момент $t = 0$ (рис. 8) [3], мЕд/л
$T4$	= Зависит от возраста на момент $t = 0$ (рис. 8) [3], мЕд/л
$T3$	= Зависит от возраста на момент $t = 0$ (рис. 8) [3], мЕд/л
THR	= 1,
V^*	= 0, мЕд/мм ³

Таблица 2 / Table 2

Значения параметров модели, не зависящих от возраста / Values of model parameters that are not dependent on age

Параметр (Parameter)	Значение (Value)	Единицы измерения (Units)	Примечание (Notes)
α_1, α_2	1	—	Требуется дальнейшее уточнение данных параметров
$T4_{\text{max}}$	26.50—61.75	мЕд/л	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра
$T3_{\text{max}}$	12.50—18.25	мЕд/л	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра
β_1	49.9	1/день	По литературным данным, диапазон возможных значений составляет 66.5—49.9 1/день
β_3	0.370	1/день	
α_6	10	1/день	
β_4	1	мм ³ /мЕд	
α_7	1	мЕд мм ³ /(вирионов л)	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра
β_5	1	1/день	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра

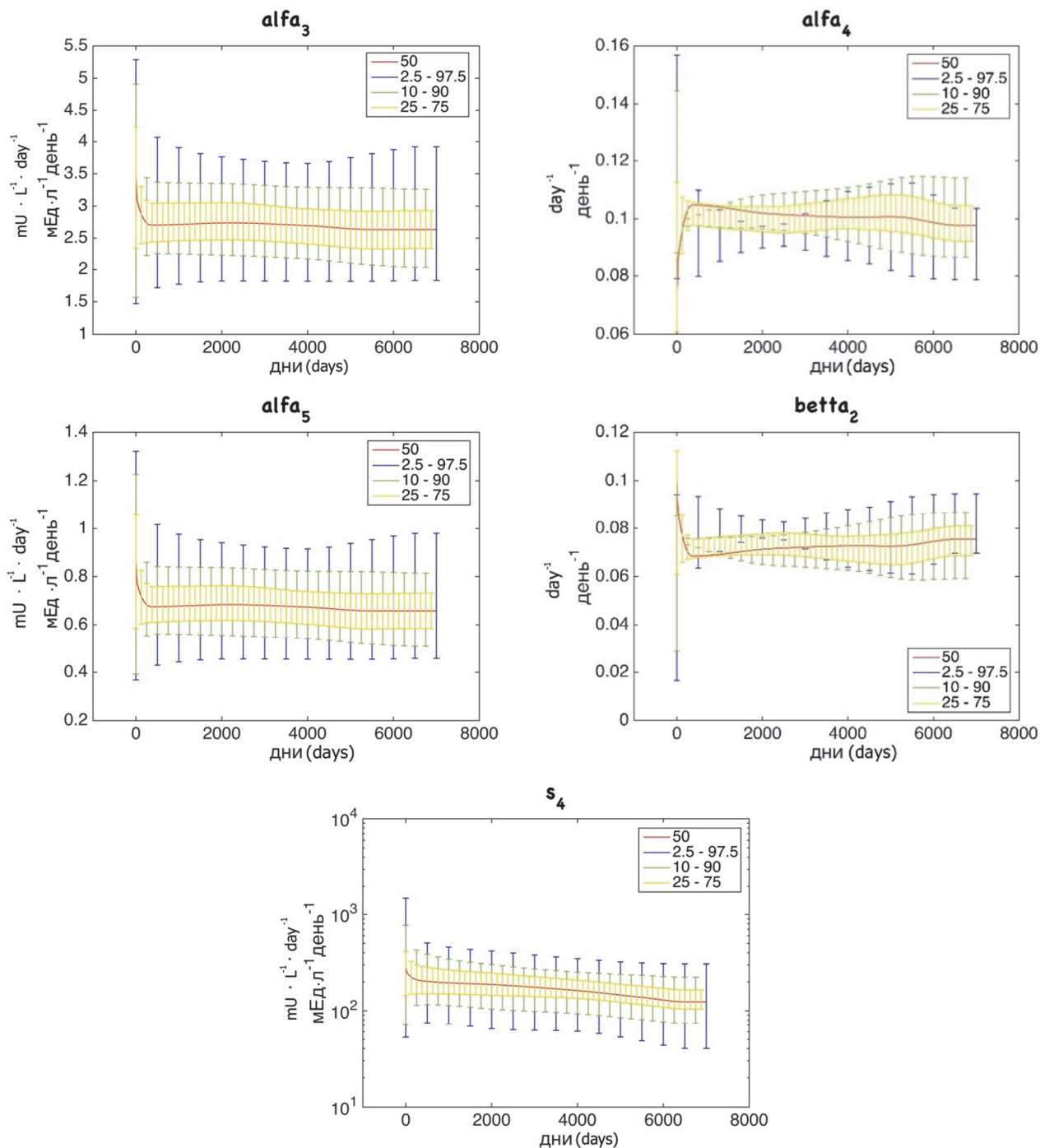


Рис. 7. Зависимость параметров гормонального гомеостаза модели от возраста и диапазоны их допустимых значений, распределенных по частоте появления в популяции: желтый диапазон — 50%, зеленый — 30%, синий — 15%

Fig. 7. The dependence of the parameters of the hormonal homeostasis of the model on the age and the ranges of their allowable values distributed by the frequency of appearance in the population: yellow range — 50%, green — 30%, blue — 15%

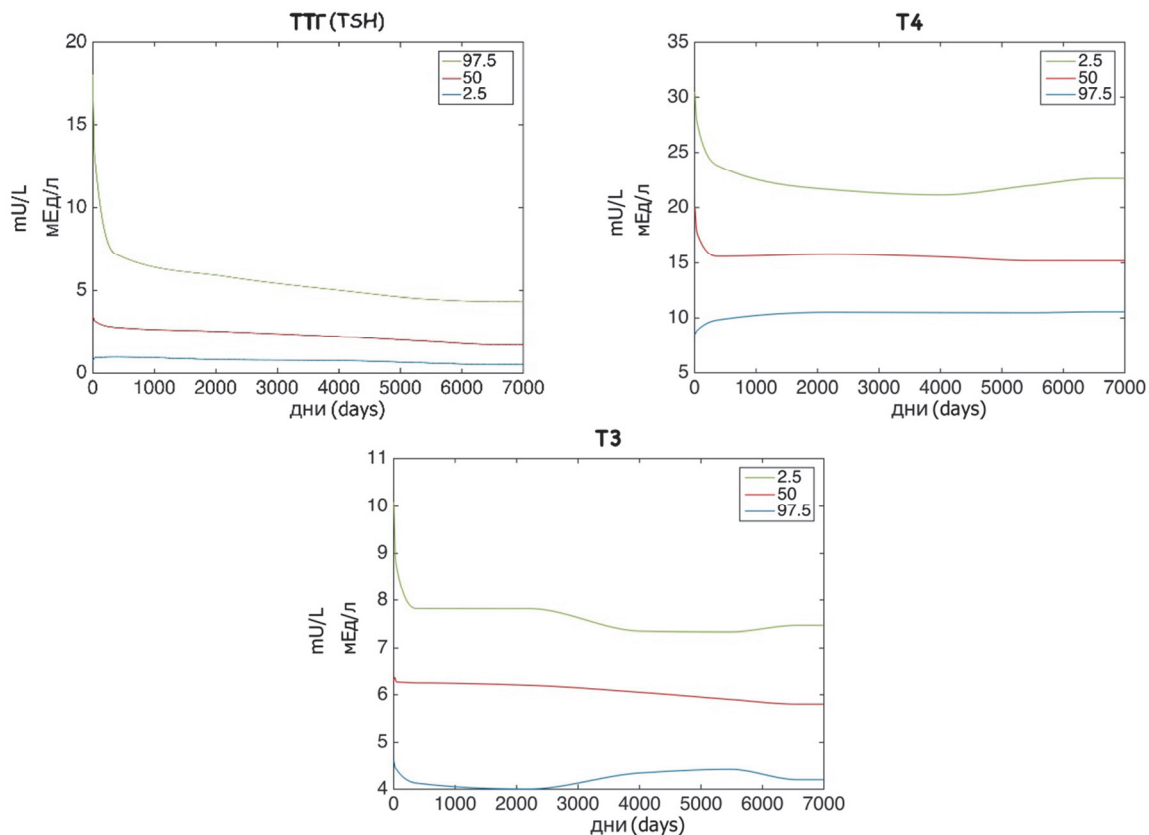


Рис. 8. Нормальные значения гормонов, соответствующие медиане и крайевым значениям синего диапазона параметров (рис. 7)

Fig. 8. Normal values of hormones corresponding to the median and edge values of the blue range of parameters (Fig. 7)

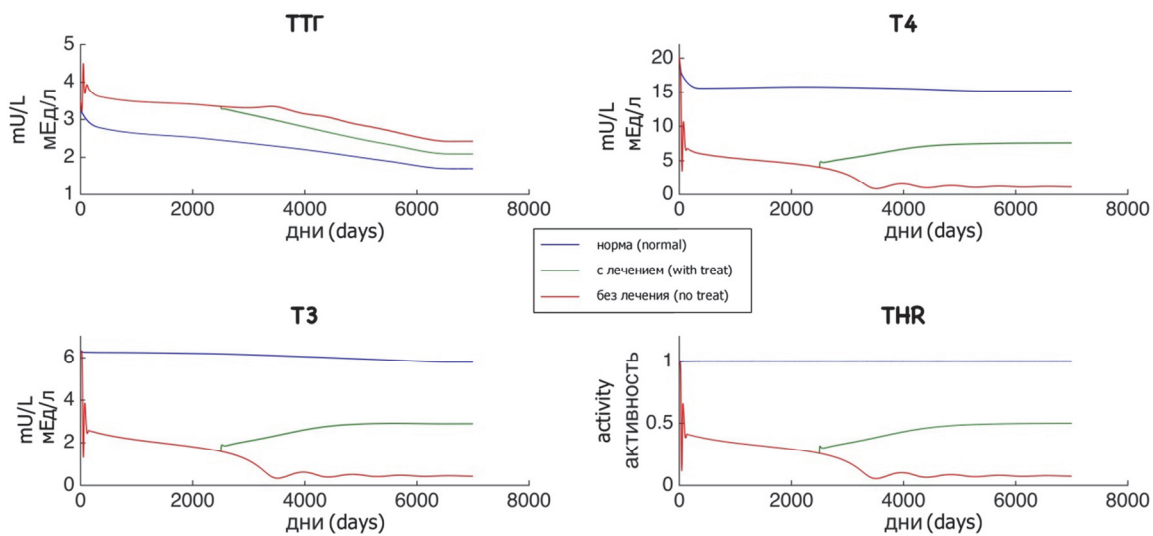


Рис. 9. Результаты расчетов по динамике показателей гормонального статуса с помощью модели ВИЧ без лечения и при антиретровирусной терапии

Fig. 9. Results of calculations of indicators of hormonal status dynamics using HIV model without treatment and with antiretroviral therapy

1.3. Оценка чувствительности модели к параметрам уравнений гормонального блока

Важнейшим компонентом математического моделирования является исследование влияния различных параметров на динамику инфекции ВИЧ. Соответствующие характеристики исследуются в рамках задачи параметрической чувствительности модели. Для исследования чувствительности уравнения (7)—(22) можно представить в виде системы уравнений:

$$\frac{dy_i}{dt} = f_i(k, y), \quad i = \overline{1, 16},$$

где $k = (k_1, k_2, \dots, k_m)$ — параметры системы, $y = (y_1, y_2, \dots, y_{16})$ — переменные модели (T, M, CTL и т.д.).

Тогда абсолютные коэффициенты чувствительности (рис. 10—12)

$$\beta_{ij} = \frac{\partial y_i}{\partial k_j}, \quad i = \overline{1, 16}, \quad j = 1, 2, \dots, m \quad (23)$$

можно получить решением системы уравнений:

$$\frac{d\beta_{ij}}{dt} = \frac{\partial f_i}{\partial k_j} + \sum_{l=1}^{16} \beta_{il} \frac{\partial f_i}{\partial y_l}, \quad i = \overline{1, 16}, \quad j = 1, 2, \dots, m.$$

Относительные коэффициенты чувствительности можно найти по формуле:

$$\tilde{\beta}_{ij} = \frac{\beta_{ij} \varepsilon k_j^0}{y_i^0}, \quad i = \overline{1, 16}, \quad j = 1, 2, \dots, m, \quad (24)$$

где k_j^0 — значения параметров k_j , использующиеся в модели; y_i^0 — значения y_i при k_j^0 ; ε — процентное отклонение значения параметра.

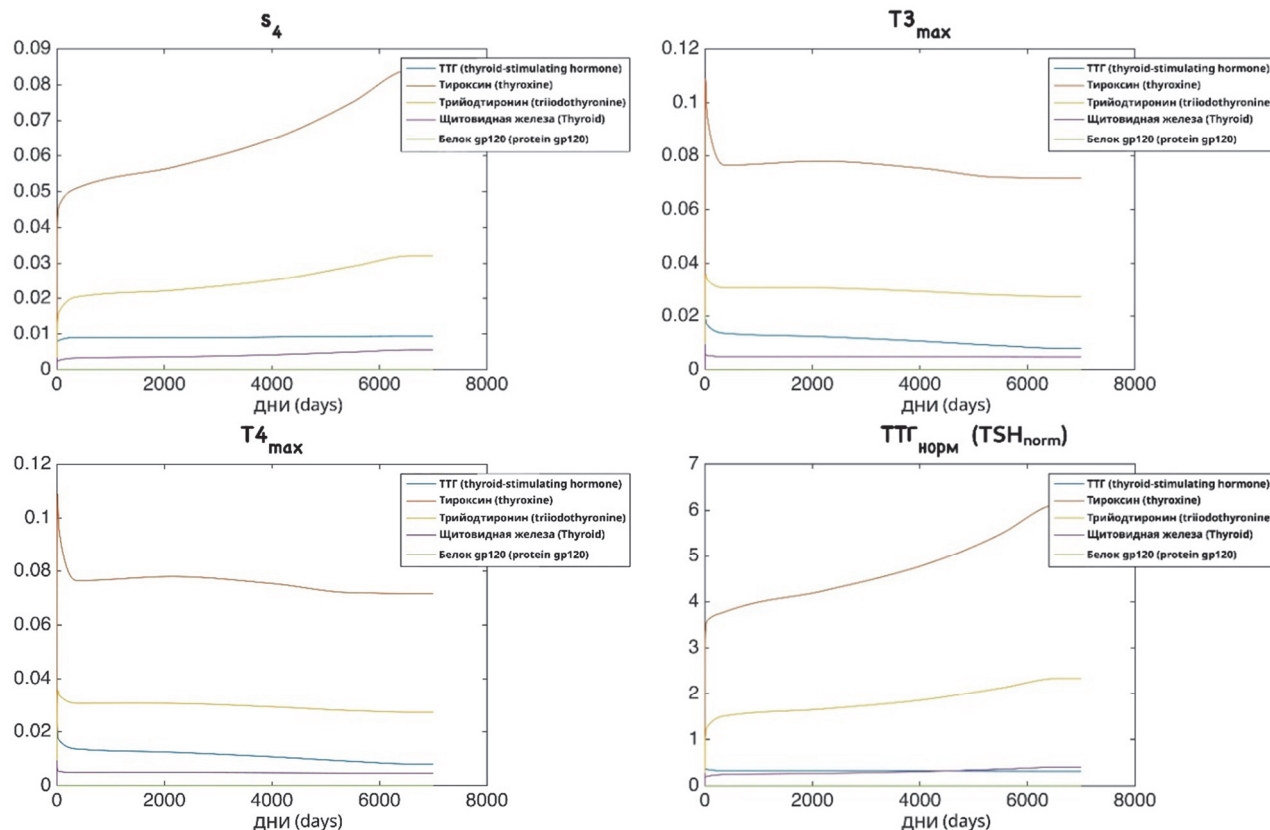


Рис. 10. Динамика абсолютных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам $s_4, T3_{\max}, T4_{\max}, TSH_{\text{норм}}$

Fig. 10. Dynamics of absolute sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to parameters $s_4, T3_{\max}, T4_{\max}, TSH_{\text{норм}}$

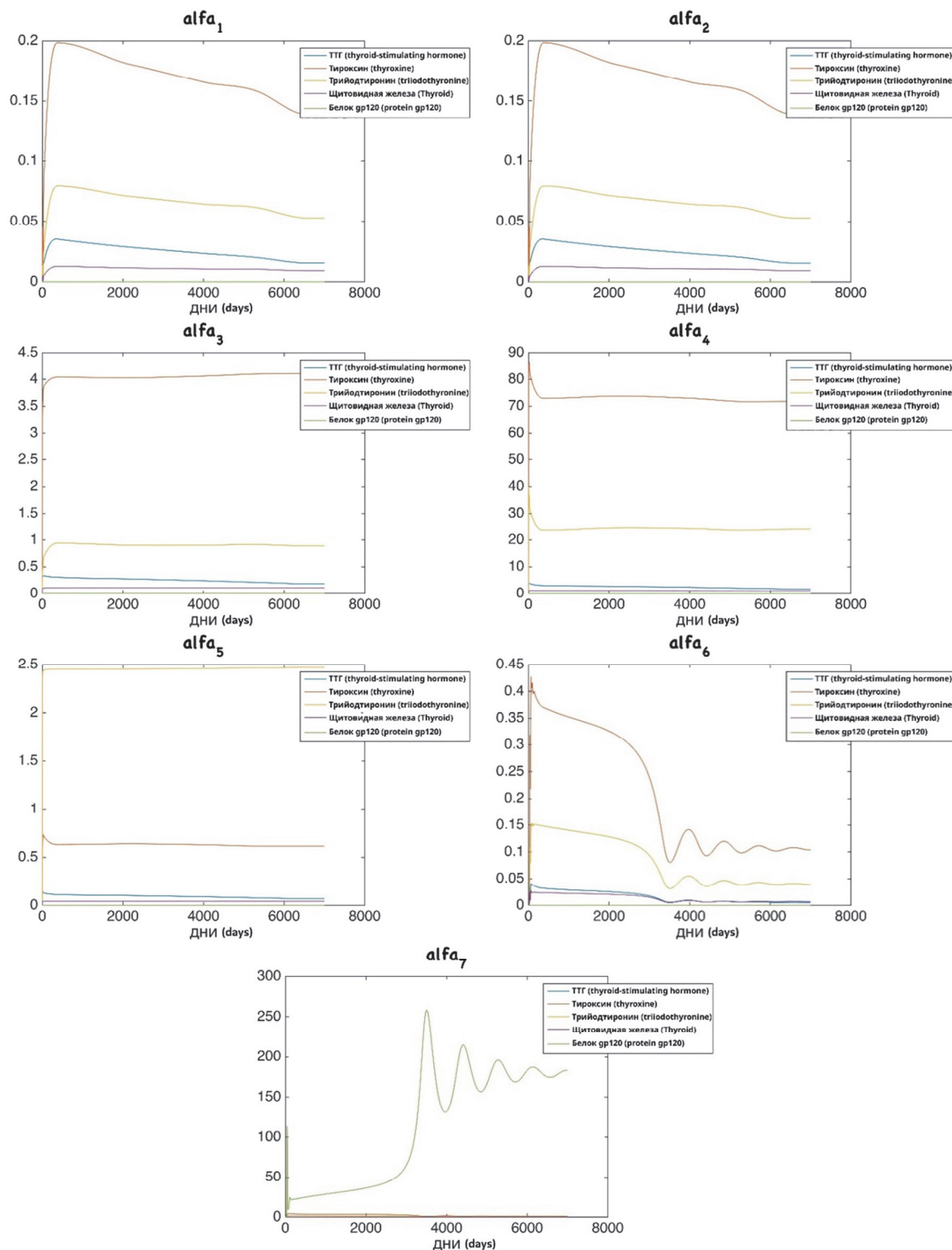


Рис. 11. Динамика абсолютных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$. Чувствительность к параметрам α_6 и α_7 вычислена при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

Fig. 11. Dynamics of absolute sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to the parameters $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$. Sensitivity to the parameters α_6 and α_7 was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body

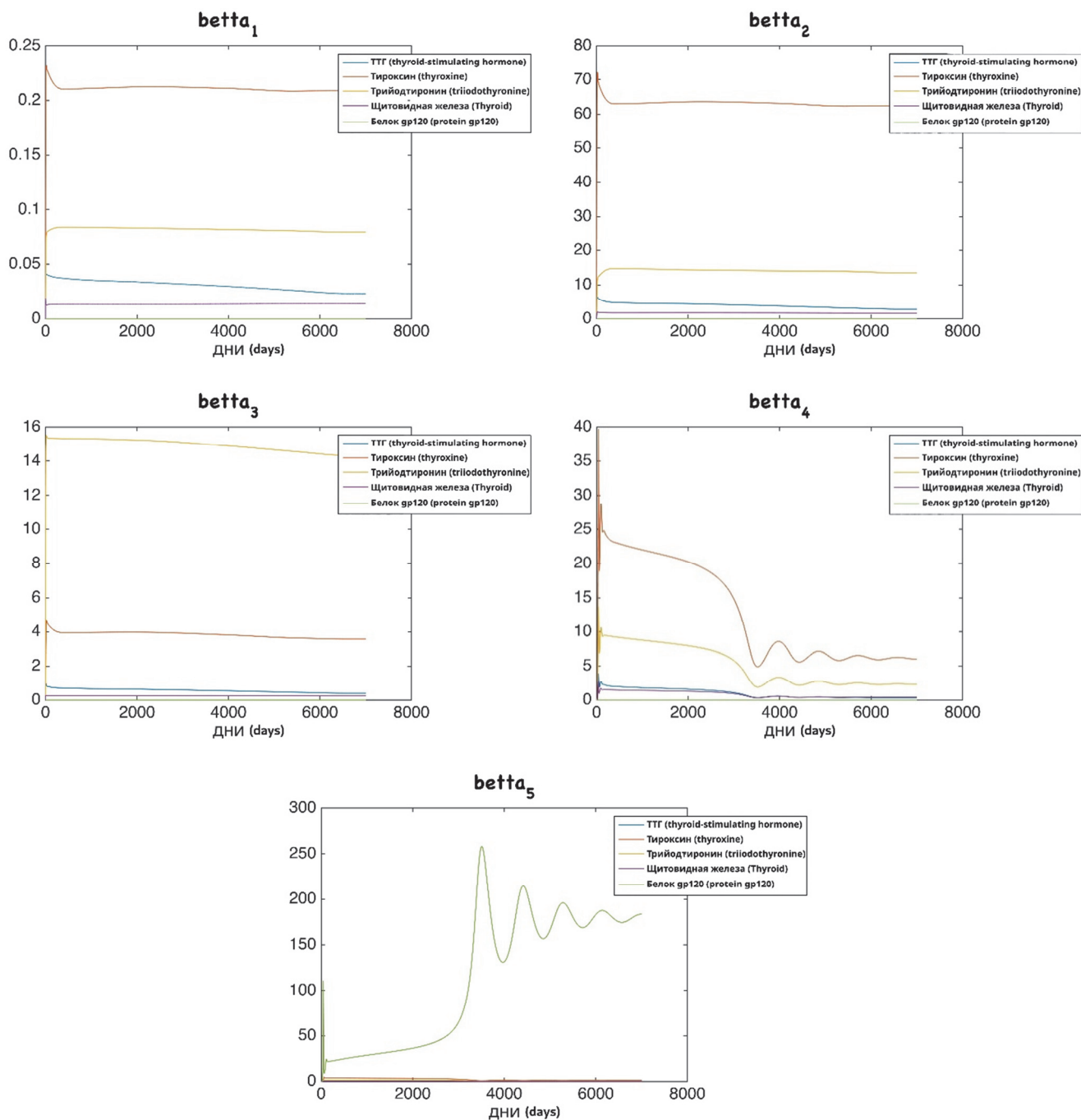


Рис. 12. Динамика абсолютных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$. Чувствительность к параметрам β_4 и β_5 вычислена при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

Fig. 12. Dynamics of the absolute sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to the parameters $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$. Sensitivity to the parameters β_4 and β_5 was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body

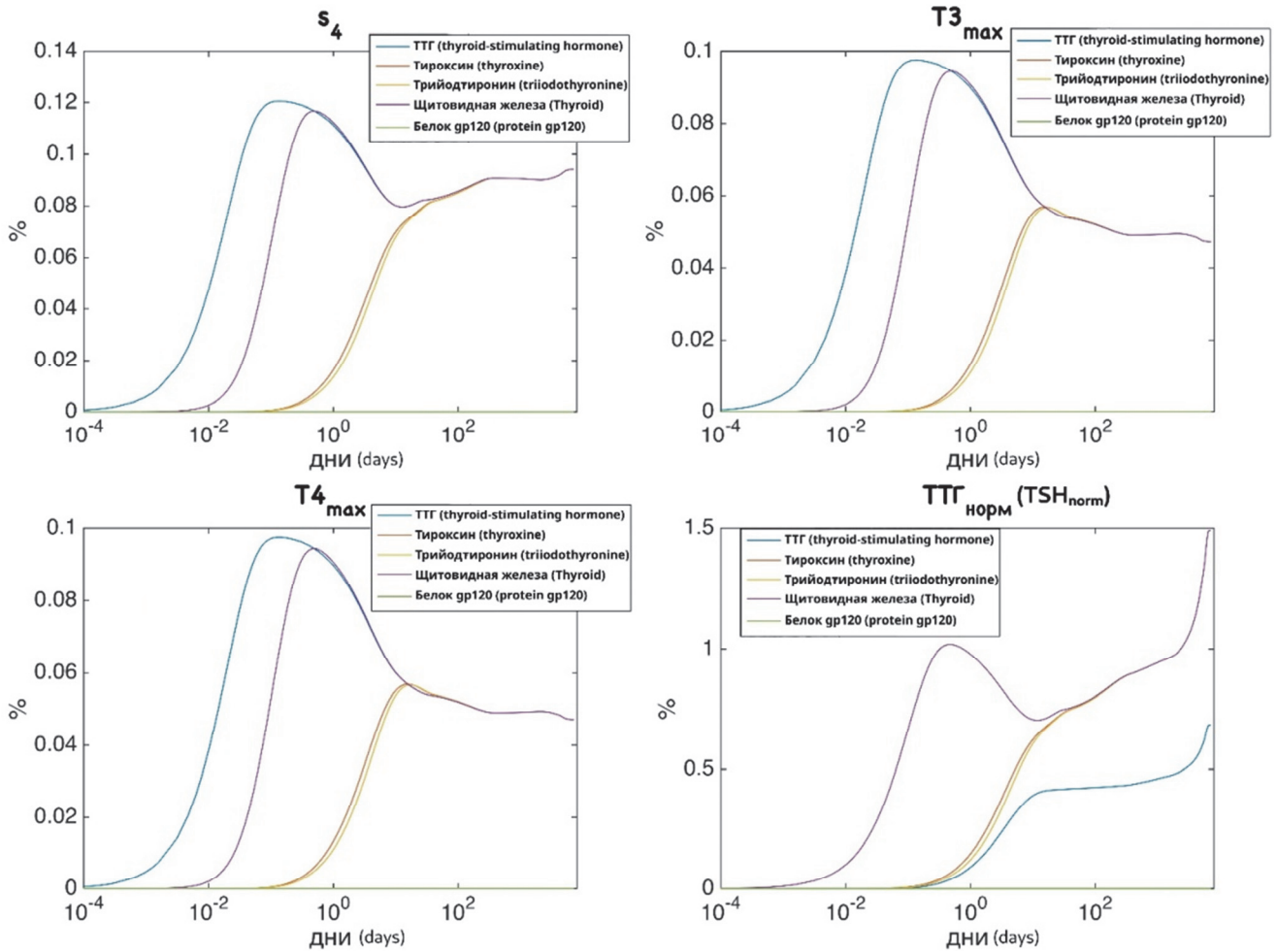


Рис. 13. Динамика относительных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам s_4 , $T3_{max}$, $T4_{max}$, TSH_{norm} . $\varepsilon = 10\%$

Fig. 13. Dynamics of the relative sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to the parameters s_4 , $T3_{max}$, $T4_{max}$, TSH_{norm} . $\varepsilon = 10\%$

Из графиков, представленных на рисунках 13—15, видно, что модель наиболее чувствительна к следующим параметрам гормональной регуляции — β_2 , β_3 , β_4 и β_5 ; достаточно чувствительна к параметрам α_1 , α_4 и α_7 ; и почти не чувствительна к параметрам s_4 , $T3_{max}$, $T4_{max}$, TSH_{norm} , α_2 , α_3 , α_5 , α_6 и β_1 .

1.4. Управление динамикой ВИЧ-инфекции

Математические модели открывают возможность построения оптимальных режимов лечения динамикой ВИЧ-инфекции путем решения задачи оптимального управления. Управление осущест-

вляется по аналогии с работой [2] через функции u_1 и u_2 , зависящие от концентрации и эффективности антиретровирусных препаратов следующим образом:

$$u_1(t) = \frac{(C_2(t) / IC_{50}^2) + (C_3 / IC_{50}^3)}{1 + (C_2(t) / IC_{50}^2) + (C_3 / IC_{50}^3)} \quad (25)$$

$$u_2(t) = \frac{C_1(t)}{C_1(t) + IC_{50}^1} \quad (26)$$

где $u_1(t)$, $u_2(t) \in [0, 1]$ — эффективности ингибитора обратной транскриптазы (ИОТ) и ингибитора протеазы (ИП) соответственно, $C_i(t)$ и IC_{50}^i — концентрация в плазме и пороговая (полумаксимального ингибирования) концентрация препаратов соответственно [11].

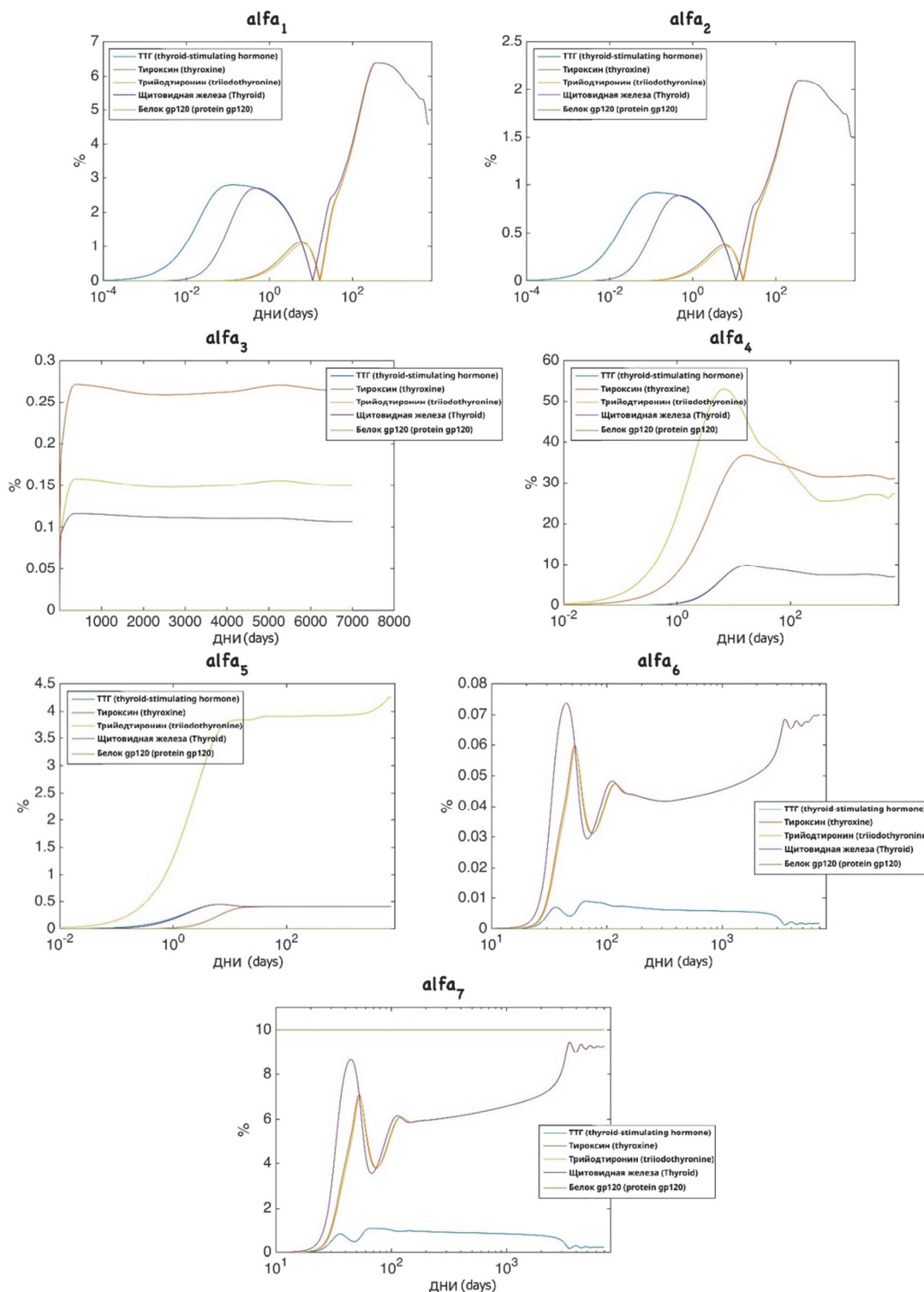


Рис. 14. Динамика относительных коэффициентов чувствительности уравнений (12)—(16) к параметрам $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$. $\varepsilon = 10\%$. Чувствительность к параметрам α_6 и α_7 посчитана при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

Fig. 14. The dynamics of the relative sensitivity coefficients of equations (12)—(16) to the parameters $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$, $\varepsilon = 10\%$. Sensitivity to the parameters α_6 and α_7 was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body

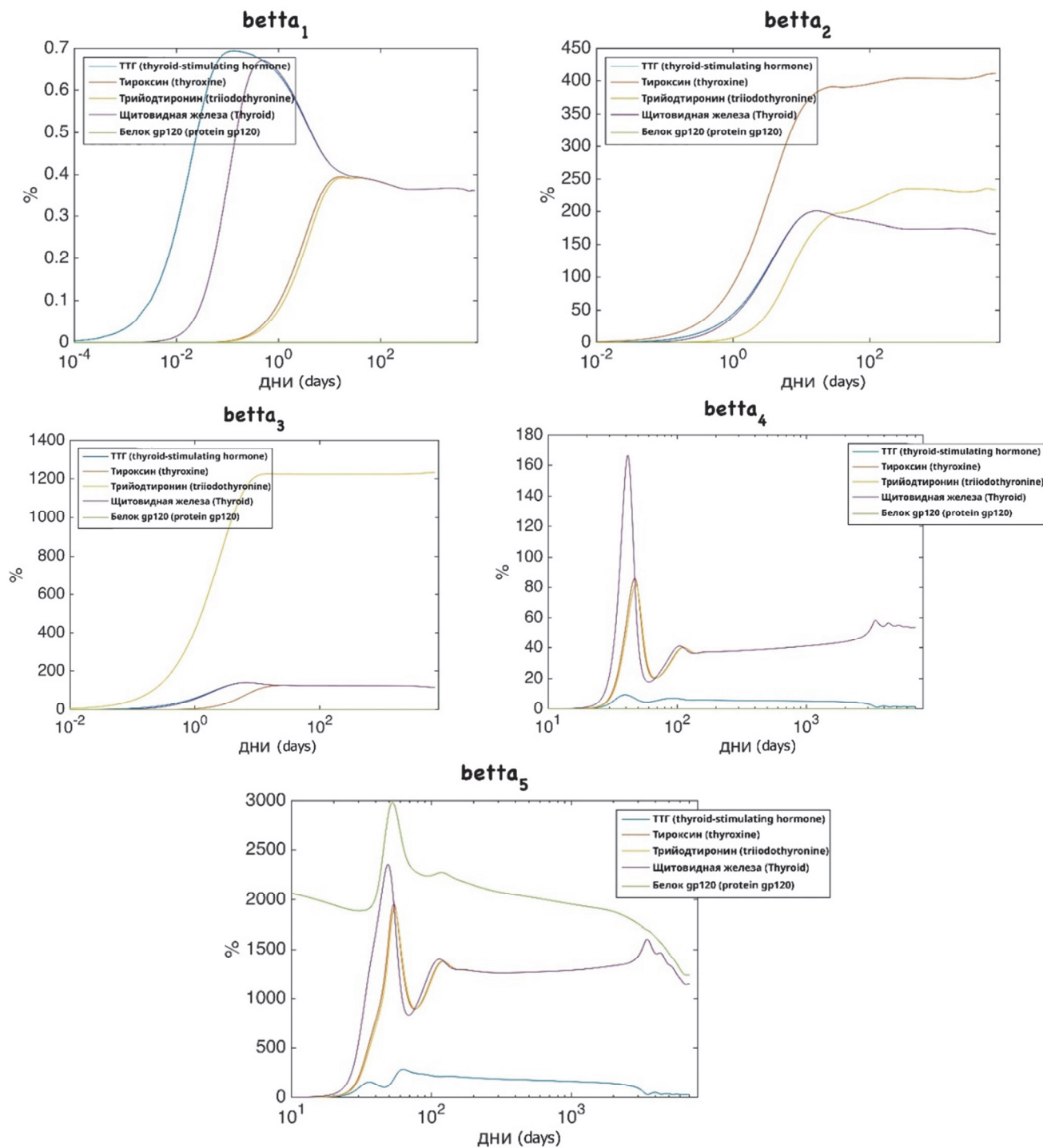


Рис. 15. Динамика относительных коэффициентов чувствительности уравнений (12)—(16) к параметрам $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$, $\varepsilon = 10\%$. Чувствительность к параметрам β_4 и β_5 посчитана при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

Fig. 15. Dynamics of the relative sensitivity coefficients of equations (12)—(16) to the parameters $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$, $\varepsilon = 10\%$. Sensitivity to the parameters β_4 and β_5 was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body

Рассмотрим три препарата:

- ◆ ИП: RDV (равидасвир)
- ◆ ИОТ: ЗТС и ZDV (зидовудин и ламивудин)

В соответствии с фармакокинетической моделью их концентрации, в свою очередь, зависят от дозы следующим образом:

$$C_i(t) = C_i(t_l)e^{-k_e^i(t-t_l)} + \frac{F_i D_i}{V_C^i} \frac{k_\alpha^i}{k_\alpha^i - k_e^i} \left(e^{-k_e^i(t-t_l)} - e^{-k_\alpha^i(t-t_l)} \right),$$

$$i \in N, l \in n, t_l < t < t_{l+1} \quad (27)$$

где i — индекс препарата, t_l — время введения дозы D_i , Cl_i — объемная скорость выведения препарата i , V_C^i — объем распределения препарата i , F_i — абсолютная биологическая доступность препарата i , $k_e^i = Cl_i / V_C^i$ — константа скорости выведения препарата i , k_α^i — константа скорости абсорбции препарата i , $C_i(t_0) = 0$, Cl_i , V_C^i , $k_\alpha^i > 0$, $t_{l+1} - t_l = \tau$ — время между введениями препаратов.

Значения фармакокинетических параметров приведены в таблице 3 [2].

2. ИНДЕКС ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

Оптимальная стратегия лечения включает в себя успешный контроль уровня вирусной нагрузки и CD4+ Т-лимфоцитов. Не менее важной характеристикой является интенсивность побочных эффектов лекарств, и пренебрежение ими может существенно сказаться на состоянии пациента. Этот аспект антиретровирусной тера-

пии был детально изучен и математически параметризован в работе, результаты которой мы используем ниже [2]. В таблице 4, показаны побочные эффекты трех наиболее распространенных препаратов: RDV, ЗТС и ZDV. В этой таблице также указаны частота появления побочного эффекта среди пациентов и его относительная величина («нежелательность»).

Индекс побочного действия препаратов можно представить как функцию от времени, зависящую также от концентраций используемых препаратов, относительных величин побочных эффектов и их частот появления в популяции в соответствии с работой [2]:

$$S_e(t) = \sum_{i=1}^N \bar{e}_i \frac{C_i(t)}{\bar{C}_i}, \quad (28)$$

$$\bar{e}_i = \frac{e_i}{\max(e_i)} \quad i \in N, \quad (29)$$

$$e_i = \sum_{j \in J_i}^{i \in N} (q_j \cdot h_{ij}) \quad i \in N, \quad (30)$$

где $S_e(t)$ — индекс побочного действия препаратов, J_i — набор побочных эффектов, относящихся к препарату i , $C_i(t)$ — концентрация препарата i в момент времени t , \bar{C}_i — средняя концентрация препарата i в стационарном состоянии при стандартной дозе, $\bar{e}_i(e_i)$ — величина (нормализованная величина) побочного действия препарата i при стандартной дозе, h_{ij} — частота появления в популяции побочного эффекта j при приеме препарата i : 0, 0.05, 0.15, 0.6 — не зарегистрирован, < 5%, 5—15%, > 15%; q_j — относительная величина побочного эффекта, т.е его «нежелательность»: 0.1, 0.2, 0.3 — слабо нежелателен, нежелателен, сильно нежелателен.

Таблица 3 / Table 3

Значения параметров фармакокинетической и фармакодинамической модели (25)—(27) [2] / Parameter values PK/PD model (25)—(27) [2]

Параметр (Parameter)	RDV, C_1	ЗТС, C_2	ZDV, C_3
D [мг]	600	150	300
k_α [день ⁻¹]	2.4	12	12
Cl [л · день ⁻¹]	$1.48 \cdot 10^4$	$5.6 \cdot 10^2$	$2.69 \cdot 10^3$
V_C [л]	28.7	91	112
F	1.0	0.86	0.64
τ [день]	1/2	1/2	1/2
IC_{50} [мг · л ⁻¹]	0.11	0.34	0.13

Побочные эффекты препаратов RDV, ЗТС, ZDV /
Side effects of drugs RDV, ЗТС, ZDV

Побочный эффект (Side effect)	RDV	ЗТС	ZDV	Нежелательность (Undesirability)
Анемия	·	·	×	**
Лейкопения	·	·	×	**
Нейтропения	·	□	×	**
Тромбоцитопения	·	·	·	**
↑ Щелочной фосфатазы	·	+	+	**
↑ Амилазы (поджелудочная железа)	·	·	+	**
↑ Билирубина (печень)	·	·	·	**
↑ Холестерола	×	+	+	***
↑ Креатинина (почки)	□	+	+	**
↑ Глюкозы (сахар в крови)	+	+	+	***
↑ Работы печени	□	·	×	**
↑ Триглицеридов	×	+	+	**
Боль в животе	□	□	×	**
Изменение вкуса	×	+	□	*
Анорексия	□	□	×	**
Боль в суставах	·	□	×	**
Озноб	·	□	×	*
Запор	·	+	·	*
Депрессия	·	□	·	*
Диарея	×	×	×	***
Головокружение	□	□	□	**
Усталость	×	×	□	**
Жар	·	□	×	**
Головная боль	□	×	×	**
Бессонница	·	□	□	*
Недомогание	□	×	×	**
Нарушение менструального цикла	×	+	+	*
Миалгия (боль в мышцах)	□	□	×	**
Тошнота	×	×	×	***
Почечнокаменная болезнь	+	+	+	**
Неврологические симптомы	□	·	·	***
Невропатия	·	□	·	**
Панкреатит	·	□	+	***
Парестезия	×	+	·	**
Сыпь	·	□	×	***
Судороги	+	+	+	*
Рвота	×	□	□	***

Примечание: Побочный эффект наблюдается более чем у 15% пациентов (×), у 5—15% (·), меньше чем у 5% пациентов (□), не зарегистрирован вовсе (+). Побочный эффект считается сильно нежелательным (***), нежелательным (**), слабо нежелательным (*).

Note: A side effect is observed in more than 15% of patients (×), in 5—15% (·), less than in 5% of patients (□), not registered at all (+). A side effect is considered highly undesirable (***), undesirable (**), slightly undesirable (*).

3. СТРУКТУРИРОВАННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕРЫВАНИЯ

Одна из проблем, которая имеет место при лечении ВИЧ-инфекции, состоит в том, что наряду с вирусом, изначально попавшим в организм (вирус дикого типа) и поддающимся лечению, вследствие мутаций также образуется некоторое количество вируса, устойчивого к лекарствам. В результате при подавлении лекарствами популяции вируса дикого типа устойчивые к лекарствам вирусы-мутанты начинают более эффек-

тивно размножаться, нивелируя эффект от терапии. Решить эту проблему отчасти помогает особый режим лечения, так называемые структурированные терапевтические прерывания (СТП), когда на протяжении всего лечения чередуются периоды приема (ON) и «неприема» (OFF) лекарств. При правильном подборе длительности каждого отдельно взятого периода можно держать под контролем не только вирусы дикого типа, но и мутировавшие, устойчивые к лекарствам, вирусы.

4. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

Теперь можно поставить задачу о подборе оптимального режима лечения, т.е. такого режима введения трех антиретровирусных препаратов, при котором

- ◆ не будет наступать СПИД в течении длительного времени после начала заболевания,
- ◆ количество незараженных CD4+ Т-клеток в организме будет как можно больше,
- ◆ побочное воздействие лекарств будет минимальным.

Математически задачу можно сформулировать по аналогии с [2] следующим образом:

$$\max_{t_{OnOff}^k, C_1^k, C_2^k, C_3^k} J(t_f, t_{OnOff}, C_1, C_2, C_3), \quad (31)$$

$$J(t_f, t_{OnOff}, C_1, C_2, C_3) = \int_{t_0}^{t_f} (A_1 T(t) - A_2 S_e(t)) dt,$$

$$T(t) \geq T_{СПИД},$$

где $t_{OnOff} = (t_{OnOff1}, t_{OnOff2}, t_{OnOff3})$ — 3 вектора, которые содержат начало и конец каждого периода приема соответствующего лекарства (вектора ON/OFF-периодов). C_i^k , $i = 1, 2, 3$ — средние концентрации, соответствующие k -му вектору ON/OFF-периодов t_{OnOff}^k ; t_0 — время начала лечения, t_f — время окончания лечения, $T(t)$ — количество неинфицированных Т-клеток в момент времени t ; находится из системы уравнений (7)—(22); $S_e(t)$ — индекс побочного действия препаратов в момент времени t (уравнение (28)); $T_{СПИД}$ — пороговое количество CD4+ Т-клеток в крови, при котором ВИЧ-инфекция переходит в терминальную фазу СПИД.

Обозначим через A_1, A_2 веса для уравнивания шкал Т-клеток и индекса побочного действия; поскольку, как показывают характерные данные, $T(t)$ имеет порядок 10^2 — 10^3 , а $S_e(t)$ — примерно 10^{-1} , то $A_1 = 1$ мм³/клетку и $A_2 = 1000$ (т.е. оптимизируемый функционал является безразмерной величиной).

Основные предложения, используемые при оптимизации терапии

- ◆ Лечение начинается на 2500 день после начала инфекции, при $T \approx 600$ клеток мм⁻³ и продолжается до 8000-го дня заболевания.
- ◆ Средняя концентрация C_i принимает некоторое фиксированное значение во время ON-

периодов (одинаковое для всех периодов) и $C_i = 0$ во время OFF-периодов, $i = 1, 2, 3$.

- ◆ Каждый ON/OFF-период длится от 10 до 150 дней.

Поиск оптимального режима лечения осуществляется через подбор оптимального вектора ON/OFF-периодов. Численная реализация задачи осуществлялась с использованием языка C++. При решении системы уравнений (7)—(22) использовался метод Хойна второго порядка точности [12]. Оптимизация по вектору ON/OFF-периодов выполнялась с помощью метода имитации отжига [13].

Для поиска оптимального решения были использованы два метода оптимизации: метод имитации отжига и симплекс-метод. Для метода отжига были выполнены 1000 итераций, для симплекс-метода — 3000 итераций (6000 решений). Время вычислений составило, соответственно, 30 минут и 3 часа. Метод отжига нашел решение, при котором фаза СПИДа наступает после 7500 дней, в то время как решение симплекс-метода показало результат в 4858 дней. Данные результаты свидетельствуют о существенном преимуществе метода имитации отжига перед симплекс-методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты оптимизации времен введения антиретровирусных препаратов приведены на рисунках 16—18.

Было также проведено построение оптимального режима лечения без применения структурных терапевтических прерываний. Для этого, весь расчетный период, начиная с 2500-го дня, был разбит на отрезки по 0.5 года. Для каждого отрезка стохастически выполнялся поиск оптимальных доз используемых препаратов. Критерий оптимизации был скорректирован следующим образом: целевой функционал имел вид,

$$\max(Time_{T>300} + A_1 T_{average} - A_2 S_{average}),$$

где $Time_{T>300}$ — срок, в течение которого уровень CD4+ Т-клеток превышает пороговое значение, $T_{average}$ — среднее арифметическое число здоровых Т-клеток, $S_{average}$ — среднее арифметическое значение побочных эффектов.

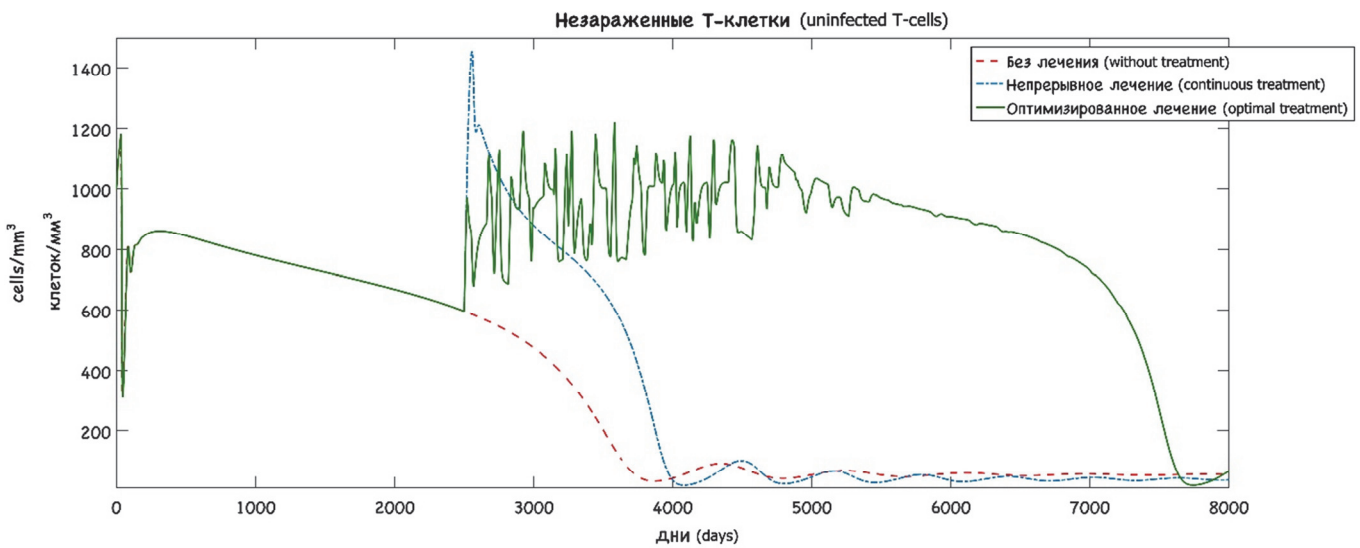


Рис. 16. Динамика численности здоровых CD4+ Т-клеток при оптимальном лечении, непрерывном лечении и при отсутствии лечения

Fig. 16. Dynamics of healthy CD4 + T cells with optimal treatment, continuous treatment and no treatment

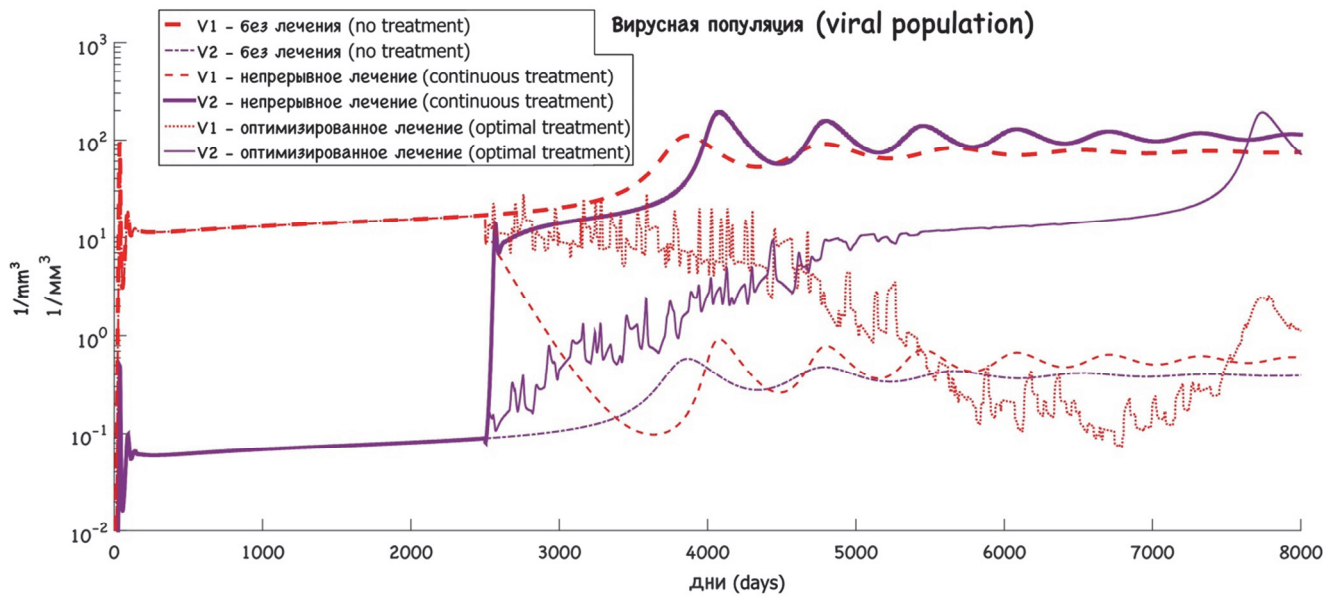


Рис. 17. Динамика популяции вирусных частиц, соответствующая популяциям CD4+ Т-клеток на рисунке 16:

V_1 — вирус дикого типа (чувствительный к моделируемым препаратам),
 V_2 — мутировавший вирус (устойчивый к медикаментозному воздействию)

Fig. 17. Dynamics of the population of viral particles corresponding to populations of CD4 + T cells in Figure 16:

V_1 is a wild-type virus (sensitive to simulated drugs),
 V_2 is a mutated virus (resistant to medication effects)

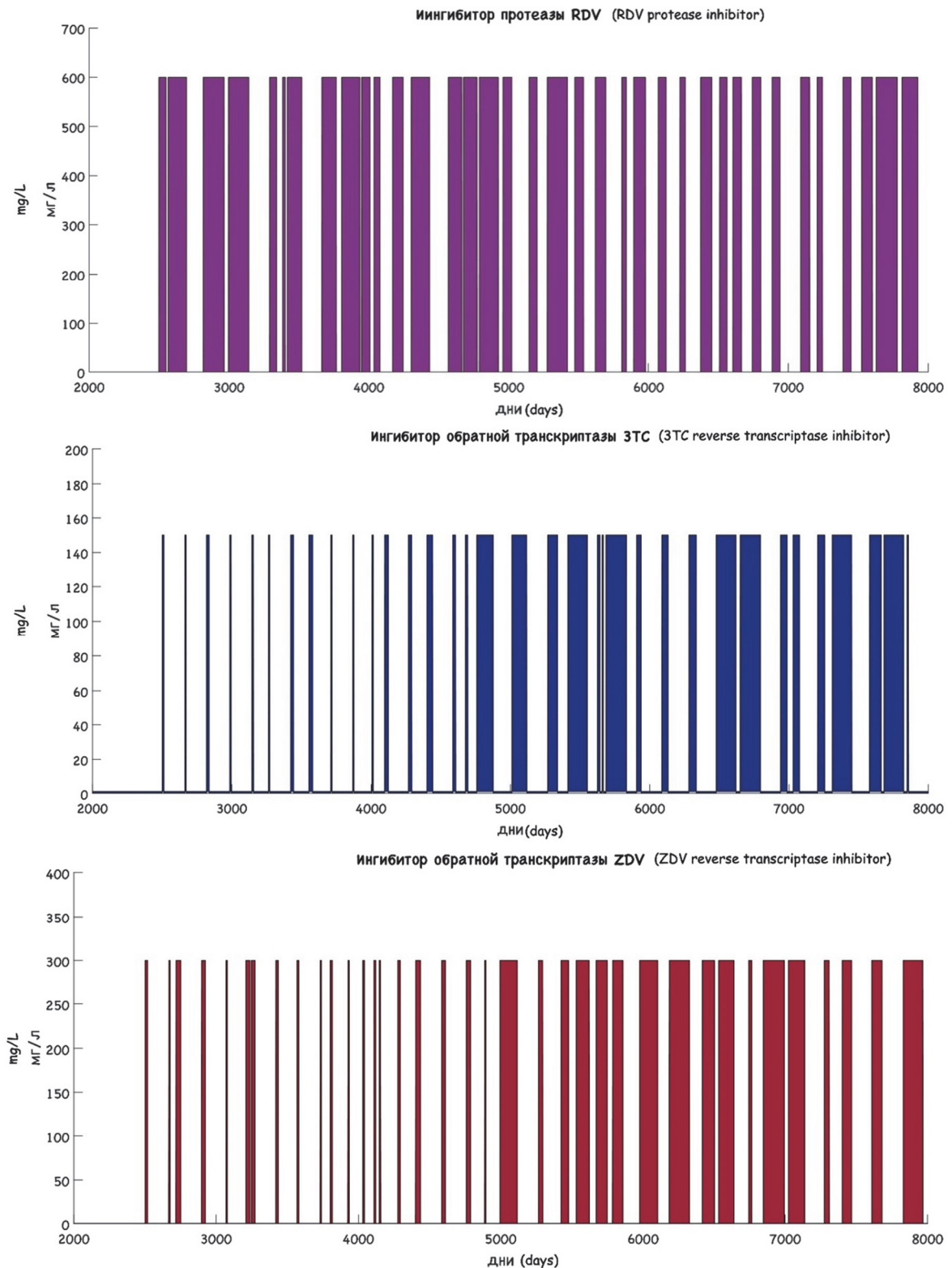


Рис. 18. Профили концентраций антиретровирусных препаратов C_1 , C_2 , C_3 при оптимальном режиме введения

Fig. 18. Profiles of concentrations of antiretroviral drugs C_1 , C_2 , C_3 with optimal administration.

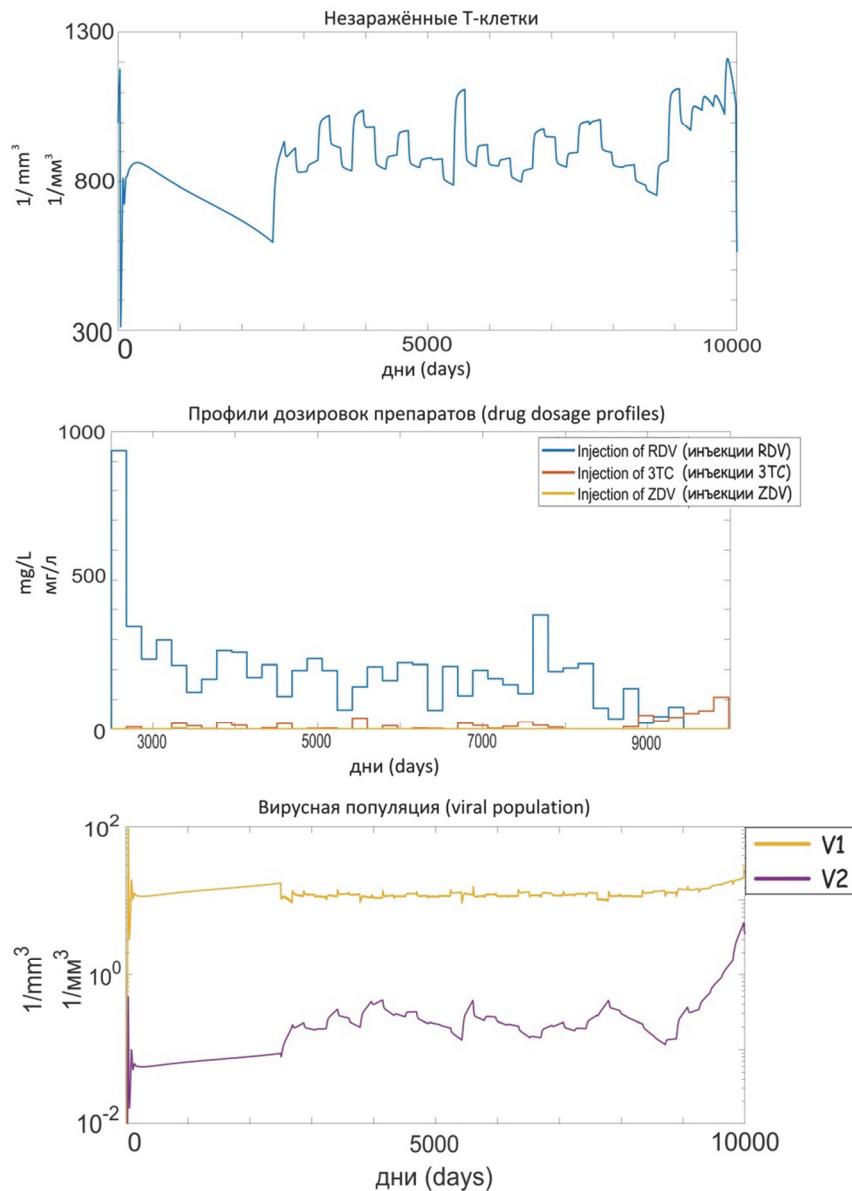


Рис. 19. Динамика Т-клеток, оптимальные профили дозирования RDV, 3ТС и ZDV и изменение вирусной нагрузки при оптимальном режиме введения препаратов

Fig. 19. T-cell dynamics, optimal dosage profiles of RDV, 3TC and ZDV viral load dynamics for optimal dosage regimen

Такая целевая функция соответствует следующим требованиям: максимизация продолжительности жизни пациента и балансировка качества жизни и нагрузки на организм в виде побочных эффектов. На рисунке 19 приведен график изменения численности здоровых Т-клеток, доз антиретровирусных препаратов и вирусной нагрузки при найденном оптимальном режиме терапии. Заметим, что для найденного режима

уровень CD4^+ Т-клеток не опускается на всем протяжении лечения ниже 700 клеток на mm^3 ; использование препаратов на единицу времени сокращено на ~70% для RDV, ~90% для 3ТС, а препарат ZDV был использован в количествах менее 1% от стандартной дозы; уровень побочных эффектов был снижен до ~0.22 (по отношению к самому «вредному» препарату при стандартной дозе).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из рисунков 16, 17, структурированные терапевтические прерывания позволяют эффективно контролировать и чувствительный, и устойчивые к лекарствам вирусы, снижая на два порядка уровень вирусной нагрузки, продлевая в два раза длительность хронической фазы инфекции. Кроме того, СТП снижают негативную нагрузку лекарств на организм, что позволяет пациенту легче переносить терапию подобными препаратами.

ВЫВОДЫ

В результате исследования нами была построена расширенная модель иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию, учитывающая влияние заболевания на динамику некоторых (ТТГ, Т3, Т4) гормонов и, соответственно, влияние этих гормонов на иммунный ответ, а также оценены некоторые параметры соответствующих уравнений. Проведена оценка чувствительности модели к параметрам гормонального блока.

Показана возможность построения оптимального режима лечения ВИЧ-инфекции с помощью трех антиретровирусных препаратов, при котором не допускается перехода ВИЧ-инфекции в СПИД в течение заданного периода времени после начала заболевания. При этом режиме суммарная величина побочных эффектов минимальна, а количество незараженных CD4+ Т-клеток поддерживается на как можно большем уровне.

Разработанный алгоритм оптимизации режима введения антиретровирусных препаратов можно применять к поиску режимов лечения не только на основе антиретровирусной терапии, но и в комбинации с иммуномодулирующими препаратами. Это открывает возможность реализации персонализированных подходов к терапии ВИЧ-инфекции с учетом побочных эффектов и стоимости лекарств.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследования в данной работе проводились при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 17-01-00636) и Министерства образования и науки РФ по Программе повышения конкурентоспособности РУДН «5-100» среди ведущих мировых научно-образовательных центров на 2016—2020 гг.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Черешнев В.А., Бочаров Г.А., Ким А.В., Бажан С.И., Гайнова И.А., Красовский А.Н., Шмагель Н.Г., Иванов А.В., Сафронов М.А., Третьякова Р.М. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции. М.—Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016. 230 с.
2. Marios M. Hadjiandreou, Raul Conejeros, Ian Wilson. HIV treatment planning on a case-by-case basis. World Academy of Science, Engineering and Technology. Vol. 3. 2009-08-25.
3. Klaus Kapelari, Christine Kirchlechner, Wolfgang Högl, Katharina Schweitzer, Irene Virgolini, Roy Monaco. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study // BMC Endocrine Disorders 27 November 2008.
4. Розен В.Б. Основы эндокринологии: Учебник. 3-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1994. 384 с.
5. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер с англ. СПб.—М.: Невский диалект; Издательство «БИНОМ», 2001. 336 с.
6. Усова Н.Н. Йодсодержащие тиреоидные гормоны и их влияние на нервную систему // Медицинские новости. 2012. № 4.
7. Забелина В.Д. [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 45, № 4. С. 10—14.
8. Семенова И.Н. // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35, № 2. С. 41—56.
9. Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Брагермана. М.: Медицина, 2000. 432 с.
10. Васильева Е.М., Баканов М.И. // Биомед. химия. 2005. Т. 51. Вып. 6. С. 581—602.
11. Panos Macheras, Athanassios Iliadis. Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. Springer, Heidelberg, 2006.
12. Süli Endre, Mayers David. An Introduction to Numerical Analysis. Cambridge University Press, 2003.
13. Kirkpatrick S., Gelatt Jr. C.D., Vecchi M.P. Optimization by Simulated Annealing // Science. 1983. 220 (4598): 671—680.
14. Славянская Т.А., Сепиашивили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии. Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6. № 2. С. 42.



© Савинкова А.А., Савинков Р.С., Бахметьев Б.А., Бочаров Г.А., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 16.01.2019

Принята 14.03.2019

MATHEMATICAL MODELING AND CONTROL OF HIV INFECTION DYNAMICS TAKING INTO ACCOUNT HORMONAL REGULATION

A.A. Savinkova¹, R.S. Savinkov^{1,2}, B.A. Bakhmetyev³, G.A. Bocharov¹

¹Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
“Peoples’ Friendship University of Russia”, Moscow, Russia

³Department of Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms
of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Abstract. *Aims:* The problem of effective treatment of HIV-infected patients is an important task of clinical virology and immunology due to the high cost of drugs, the presence of side effects and the need for strict adherence to the schedule of drug intake for patients. Therefore, the urgent task is to develop new approaches to optimize the use of antiretroviral therapy to reduce the cost of treatment and to improve the quality of life for patients. The tasks are addressed to test the hypothesis that the system of therapeutic interruptions in the treatment of HIV infection can give better results (both the duration and comfort of the patient’s life, and the need for fewer drugs) compared with regular medication in standard doses.

Methods: In this work, an extended version of the mathematical model of the immune response in HIV infection (proposed in Hadjiandreou et al., 2009) was constructed to take into account the hormonal regulation of the immune response and the impact of antiretroviral drugs on the course of the disease, the calibration of the parameters of the resulting model to match the actual trends of the disease and the search for an optimal treatment strategy. The model is formulated as a system of ordinary differential equations. The therapy optimization is modeled following the structured treatment interruption approach using the methods of simulated annealing and the simplex method. The mathematical model and optimization methods are implemented in C++.

Results: It has been shown that in treating HIV-infected patients, it is possible to significantly (up to 3 times) reduce the total amount of required medications simultaneously with an increase in the duration of the period with a high quality of life (due to reducing the intensity of side effects) during antiretroviral therapy.

Conclusion: The use of mathematical models and optimization methods opens up the possibility for the implementation of personalized approaches to the treatment of HIV infection, taking into account the side effects, the hormonal status of patients and the cost of drugs.

Key words: immunology, mathematical modeling, HIV, bioinformatics

Corresponding author: Bocharov Gennady Alekseevich, Doctor of Physics and Mathematics, Leading Researcher, Marchuk Institute of Numerical Mathematics of RAS, Moscow, Russia

E-mail: bocharov@m.inm.ras.ru

ORCID: 0000-0002-5049-0656

REFERENCES

1. Chereshnev V.A., Bocharov G.A., Kim A.V., Bazhan S.I., Gaynova I.A., Krasovsky A.N., Shmagel N.G., Ivanov A.V., Safronov M.A., Tretyakov R.M. Introduction to the tasks of modeling and managing the dynamics of HIV infection. Moscow; Izhevsk: Institute for Computer Studies, 2016.
2. Marios M. Hadjiandreou, Raul Conejeros, Ian Wilson. HIV treatment planning on a case-by-case basis. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. Vol. 3. 2009-08-25.
3. Klaus Kapelari, Christine Kirchlechner, Wolfgang Högler, Katharina Schweitzer, Irene Virgolini, Roy Moncayo. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocrine Disorders* 27 November 2008.
4. Rosen V.B. Basics of Endocrinology: Textbook. 3rd ed. Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1994. 384 p.
5. William M. Kettayl, Ronald A. Arches. Pathophysiology of the endocrine system. Per from English. SPb.; M.: Nevsky dialect; Publishing house “BINOM”, 2001. 336 p.

6. Usova N.N. Iodine-containing thyroid hormones and their effect on the nervous system. *Medical news*. 2012. № 4.
7. Zabelina V.D. [and others]. *Problems of endocrinology*. 2000. Vol. 45, No 4. P. 10—14.
8. Semenyenya I.N. *Successes fiziol. sciences*. 2004. V. 35, No 2. P. 41—56.
9. Diseases of the thyroid gland. Ed. L.I. Bramerman. Moscow: Medicine, 2000. 432 p.
10. Vasilyeva E.M., Bakanov M.I. *Biomed. chemistry*. 2005. Vol. 51, No. 6. P. 581—602.
11. Panos Macheras, Athanassios Iliadis. *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*. Springer, Heidelberg, 2006.
12. Süli Endre, Mayers David (2003). Cambridge University Press.
13. Kirkpatrick S., Gelatt Jr C.D., Vecchi M.P. (1983). Optimization by Simulated Annealing. *Science*. 220 (4598): 671—680.
14. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I. Role of Cytokines in Immunopathology. *Allergology and Immunology*. 2005. Vol. 6, No 2. P. 42.



© A.A. Savinkova, R.S. Savinkov, B.A. Bakhmetyev, G.A. Bocharov, 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 16.01.2019
Accepted 14.03.2019

ОБЗОР.

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
REVIEW. SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION**

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114

**ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА:
ПРЕДПОСЫЛКИ К ТРАНСФОРМАЦИИ И КОМПОНЕНТЫ**

**Р.А. Хальфин¹, В.В. Мадьянова¹, О.Е. Качкова², И.Д. Демина²,
Т.И. Кришталева², Е.Н. Домбровская², К.С. Мильчаков¹, Ю.Ю. Розалиева¹**

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГОБУ ВО «Финансовый университет при Правительстве РФ», Москва, Россия

Цель исследования. Провести анализ концепции создания пациентоориентированной медицины, предпосылок ее появления, сложностей внедрения в существующие системы здравоохранения на основе имеющегося зарубежного опыта.

Материалы и методы. В качестве основных материалов исследования использовались источники зарубежной литературы, в которых представлена концепция пациентоориентированной медицины, проведен анализ предпосылок изменения моделей здравоохранения в странах Евросоюза, США и Азии в соответствии с принципами пациентоориентированной медицины, а также приведены данные о компонентах и уровнях пациентоориентированной медицины зарубежных стран.

Результаты. Проанализированные литературные источники достаточно полно описывают сложности внедрения пациентоориентированной медицины в существующие системы здравоохранения. Особое внимание необходимо уделять мультидисциплинарному подходу, преимущества на разных уровнях медицинской помощи и эффективной коммуникации между врачом и пациентом на пути интеграции данной модели в клиническую практику. Проведен анализ доступности медицинской помощи в развитых странах и ее зависимости от социального статуса, этнической принадлежности и заболевания пациента.

Заключение. Пациентоориентированная медицина является новой моделью планирования, осуществления и оценки медицинских услуг, которая основывается на взаимовыгодных партнерских отношениях между медицинскими работниками, пациентами и членами их семей. Принимая во внимание существующие на сегодняшний день проблемы отечественного здравоохранения, внедрение пациентоориентированной модели позволит существенно повысить качество оказания медицинской помощи населению нашей страны. В мировом масштабе внедрение принципов этой модели далеко от завершения. В Российской Федерации целенаправленные работы в этом направлении требуют дополнительного научного поиска, систематизации имеющихся данных, разработки новых правовых документов.

Ключевые слова: пациентоориентированная медицина, здравоохранение, коммуникация, неравенство, деперсонализация пациентов

Автор, ответственный за переписку: Розалиева Юлия Юрьевна; кандидат медицинских наук; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Высшая школа управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением; адрес: 109004, ул. Александра Солженицына, д. 28, стр. 1, г. Москва, Россия. E-mail: uur@hsha.ru

Хальфин Р.А. ORCID: 0000-0001-7406-9826; SPIN-код eLibrary: 3332-6407

Мадьянова В.В. ORCID: 0000-0003-2328-2939; SPIN-код eLibrary: 3430-5145

Качкова О.Е. ORCID: 0000-0003-1439-2845; SPIN-код eLibrary: 7875-4873

Демина И.Д. ORCID: 0000-0003-2817-5462; SPIN-код eLibrary: 3293-7360

Кришталева Т.И. ORCID: 0000-0003-4297-5917; SPIN-код eLibrary: 5890-6292
Домбровская Е.Н. ORCID: 0000-0002-3298-4337; SPIN-код eLibrary: 8200-4079
Мильчаков К.С. ORCID: 0000-0003-4092-2539; SPIN-код eLibrary: 1176-1203
Розалиева Ю.Ю. ORCID: 0000-0003-3577-6178; SPIN-код eLibrary: 9971-0891

Для цитирования: Хальфин Р.А., Мадьянова В.В., Качкова О.Е., Демина И.Д., Кришталева Т.И., Домбровская Е.Н., Мильчаков К.С., Розалиева Ю.Ю. Пациентоориентированная медицина: предпосылки к трансформации и компоненты // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 1. С. 104—114. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114.

For citation: Khalfin R.A., Madyanova V.V., Kachkova O.E., Demina I.D., Krishtaleva T.I., Dombrovskaya E.N, Milchakov K.S., Rozalieva Yu.Yu. (2019). Patient-Centered Medicine: Background to the Transformation and Components. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 104—114. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114.

ПРЕДПОСЫЛКИ ТРАНСФОРМАЦИИ СУЩЕСТВУЮЩИХ МОДЕЛЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СТРАНАХ ЕВРОСОЮЗА, США И АЗИИ К КОНЦЕПЦИИ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

XX век в своем историческом развитии ознаменовался бурным развитием всех сфер человеческой деятельности: научно-технической, гуманитарной, социокультурной. Достижения фундаментальной и клинической медицины привели к значительному росту продолжительности жизни, позитивной динамике демографических показателей и качества жизни людей по всему миру, в первую очередь в развитых странах. Данный рывок оказался возможен благодаря большому прогрессу, достигнутому в сфере биотехнологии, фармацевтической отрасли и медицинского оборудования, развитию и внедрению информационно-коммуникационных технологий, а также за счет растущего внимания профессионального сообщества и систем здравоохранения к целевым показателям общественного здоровья и кооперации международных усилий в сфере здоровья человека и здравоохранения [1].

Важной движущей силой стало повсеместное внедрение принципов медицины, основанной на доказательствах. Последняя опирается на результаты методологически корректных клинических исследований, в ходе которых данные, полученные в результате выборочных исследований, подвергаются статистическому анализу с последующей экстраполяцией полученных

результатов на всю целевую популяцию. В процессе развития концепции доказательной медицины были разработаны различные дизайны контролируемых и неконтролируемых аналитических исследований, а также инструменты для обобщения данных в ходе систематического обзора и проведения метаанализа [2]. И хотя подход выборочного метода абсолютно оправдан с глобальной точки зрения, он не может до конца учитывать все существующие индивидуальные особенности генома, метаболизма и другие биологические аспекты каждого индивидуума. Между тем существует значительный запрос на индивидуализацию клинических решений, несомненно, как со стороны пациентов, так и со стороны профессионального медицинского сообщества [3]. Биомедицинскими предпосылками к удовлетворению этого запроса стали активные исследования в последние десятилетия двадцатого века в области генетики и эпигенетики развития новообразований, революционные индивидуализированные системы определения прогноза и выбора тактики лечения онкопатологии. Аналогичным образом движется процесс в гематологии, кардиологии, неврологии и других областях клинической медицины [4—6]. Больших результатов уже удалось достигнуть в таких направлениях, как фармакогеномика и метаболомика, которые особенно подчеркивают биологическую уникальность каждого пациента.

С другой стороны, стоит отметить, что экспоненциальный рост технологического уровня

медицины привел к неизбежному повышению затрат на здравоохранение со стороны государственных бюджетов, страховых компаний и личных средств граждан. Ежегодные расходы на здравоохранение превышают в большинстве развитых стран 10% от ВВП, в США эта цифра составляет приблизительно 17% [7]. В этих условиях фокус внимания систем здравоохранения смещается на мероприятия по профилактике заболеваний, которая связана с гораздо меньшими финансовыми затратами по сравнению с лечением наступившего заболевания и реабилитацией.

Однако эффективная профилактика невозможна без учета индивидуальных особенностей пациента и формирования долговременной коммуникации между ним и клиническими специалистами [8]. Более того, важным фактором изменения модели здравоохранения на пациентоориентированный вариант стало изменение парадигмы здравоохранения с появлением в нем очевидных рыночных черт и приобретение пациентом роли «клиента-потребителя», за выбор которого происходит борьба в конкурентной среде поставщиков медицинских услуг. Пациентоориентированность в этом контексте можно интерпретировать как «клиентоориентированность», которая является неперенным атрибутом рыночных отношений [9].

Таким образом, все вышеописанные предпосылки обусловили сдвиг систем здравоохранения по всему миру в сторону элементов пациентоориентированной модели. В данном обзоре приводится краткий анализ данного феномена, его истории, составляющих, преимуществ и сопряженных проблем.

КОМПОНЕНТЫ И УРОВНИ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ (МОДЕЛИ) ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН

В целом, можно утверждать, что пациентоориентированная медицина реализуется на двух уровнях: системном и персональном, и оба этих уровня нуждаются в детальном рассмотрении [10].

Сложности в реализации данной концепции на системном уровне в первую очередь включают в себя интеграцию и доступ. Проблема интеграции заключается в отсутствии повсеместной унифицированной имплементации утвержденных идей. Так, перемещаясь от одной больницы к другой, от одного клинициста к другому, от врача общей практики к профильному специалисту, пациент рискует пострадать от отсутствия этой унификации, если система построена вокруг отдельных ее компонентов, нежели на самом пациенте как ее центре. Наиболее уязвимыми в этом случае являются пациенты высокого риска: коморбидные и глубоко пожилые.

Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) проводила информационный опрос представителей национальных систем здравоохранения 26 стран; в результате был сделан вывод о существенной дискоординации между различными секторами здравоохранения и отдельными лечебно-профилактическими учреждениями [11].

Доклад ОЭСР свидетельствует о том, что в большинстве случаев политика здравоохранения направлена на снижение частоты и продолжительности дорогостоящей госпитализации пациентов с хроническими заболеваниями и на смещение фокуса внимания в сторону высококачественной пациентоориентированной амбулаторной медицины. Эксперты отметили, что внедрение практики кейс-менеджмента способствует повышению качества оказываемых медицинских услуг, однако еще более эффективный обмен информацией между различными звеньями структуры здравоохранения может быть достигнут путем повсеместной имплементации системы электронной медицинской документации.

В качестве другого потенциального решения предложена ориентация на мультидисциплинарные команды клиницистов, которые позволяют обеспечивать гораздо более высокий уровень координации по сравнению с сольной практикой семейной врача. В ряде других публикаций также

подчеркивается исключительная важность мультидисциплинарного подхода в рамках пациентоориентированной медицины, что обеспечивает улучшение клинических исходов и удовлетворенность со стороны пациента [12]. Так, N. Avisar и др. (2017) в рамках своего исследования описали, что применение мультидисциплинарного пациентоориентированного подхода обеспечило быструю и эффективную интеграцию инновационных схем противовирусной терапии хронического гепатита С на территории одного из районов Израиля [13].

Другим существенным системным аспектом пациентоориентированного здравоохранения является его доступность. Для эффективного функционирования возможности системы должны соответствовать потребностям пациентов, и при этом данное соответствие должно достигаться с минимальной задержкой [14]. В том случае, если потребности превышают возможности в любой точке системы, это чревато развитием нестабильности и дезорганизации такой системы.

Следует учитывать, что различные категории пациентов имеют неодинаковый доступ к системе здравоохранения, и речь идет не только и не столько о финансовом аспекте.

Проблема неравенства доступа к медицинской помощи остается не до конца изученной и разрешенной для большинства национальных систем здравоохранения. Так, для малообразованных людей, а также для глубоко пожилых пациентов, для лиц с языковым барьером, психическими заболеваниями или наркотической зависимостью доступ к системе здравоохранения сопряжен с большими сложностями [15]. Кроме того, существуют объективные трудности, связанные с устоявшимся трудовым распорядком специалистов здравоохранения, как то: необходимость заблаговременного назначения даты приема (что не всегда возможно и предсказуемо), отсутствие возможности связаться с врачом по телефону или через электронную почту, регламентированные часы приема и рабочие дни.

Многие врачи уже сталкиваются с переработками, но при этом потребность в увеличении доступности каждого отдельного клинициста для максимально широкого круга пациентов неизменно возрастает.

Таким образом, проблему доступа признают как пациенты, так и врачи. Специалисты Канадской медицинской организации проводили соответствующий опрос домохозяйств, в ходе которого респонденты оценили степень доступности и пациентоориентированности локальной системы здравоохранения в среднем на 5,63 балла из 10 возможных.

Наиболее негативный отклик получила проблема, связанная с избыточной тратой времени в ожидании приема клинициста. На эту же проблему обращали внимание и сами канадские врачи [16]. В другом крупном анкетировании с участием 1369 человек более 15% респондентов назвали различные временные ограничения (в том числе длительность ожидания, невозможность своевременной записи на прием и т.п.) основной причиной, по которой они избегают обращаться за рутинной медицинской помощью [17].

Эксперты предлагают различные идеи для решения проблемы доступа к медицинской помощи первичного звена, в том числе обслуживание в режиме «24/7», возможность посещения врача «день-в-день», ограничение количества временных интервалов бронирования (чтобы небронированные слоты могли использоваться пациентами, у которых потребность в приеме возникла внезапно) и др.

Американский Институт Усовершенствования Здравоохранения (ИИ) разработал специальную модель улучшенного доступа пациентов к медицине первичного звена. Данная модель предусматривает реализацию трех стратегий: 1) увеличение возможностей системы предвидеть и абсорбировать запросы со стороны популяции; 2) обеспечение соответствия между потребностями и ресурсами (человеческими, логистическими, техническими и пр.); 3) реструктуризация

системы с целью повышения ее эффективности. Операционно ИИ предлагает имплементировать цикл «планируй-пробуй-изучай-делай» с целью проверки жизнеспособности вносимых изменений в систему здравоохранения; данный цикл предусматривает следующую последовательность действия: планирование и разработка идеи, ее локальное тестирование, наблюдение и анализ результатов и впоследствии повсеместную имплементацию [ИИ].

В литературе озвучиваются и некоторые другие способы улучшения доступа к системе здравоохранения, как то: групповые визиты, проведение приема медицинскими работниками, не являющимися врачами, консультации по телефону, развитие каналов онлайн-коммуникаций [18]. В нескольких публикациях зафиксировано, что практика групповых визитов является высокоэффективной с точки зрения повышения приверженности пациентов к лечению, улучшения исходов и снижения количества госпитализаций [19]. Телефонные консультации (в том случае, если физическое обследование и манипуляции не являются необходимыми) позволяют значительно сэкономить время врача и пациента, а также снизить затраты, связанные с проведением полноценного «офисного» приема.

Эффективность телефонных консультаций была зафиксирована в ходе исследований для широкого круга пациентов (с такими патологиями, как депрессия, бронхиальная астма, инфекции мочевыводящих путей и т.д.) [20, 21].

Глобальное распространение Интернета и различных вариантов онлайн-коммуникаций предоставило клиницистам уникальный способ установления коммуникации с пациентами. Результаты масштабных опросов показывают, что подавляющее большинство пациентов могут и хотят использовать интернет-сервисы для контакта с клиническими специалистами, а более трети респондентов еще и выразили готовность использовать их за личные средства.

Говоря о пациентоориентированной медицине со стороны клинического специалиста,

необходимо выделить два ключевых компонента: 1) эффективная коммуникация между врачом и пациентом и 2) совместный процесс принятия решений.

Эффективная коммуникация предусматривает глубокое понимание различных аспектов жизни пациентов, культурных ценностей и оценку их потенциального влияния на его (ее) здоровье с последующим донесением информации пациенту в манере, которая является а priori уважительной к его личности.

Несмотря на важность данного аспекта пациентоориентированной медицины, проблемы в коммуникативной сфере носят глобальный характер и зачастую пронизывают систему здравоохранения на всех уровнях. Донесение некоторых сведений (например, данные о возможных рисках) представляется особенно сложным процессом, особенно при контакте с пациентами с низкой медицинской грамотностью [10].

Неравенство. Ранее уже упоминалась проблема затрудненного доступа к системе здравоохранения, проистекающая из неравенства пациентов с точки зрения социально-экономического статуса, образования, этнической принадлежности и других подобных характеристик. Предполагается, что повсеместное внедрение концепции пациентоориентированной медицины поможет преодолеть эту проблему. Известно, что расово дискордантные визиты (когда врач и пациент относятся к разным расам) ассоциируются с меньшим взаимопониманием между больным и клиницистом, меньшим удовлетворением от коммуникации со стороны последнего, худшим комплаенсом по сравнению с конкордантными приемами. Представители национальных меньшинств могут быть менее информированы о своем состоянии и в меньшей степени вовлечены в процесс принятия решений [18].

В данном контексте интересным оказывается опыт изучения данного вопроса американскими исследователями J. Blanchard, N. Lurie (2004): проводилось анкетирование 3500 взрослых пациентов на предмет, чувствуют ли они уважение

со стороны работников системы здравоохранения [22]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что представители национальных меньшинств, а также лица с низким уровнем знания английского языка чаще сталкивались с неуважением или снисходительно-осуждающим отношением со стороны врача. В целом, 29% лиц, относящихся к монголоидной расе, 22% латиноамериканцев, 19% афроамериканцев отмечали недостаточно уважительное отношение, в том время аналогичная цифра белых американцев была значительно меньше — около 13%.

Важно обратить внимание на то, что пациенты, которые испытали подобные эмоции на приеме у врача, с большей вероятностью в итоге не следовали его рекомендациям или откладывали обращение за медицинской помощью впоследствии [22].

В работе R.L. Johnson и др. (2004) было показано, что белые врачи в ходе контакта с афроамериканским пациентом имели склонность к вербальному доминированию и, как следствие, снижению пациентоориентированности. В литературе отмечено, что продолжительность расово конкордантного врачебного приема в среднем выше, а сам он носит более вовлекающий характер [23—25].

Языковой барьер представляет еще одну существенную проблему, которая может существенно лимитировать коммуникацию между врачом и пациентом. Так, в одном из исследований было показано, что латиноамериканским пациентам, которые не владеют английским языком, с большей вероятностью не будут разъяснены нежелательные явления, ассоциированные с применением лекарственного препарата, что приведет к пониженному удовлетворению от визита и сниженной эффективности последующего лечения [26].

В другом исследовании было отмечено, что пациенткам, которые разговаривали с врачом на одном языке, с большей вероятностью была выполнена скрининговая маммография в течение последующих двух лет, что является прямым

свидетельством огромной значимости коммуникации в эффективной профилактике [23]. Очевидным решением проблемы языкового неравенства является привлечение к клиническому процессу лингвистов, в том числе на удаленной основе, с применением онлайн-технологий. В исследованиях было показано, что обращение к услугам специалистов по межкультурной коммуникации в таких ситуациях ассоциируется с повышением качества оказываемых медицинских услуг [27].

Деперсонализация пациентов. На всех уровнях системы здравоохранения существует проблема утраты клиницистами восприятия пациентов как индивидуальных личностей. Деперсонализация является естественным защитным механизмом, который позволяет врачу работать в постоянном стрессе, связанном с человеческими страданиями и смертью. События, которые для каждого пациента являются уникальными и жизненно важными, в сознании врача трансформируются в рутинные и категориальные [28].

Деперсонализация, вероятно, имеет более распространенный характер в критических условиях (например, в отделениях реанимации и интенсивной терапии), однако данная проблема свойственна всем без исключения направлениям медицины и, безусловно, является несовместимой с пациентоориентированным здравоохранением.

Коммуникация с особыми категориями пациентов. Отдельной проблемой является коммуникация с пациентами с психиатрическими заболеваниями. По данным исследований, проведенных в США, Великобритании, Германии и Италии, ни психиатры, ни врачи общей практики не склонны вовлекать таких пациентов в процесс принятия клинических решений. Вместе с тем, по некоторым данным, клинические исходы депрессии являются благополучными в том случае, если решения принимаются совместно. При этом установлено, когнитивные нарушения являются более значимыми предикторами невовлечения пациента в процесс принятия решения, нежели психотические симптомы.

Для таких пациентов разрабатываются специальные адаптированные рекомендации, направленные на повышение их осведомленности об их состоянии здоровья без провоцирования защитного или агрессивного поведения. Другими категориями пациентов, коммуникация с которыми сопряжена с существенными трудностями, являются лица с наркотической зависимостью, дети и глубоко пожилые лица [10].

Совместный процесс принятия решений касается вариантов лечения, профилактики, стратегического видения здоровья пациента в целом. Данный подход предусматривает равноценный информационный вклад как врача, так и больного. Врач предоставляет информацию о заболевании, вариантах лечения, риске, пользе и имеющихся доказательствах. Пациент предоставляет информацию о своих жизненных принципах, установках, предпочтениях по лечению и общей цели. Совместные решения принимаются в самых различных клинических условиях: в кабинете врача поликлиники, в отделении стационара, в реанимации, в учреждениях длительного пребывания пациента (например, в санаториях и домах престарелых) и т.д.

Следует иметь в виду существование интер- и интраиндивидуальной вариативности степени вовлечения пациентов в процесс принятия решений. Интериндивидуальная вариативность подразумевает, что разные пациенты проявляют неодинаковое стремление быть участниками данного процесса, что зависит от культурной среды, социально-экономического статуса, образования и других факторов. Интраиндивидуальная вариативность означает, что один и тот же больной может активно вовлекаться в процесс принятия решений в одной ситуации, но в другой — полностью абстрагироваться и всецело положиться на опыт и экспертизу врача [29].

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что основными предпосылками к развитию пациентоориентированной концепции явились: прорывной рост технологического уровня медицины и, как следствие, существенное увеличение

связанных с ней финансовых расходов, которые тяжелым бременем ложатся на бюджеты государств, страховых компаний и потребителей. Закономерным ответом национальных систем здравоохранения явились меры, направленные на развитие первичного амбулаторного звена медицины, профилактики заболеваний и укрепления здоровья, поскольку данная стратегия более целесообразна как с экономической, так и с медицинской точек зрения. Реализация эффективной профилактики является одной из задач пациентоориентированной медицины, поскольку она по определению предусматривает создание длительных доверительных отношений между клиницистом и субъектом и предполагается самое активное вовлечение последнего в процесс принятия решений.

Следует также отметить очевидный сдвиг современной медицины в сторону рыночных отношений, в рамках которых клиентоориентированность является одним из важнейших конкурентных преимуществ.

Пациентоориентированная медицина реализуется на системном и личном уровнях. Основными системными аспектами являются интеграция (повсеместное унифицированное внедрение концепции) и доступность (обеспечение соответствия между возможностями системы и потребностями со стороны популяции).

Основными проблемами в данном случае являются гетерогенность медицинской среды, отсутствие преемственности между различными лечебно-профилактическими учреждениями, неодинаковая доступность системы здравоохранения для различных категорий населения и т.д.

На персональном уровне (на уровне клинициста) основными компонентами пациентоориентированной медицины являются эффективная коммуникация (как между медицинским работником и пациентом, так и внутри профессионального сообщества), активное вовлечение последнего в процесс принятия решений. Основными проблемами на данном уровне являются существование расовых/этнических предрассудков, язы-

ковые и культурные барьеры, дегерсонализация пациентов, медицинская грамотность населения, которая может варьировать в очень широком диапазоне, сложности в коммуникации с особыми категориями пациентов (пациенты с психическими заболеваниями, пожилые, наркоманы, дети) и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резюмируя все вышесказанное, следует отметить, что пациентоориентированная медицина — это сравнительно новая модель планирования, осуществления и оценки медицинских услуг, которая основывается на взаимовыгодных партнерских отношениях между медицинскими работниками, пациентами и членами их семей.

Концепцию пациентоориентированной медицины следует отличать от персонифицированной (прецизионной) медицины: несмотря на некоторую идейную общность (которая заключается в стремлении обеспечить индивидуализацию и кастомизацию медицинской помощи), эти две концепции имеют принципиально разный философский и научный базис, а потому скорее дополняют друг друга, но являются неодинаковыми сущностями.

Концепция пациентоориентированной медицины при ее надлежащей имплементации ассоциируется с улучшением клинических исходов, повышением удовлетворенности и комплаентности со стороны пациентов. Между тем внедрение принципов этой модели далеко от завершения как глобально, так и в пределах конкретной юрисдикции, в том числе и в Российской Федерации, в которой целенаправленные работы в этом направлении, по сути, начались совсем недавно и требуют дополнительного научного поиска, систематизации имеющихся данных, разработки новых правовых документов и других временных и ресурсозатратных шагов.

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы по теме: «Разработка организационной модели пациентоориентированной медицины в Российской Федерации», УДК 61, Регистрационный № НИОКР АААА-А18-

118052490066-2, Регистрационный № ИКРБС, выполняемой ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве РФ».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Thimbleby H.* Technology and the future of healthcare // *J. Public Health Res.* 2013. Т. 2. № 3. С. 28.
2. *Mellis C.* Evidence-based medicine: What has happened in the past 50 years? // *J. Paediatr. Child Health.* 2015. Т. 51. № 1. P. 65—68.
3. *Mathur S., Sutton J.* Personalized medicine could transform healthcare (Review) // *Biomed. Reports.* 2017.
4. *Thibaut F.* From basic research to personalized medicine // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2016. Т. 18. № 3. P. 231—232.
5. *Rasool M. et al.* The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities // *BMC Med. Genomics.* 2015. Т. 8. № S1. P. S5.
6. *Zhang L., Hong H.* Genomic Discoveries and Personalized Medicine in Neurological Diseases // *Pharmaceutics.* 2015. Т. 7. № 4. P. 542—553.
7. *Sorenson C., Drummond M., Khan B.B.* Medical technology as a key driver of rising health expenditure: Disentangling the relationship // *Clin. Outcomes Res.* 2013. Т. 5. № 1. P. 223—234.
8. *Ha J.F., Longnecker N.* Doctor-patient communication: a review // *Ochsner J.* 2010. Т. 10. № 1. P. 38—43.
9. *Bardes C.L.* Defining “Patient-Centered Medicine” // *N. Engl. J. Med.* 2012. Т. 366. № 9. P. 782—783.
10. Ontario Medical Association. Patient-Centred Care: Policy Paper. 2010. P. 34—49.
11. *Hofmarcher M.M., Oxley H., Rusticelli E.* Improved health system performance through better care coordination // *OECD Pap.* 2007. Т. 7. P. 1—85.
12. *Epstein N.* Multidisciplinary in-hospital teams improve patient outcomes: A review // *Surg. Neurol. Int.* 2014. Т. 5. № 8. P. 295.
13. *Avisar N. et al.* Multi-disciplinary patient-centered model for the expedited provision of costly therapies in community settings: The case of new medication for hepatitis C // *Isr. J. Health Policy Res.* 2017. Т. 6. № 1.
14. *Murray M.* Process improvement and supply and demand: the elements that underlie integration // *Healthc. Q.* 2009. Т. 13. Spec No. October. P. 37—42.
15. *Arpey N.C., Gaglioti A.H., Rosenbaum M.E.* How Socio-economic Status Affects Patient Perceptions of Health Care: A Qualitative Study // *J. Prim. Care Community Health.* 2017. Т. 8. № 3. P. 169—175.
16. *Schoen C. et al.* A survey of primary care physicians in eleven countries, 2009: perspectives on care, costs, and experiences // *Health Aff. (Millwood).* 2009. Т. 28. № 6.

17. *Taber J.M., Leyva B., Persoskie A.* Why do People Avoid Medical Care? A Qualitative Study Using National Data // *J. Gen. Intern. Med.* 2015. Т. 30. № 3. P. 290—297.
18. *Jayadevappa R., Chhatre S.* Patient centered care — A conceptual model and review of the state of the art // *Open Health Serv. Policy J.* 2011. Т. 4. P. 15—25.
19. *Beck A. et al.* A randomized trial of group outpatient visits for chronically ill older HMO members: The Cooperative Health Care Clinic // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997. Т. 45. № 5. P. 543—549.
20. *Barry H.C. et al.* A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women // *J. Fam. Pract.* 2001. Т. 50. № 7. P. 589—94.
21. *Pinnock H.* Accessibility, acceptability, and effectiveness in primary care of routine telephone review of asthma: pragmatic, randomised controlled trial // *BMJ.* 2003. Т. 326. № 7387. P. 477—479.
22. *Blanchard J., Lurie N.* R-E-S-P-E-C-T: patient reports of disrespect in the health care setting and its impact on care // *J. Fam. Pract.* 2004. Т. 53. № 9. P. 721—730.
23. *Johnson R.L. et al.* Patient race/ethnicity and quality of patient-physician communication during medical visits // *Am. J. Public Health.* 2004. Т. 94. № 12. P. 2084—2090.
24. *Kaplan S.H. et al.* Patient and Visit Characteristics Related To Physicians Participatory Decision-Making Style Results From the Medical Outcomes Study // *Med. Care.* 1995. Т. 33. № 12. P. 1176—1187.
25. *Saha S. et al.* Patient-physician racial concordance and the perceived quality and use of health care // *Arch. Intern. Med.* 1999. Т. 159. № 9. P. 997—1004.
26. *David R.A., Rhee M.* The Impact of Language as a Barrier to Effective Health Care in an Underserved Urban Hispanic Community // *Mt. Sinai J. Med.* 1998. Т. 65. № 5—6. P. 393—397.
27. *Lee L.J. et al.* Effect of Spanish interpretation method on patient satisfaction in an urban walk-in clinic // *J. Gen. Intern. Med.* 2002. Т. 17. № 8. P. 641—646.
28. *Goodrich J., Cornwell J.* Seeing the person in the patient — The Point of Care review paper // *English.* 2008. P. 63.
29. *McCabe R.* Involvement in decision making: the devil is in the detail // *World Psychiatry.* 2017. Т. 16. № 2. P. 155—156.

© Хальфин Р.А., Мадьянова В.В., Качкова О.Е., Демина И.Д., Кришталева Т.И., Домбровская Е.Н., Мильчаков К.С., Розалиева Ю.Ю., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Поступила 10.03.2019

Принята 14.03.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114

PATIENT-CENTERED MEDICINE: BACKGROUND TO THE TRANSFORMATION AND COMPONENTS

R.A. Khalfin¹, V.V. Madyanova¹, O.E. Kachkova², I.D. Demina²,
T.I. Krishtaleva², E.N. Dombrovskaya², K.S. Milchakov¹, Yu.Yu. Rozalieva¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. *Purpose of the study.* To analyze the concept of creating patient-oriented medicine, the prerequisites for its emergence, the difficulties of introducing it into existing health systems based on foreign experience.

Materials and methods. The main materials of the study were used sources of foreign literature, which presents the concept of patient-oriented medicine, analyzed the prerequisites for changing models of health care in the European Union, USA and Asia in accordance with the principles of patient-oriented medicine, as well as data on the components and levels of patient-oriented medicine in foreign countries

Results. The analyzed literature quite fully describes the difficulties of introducing patient-oriented medicine into existing health care systems. Particular attention should be paid to a multidisciplinary approach, continuity at different levels of medical care and effective communication between the physician and the patient towards the integration of this model into clinical practice. The analysis of the availability of medical care in developed countries and its dependence on social status, ethnicity and disease of the patient.

Conclusion. Patient-oriented medicine is a new model for planning, implementing and evaluating medical services, which is based on mutually beneficial partnerships between medical workers, patients and their families. Taking into account the current problems of domestic health care, the introduction of the patient-oriented model will significantly improve the quality of medical care provided to the population of our country. Globally, the implementation of the principles of this model is far from complete. In the Russian Federation, targeted work in this direction requires additional scientific research, systematization of available data, and development of new legal documents

Keywords: patient-centered concept, healthcare system, communication, inequality, depersonalization of patients

Corresponding author: Yulia Rozalieva; candidate of Medical Sciences; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, High School of Healthcare Administration Institute of Leadership and Management in Public Health; address: 109004, st. Alexander Solzhenitsyn, 28, p. 1 Moscow, Russia.

E-mail: uur@hsha.ru

Khalfin R.A. ORCID: 0000-0001-7406-9826

Madyanova V.V. ORCID: 0000-0003-2328-2939

Kachkova O.E. ORCID: 0000-0003-1439-2845

Demina I.D. ORCID: 0000-0003-2817-5462

Krishtaleva T.I. ORCID: 0000-0003-4297-5917

Dombrovskaya E.N. ORCID: 0000-0002-3298-4337

Milchakov K.S. ORCID: 0000-0003-4092-2539

Rozalieva Yu.Yu. ORCID: 0000-0003-3577-6178

REFERENCES

1. Thimbleby H. Technology and the future of healthcare. *J. Public Health Res.* 2013. T. 2. № 3. C. 28.
2. Mellis C. Evidence-based medicine: What has happened in the past 50 years? *J. Paediatr. Child Health.* 2015. T. 51. № 1. P. 65—68.
3. Mathur S., Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare (Review). *Biomed. Reports.* 2017.
4. Thibaut F. From basic research to personalized medicine. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2016. T. 18. № 3. P. 231—232.
5. Rasool M. et al. The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. *BMC Med. Genomics.* 2015. T. 8. № S1. P. S5.
6. Zhang L., Hong H. Genomic Discoveries and Personalized Medicine in Neurological Diseases. *Pharmaceutics.* 2015. T. 7. № 4. P. 542—553.
7. Sorenson C., Drummond M., Khan B.B. Medical technology as a key driver of rising health expenditure: Disentangling the relationship. *Clin. Outcomes Res.* 2013. T. 5. № 1. P. 223—234.
8. Ha J.F., Longnecker N. Doctor-patient communication: a review. *Ochsner J.* 2010. T. 10. № 1. P. 38—43.
9. Bardes C.L. Defining “Patient-Centered Medicine”. *N. Engl. J. Med.* 2012. T. 366. № 9. P. 782—783.
10. Ontario Medical Association. Patient-Centred Care: Policy Paper. 2010. 34—49 p.
11. Hofmarcher M.M., Oxley H., Rusticelli E. Improved health system performance through better care coordination. *OECD Pap.* 2007. T. 7. P. 1—85.
12. Epstein N. Multidisciplinary in-hospital teams improve patient outcomes: A review. *Surg. Neurol. Int.* 2014. T. 5. № 8. P. 295.
13. Avisar N. et al. Multi-disciplinary patient-centered model for the expedited provision of costly therapies in community settings: The case of new medication for hepatitis C. *Isr. J. Health Policy Res.* 2017. T. 6. № 1.
14. Murray M. Process improvement and supply and demand: the elements that underlie integration. *Healthc. Q.* 2009. T. 13 Spec No. № October. P. 37—42.
15. Arpey N.C., Gaglioti A.H., Rosenbaum M.E. How Socio-economic Status Affects Patient Perceptions of Health Care: A Qualitative Study. *J. Prim. Care Community Health.* 2017. T. 8. № 3. P. 169—175.
16. Schoen C. et al. A survey of primary care physicians in eleven countries, 2009: perspectives on care, costs, and experiences. *Health Aff. (Millwood).* 2009. T. 28. № 6.
17. Taber J.M., Leyva B., Persoskie A. Why do People Avoid Medical Care? A Qualitative Study Using National Data. *J. Gen. Intern. Med.* 2015. T. 30. № 3. P. 290—297.
18. Jayadevappa R., Chhatre S. Patient centered care — A conceptual model and review of the state of the art. *Open Health Serv. Policy J.* 2011. T. 4. P. 15—25.
19. Beck A. et al. A randomized trial of group outpatient visits for chronically ill older HMO members: The Cooperative Health Care Clinic. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997. T. 45. № 5. P. 543—549.
20. Barry H.C. et al. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J. Fam. Pract.* 2001. T. 50. № 7. P. 589—94.

21. Pinnock H. Accessibility, acceptability, and effectiveness in primary care of routine telephone review of asthma: pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ*. 2003. Т. 326. № 7387. P. 477—479.
22. Blanchard J., Lurie N. R-E-S-P-E-C-T: patient reports of disrespect in the health care setting and its impact on care. *J. Fam. Pract.* 2004. Т. 53. № 9. P. 721—730.
23. Johnson R.L. et al. Patient race/ethnicity and quality of patient-physician communication during medical visits. *Am. J. Public Health*. 2004. Т. 94. № 12. P. 2084—2090.
24. Kaplan S.H. et al. Patient and Visit Characteristics Related To Physicians Participatory Decision-Making Style Results From the Medical Outcomes Study. *Med. Care*. 1995. Т. 33. № 12. P. 1176—1187.
25. Saha S. et al. Patient-physician racial concordance and the perceived quality and use of health care. *Arch. Intern. Med.* 1999. Т. 159. № 9. P. 997—1004.
26. David R.A., Rhee M. The Impact of Language as a Barrier to Effective Health Care in an Underserved Urban Hispanic Community. *Mt. Sinai J. Med.* 1998. Т. 65. № 5—6. P. 393—397.
27. Lee L.J. et al. Effect of Spanish interpretation method on patient satisfaction in an urban walk-in clinic. *J. Gen. Intern. Med.* 2002. Т. 17. № 8. P. 641—646.
28. Goodrich J., Cornwell J. Seeing the person in the patient — The Point of Care review paper. *English*. 2008. P. 63.
29. McCabe R. Involvement in decision making: the devil is in the detail. *World Psychiatry*. 2017. Т. 16. № 2. P. 155—156.

© Khalfin R.A., Madyanova V.V., Kachkova O.E., Demina I.D., Krishtaleva T.I., Dombrovskaya E.N, Milchakov K.S., Rozalieva Yu.Yu., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 10.03.2019

Accepted 14.03.2019



**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
ORIGINAL ARTICLE. SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION**

УДК 614.258

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-115-127

**ПРИОРИТЕТНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ЛИЧНОСТИ МОЛОДОГО ВРАЧА
НА ПРОФЕССИОНАЛЬНУЮ СФЕРУ ЖИЗНИ
И РЕШЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАДАЧ**

С.М. Милехин¹, Д.П. Дербенев¹, Д.А. Орлов²

¹Тверской государственной медицинской академии, Тверь, Россия

²Конаковская центральная районная больница, Россия

Цель. Целью исследования явилось изучение приоритетной направленности личности молодого врача на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач.

Методика. Приоритетная направленность личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач в качестве составляющей профессиональной социализации молодых врачей определялась нами при помощи психодиагностической методики «Мотивации в профессиональной деятельности», разработанной Б. Бассом. Данная методика позволяет построить личностный профиль обследуемого, опирающийся на три шкалы, характеризующие уровень направленности личности: на «дело», на «себя» и на «общение».

К числу молодых врачей с приоритетной направленностью личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач были отнесены обследованные, в личностном профиле которых уровень направленности «на дело» был самым высоким и при этом превосходил уровень наибольшей из двух оставшихся направленностей не менее, чем на 10%. Процентное соотношение лиц с приоритетной направленностью личности на «дело» составило 35,0%, лиц с приоритетной направленностью на «себя» — 41,0%, на «общение» — 24,0%.

Объектом исследования являлись 600 молодых врачей Тверской области в возрасте до 35 лет со стажем работы по специальности от 1 года. Всего было проанализировано влияние 141 фактора путем сопоставления распределения по их градациям в основной и контрольной группах. Достоверность различий между распределениями оценивалась путем расчета и верификации χ^2 . Наличие достоверного χ^2 ($p < 0,05$) позволяло считать влияние соответствующего фактора статистически достоверным. Для оценки силы влияния факторов применялся коэффициент взаимной сопряженности Чупрова (K).

Результаты. Формированию направленности личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач по градациям репрезентативных факторов условий и образа жизни способствует: высокий уровень здоровья и активное стремление к здоровому образу жизни; относительно низкий уровень потребления спиртных напитков; относительно высокий уровень оплаты труда; наличие официальных документов морального стимулирования (почетных грамот и благодарностей); факт работы в период обучения в медицинском ВУЗе; относительно благополучные семейные отношения (уровень оценен как отличный, хороший); относительно высокий уровень взаимоотношений с коллегами (оценен как отличный, хороший).

Данная приоритетная направленность личности также является результатом относительно высокой значимости для них в качестве факторов, мотивирующих к труду: гибкий рабочий график; количество достаточной информации о том, что происходит в медицинском учреждении; сложная и трудная работа.

Приоритетная направленность личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач молодых врачей в медицинской организации обуславливается доминированием такой терминальной ценности, как «физическое и психическое здоровье».

Заключение. Сделан вывод, что большее значение для ее формирования имеют факторы условий и образа жизни молодых врачей.

Ключевые слова: молодые врачи, приоритетная направленность личности, профессиональная сфера жизни, решение профессиональных задач

Ответственный за переписку: Милехин Сергей Михайлович — аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом менеджмента ФДПО и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской ГМУ, Тверской государственный медицинский университет, 170000, ул. Советская, 4, Тверь, Россия
E-mail: serzh.milekhin@yandex.ru.

Милехин С.М. SPIN-код: 6895-8703 ORCID: 0000-0002-0371-1882.

Дербенев Д.П. ORCID: 0000-0002-1493-5195

Орлов Д.А. ORCID: 0000-0002-5817-3241

ВВЕДЕНИЕ

На уровне Правительства Российской Федерации признано, что кадры в здравоохранении — это интеллектуальный потенциал отрасли, требующий длительной и продуманной подготовки, постоянного профессионального развития каждой кадровой единицы [1, 2]. Согласно Указу Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 необходимо ликвидировать кадровый дефицит в медицинских организациях, обеспечить медицинские организации системы здравоохранения квалифицированными кадрами, внедрить систему непрерывного образования медицинских работников, в том числе с использованием дистанционных образовательных технологий [3].

Наряду с отечественными, зарубежные исследователи в области организации и управления здравоохранением сходятся во мнении о наличии двух ведущих проблем в сфере кадрового потенциала здравоохранения: проблема нарушения профессиональной адаптации специалиста и развитие профессионального выгорания [4, 5], проблема поиска оптимальных форм закрепления специалиста на рабочем месте, а также профессиональное развитие врача [6, 7]. В современной зарубежной литературе по формированию и развитию профессионализма выделен целый ряд факторов, который является структурообразующим в процессе формирования профессиональной идентичности молодого врача, как во время обучения, так и во время первых лет практики [8, 9]. Эти факторы включают в себя индивиду-

альные особенности, особенности внешней среды, такие как дефицит времени [10].

В мировом врачебном сообществе, в частности европейском, идет активный процесс, направленный на развитие врача как профессионала, который постоянно стремится совершенствовать свои навыки [11].

Под приоритетной направленностью личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач понимается качественное выполнение профессиональных обязанностей, деловое сотрудничество и конструктивное решение деловых проблем [12—14]. Данная приоритетная направленность личности отвечает интересам общества и является одним из важнейших условий успешной работы системы здравоохранения [15, 16]. В то же время реальное состояние процессов профессиональной социализации молодых медицинских кадров далеко от оптимального и сопряжено с рядом вопросов, таких как повышение интереса к профессии медицинского работника, улучшение путей трудоустройства молодежи, разработка программ по закреплению молодых специалистов на местах, сопряженного с ускорением процесса адаптации к труду выпускников учебных заведений, их высокой мотивированностью к профессиональному развитию, приверженности организации, а также с обеспечением удовлетворения работодателей качеством профессиональной подготовки молодых специалистов [17—19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этические принципы проведения данного медицинского исследования с участием человека в качестве субъекта были соблюдены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации от 2013 года. Были получены информированные согласия на участие у всех респондентов в данном исследовании.

Приоритетная направленность личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач в качестве составляющей профессиональной социализации молодых врачей определялась нами при помощи психодиагностической методики «Мотивации в профессиональной деятельности», разработанной Б. Бассом [20]. Данная методика позволяет построить личностный профиль обследуемого, опирающийся на три шкалы, характеризующие уровень направленности личности: 1) на «дело» — качественное выполнение профессиональных обязанностей, деловое сотрудничество и конструктивное решение деловых проблем; 2) на «себя» — прямое вознаграждение и удовлетворение себя, агрессивность в достижении статуса, власти, склонность к соперничеству; 3) на «общение» — поддержание отношений с людьми при любых условиях, ориентация на совместную деятельность, но часто в ущерб выполнению конкретных задач.

С целью выявления причин и условий, определяющих приоритетную направленность личности на профессиональную сферу молодых врачей, нами были проанализированы две группы факторов:

- 1) медико-социальные характеристики условий и образа жизни врачей (101 фактор);
- 2) психологические характеристики ценностной и мотивационной сфер личности врачей (40 факторов).

Всего было проанализировано влияние на приоритетную направленность личности,

на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач 141 фактора путем сопоставления распределения по их градациям в основной и контрольной группах. Основная группа состояла из молодых врачей, чья направленность «на дело» была максимальной и превышавшей направленность, имевшую субмаксимальный уровень на 10 и более процентов. Группа контроля включала врачей, чей личностный профиль был иным, чем в основной группе. С целью элиминации влияния на направленность личности в медицинской организации возраста и пола, основная и контрольная группа были подобраны по этим признакам по принципу копия-пара. Достоверность различий между распределениями оценивалась путем расчета и верификации χ^2 . Наличие достоверного χ^2 позволяло считать влияние соответствующего фактора статистически достоверным. С целью оценки силы влияния факторов использовался коэффициент взаимной сопряженности Чупрова (K). Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием лицензионного статистического пакета Statistica 6.0.

Целью исследования явилось изучение приоритетной направленности личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность встречаемости лиц, имеющих приоритетную направленность личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач, среди молодых врачей мужского пола статистически достоверно выше, чем среди женщин ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 1.

Характеристика репрезентативных факторов, отражающих приоритетную направленность личности молодого врача, отражена в таблице 1.

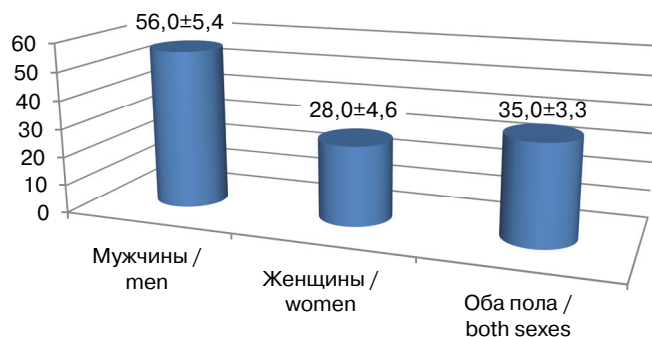


Рис. 1. Распространенность приоритетной направленности личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач у молодых врачей в связи с их полом ($p \pm m$, в %)

Fig. 1. The prevalence of the priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional problems among young doctors in connection with their gender ($p \pm m$, in %)

Таблица 1 / Table 1

Рейтинг-шкала факторов, оказывающих статистически достоверное влияние ($p < 0,05$) на формирование приоритетной направленности личности молодых врачей / The rating-scale of factors having a statistically significant impact ($p < 0.05$) on the formation of the priority orientation of the personality of young doctors

Ранг / Rank	Факторы / Factors	Влияние / Influence	
		Достоверность / Validity	Интенсивность (К) / Strenght
1	Самооценка уровня здоровья / Self-assessment of health level	$\chi^2 = 217,5$ $p < 0,001$	0,72
2	Закрепленность / Fixedness	$\chi^2 = 127,8$ $p < 0,001$	0,56
3	Самооценка уровня оплаты труда / Self-assessment of the level of remuneration	$\chi^2 = 128,1$ $p < 0,001$	0,55
4	Хорошие взаимоотношения с руководством / Good relationships with management	$\chi^2 = 156,0$ $p < 0,001$	0,51
5	Перспектива карьерного роста, возможность стать руководителем / Career prospects, the opportunity to become a leader	$\chi^2 = 143,6$ $p < 0,001$	0,49
6	Самооценка уровня взаимоотношения с членами семьи / Self-assessment of the level of relationship with family members	$\chi^2 = 86,4$ $p < 0,001$	0,45
7	Ценностная ориентация «Материально обеспеченная жизнь» / Value orientation "Financially secure life"	$\chi^2 = 108$ $p < 0,001$	0,43
8	Гибкий рабочий график мотивации / Flexible working hours	$\chi^2 = 93,0$ $p < 0,001$	0,40
9	Работа во время учебы в вузе / Work while studying at University	$\chi^2 = 68,6$ $p < 0,001$	0,39
10	Достаточная информация о том, что происходит в медицинском учреждении / Sufficient information about what is happening in the medical institution	$\chi^2 = 78,9$ $p < 0,001$	0,36
11	Самооценка уровня взаимоотношений с коллегами / Self-assessment of the level of relationships with colleagues	$\chi^2 = 40,4$ $p < 0,001$	0,31
12	Ценностная ориентация «Физическое и психическое здоровье» в иерархии ценностей / Value orientation "Physical and mental health" in the hierarchy of values	$\chi^2 = 51,1$ $p < 0,001$	0,29
13—14	Сложная и трудная работа как фактор трудовой мотивации / Complex and difficult work as a factor of labor motivation	$\chi^2 = 39,1$ $p < 0,05$	0,26
13—14	Наличие работы по совместительству в другой профессиональной сфере / Availability of part-time work in another professional field	$\chi^2 = 27,2$ $p < 0,001$	0,26
15	Наличие официальных документов морального стимулирования / Availability of official documents of moral incentive	$\chi^2 = 25,6$ $p < 0,001$	0,25
16	Самооценка уровня успеваемости в медицинском ВУЗе / Self-assessment of academic performance in medical University	$\chi^2 = 15,4$ $p < 0,001$	0,19
17	Самооценка уровня потребления спиртных напитков / Self-assessment of alcohol consumption	$\chi^2 = 9,9$ $p < 0,001$	0,15
18	Ценностная ориентация «Уверенность в себе» в иерархии ценностей / Value orientation "self-Confidence" in the hierarchy of values	$\chi^2 = 8,9$ $p < 0,05$	0,11

Формированию направленности личности «на дело» способствует высокий уровень здоровья и активное стремление к здоровому образу жизни. Относительно высокий уровень здоровья (оценен как отличный или хороший) отметили 83,3% респондентов из основной группы. В то же время лиц с иной направленностью личности, которые аналогично оценили свой уровень здоровья, в 7 раз меньше. Уровень потребления спиртных напитков относительно высокий (оценен как ежедневный, еженедельный) в основной группе отметили 38,0% респондентов. В контрольной группе в 1,3 раза больше уровень относительно высокого потребления алкоголя, чем в группе с приоритетной направленностью личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач.

Направленность «на дело» представляет производную уровня заработной платы и уровня закрепленности на рабочем месте. Удельный вес молодых врачей из основной группы, чья самооценка уровня оплаты труда относительно высокая (отличная или хорошая) составляет 65,7%. В группе контроля считают таким же образом в 5,5 раз меньше молодых врачей. Среди молодых врачей, ориентированных на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач, незакрепленные составляют 36,7% от числа респондентов, а в контрольной группе данный показатель в 1,9 раз выше. Наличие работы по совместительству в другой профессиональной сфере является отрицательным фактором для формирования приоритетной направленности личности на «дело».

В группе с приоритетной направленностью личности на «дело» не совмещающих работу в другой профессиональной сфере 9,0%, а в группе контроля в 3,3 раза больше. Значительным фактором, способствующими усилению формирования приоритетной направленности личности «на дело», является наличие официальных документов морального стимулирования (почетных грамот и благодарностей). Так, данными регалиями обладают 21,4% врачей из основной группы, в группе с иной направленностью личности таких докторов в 4,5 раза меньше.

Позитивное влияние на формирование приоритетной направленности личности на «дело» оказывает факт работы в период обучения в медицинском вузе. В основной группе лица, которые совмещали работу и обучение, составляют 85,7%, в группе контроля их в 1,8 раза меньше. Относительно высокий уровень успеваемости в медицинском вузе (оценен как отличный, хороший) оказывает негативное влияние на формирование приоритетной направленности личности на «дело». В основной группе относительно высокие показатели по данному критерию отмечены у 35,7%, в контрольной группе данные показатели выше в 1,5 раза.

Сильной направленности личности «на дело» способствует оптимальный уровень взаимодействия с семейным и профессиональным социальным окружением. Свои отношения с членами семьи как относительно благополучные (уровень оценен как отличный, хороший) определили 69,0% респондентов, в контрольной группе такую же оценку семейным отношениям дали почти в 3 раза меньше врачей. Относительно высокий уровень взаимоотношений с коллегами (оценен как отличный, хороший) отметили 61,9% молодых врачей с приоритетной направленностью личности на «дело», а в сравниваемой группе таких врачей в 2 раза меньше.

Выражены отличия в мотивационной и ценностной сферах молодых врачей с приоритетной направленностью личности на «дело», с одной стороны, и их коллег-ровесников, для которых направленность личности на «дело» не является приоритетной.

Приоритетная направленность «на дело» врачей является результатом относительно высокой значимости для них в качестве факторов, мотивирующих к труду: гибкий рабочий график (для 47,6% отнесенных к основной группе); количество достаточной информации о том, что происходит в медицинском учреждении (для 52,3% принадлежащих к основной группе); сложная и трудная работа (для 31,0% лиц из основной группы).

В группе контроля удельный вес тех, для кого данные трудовые мотиваторы также были

сильными, оказался существенно ниже: по мотивирующему фактору гибкого рабочего графика — в 5,0 раз; по мотивирующему фактору количества достаточной информации о том, что происходит в медицинском учреждении — в 3,7 раза; по мотивирующему фактору сложной и трудной работы — в 4,4 раза.

Приоритетная направленность личности на «дело» у врачей формируется также и под влиянием факторов, играющих относительно малую роль в качестве инструментов создания сильной трудовой мотивации. К числу последних относятся: хорошие взаимоотношения с руководством (среди лиц с приоритетной направленностью личности на дело сильно мотивированных этим фактором 14,3%, в контроле — в 5,0 раза больше); перспектива карьерного роста, возможность стать руководителем (в основной группе высокомотивированных им только 23,8%, а в контрольной группе в 3,7 раза больше). Приоритетная направленность личности на «дело» молодых врачей в медицинской организации обуславливается доминированием таких терминальных ценностей, как «физическое и психическое здоровье» (у 71,4% респондентов из основной группы она занимает высокие или средние ранговые позиции), тогда как в контроле в 1,1 раза меньше.

Ведущая направленность личности на «дело» исследуемого контингента обуславливается и относительно низкой значимостью таких ценностей, как «материально обеспеченная жизнь» (всего лишь у 42,8% респондентов из основной группы она занимает высокие или средние ранговые позиции), в контрольной группе лиц, для которых данная ценностная ориентация приоритетна, в 2 раза больше. Также это относится и к «уверенности в себе» (45,3% респондентов из основной группы она занимает высокие или средние ранговые позиции), а в группе контроля лиц, для которых данная ценностная ориентация приоритетна, в 1,3 раза больше.

ВЫВОДЫ

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что формированию направленности личности на профессиональную сферу жизни

и решение профессиональных задач способствуют факторы условий и образа жизни молодых врачей, такие как:

- ◆ высокий уровень здоровья и активное стремление к здоровому образу жизни;
- ◆ относительно низкий уровень потребления спиртных напитков;
- ◆ относительно высокий уровень оплаты труда;
- ◆ наличие официальных документов морального стимулирования (почетных грамот и благодарностей);
- ◆ факт работы в период обучения в медицинском вузе;
- ◆ относительно благополучные семейным отношениям (уровень оценен как отличный, хороший);
- ◆ относительно высокий уровень взаимоотношений с коллегами (оценен как отличный, хороший).

Данная приоритетная направленность личности также является результатом относительно высокой значимости для них в качестве факторов, мотивирующих к труду следующих:

- ◆ гибкий рабочий график;
- ◆ количество достаточной информации о том, что происходит в медицинском учреждении;
- ◆ сложная и трудная работа.

Приоритетная направленности личности на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач молодых врачей в медицинской организации обуславливается доминированием такой терминальной ценности, как «физическое и психическое здоровье».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Москаленко В.Ф., Свиницкий А.С., Цехмистер Я.В. Роль принципов врачебной этики в формировании молодого врача как личности // *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке.* 2010. Т. 12. № 8. С. 410—412.
2. Стародубов В.И. Здоровье нации и система здравоохранения Российской Федерации // *Уровень жизни населения регионов России.* 2005. № 11. С. 65—68.
3. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических за-

- дачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>.
4. Parle J.V., Ross N.M., Doe W.F. The medical care practitioner: developing a physician assistant equivalent for the United Kingdom. *Medical Journal of Australia*, 2017, 185(1):13—17.
 5. Wrede S. Educating generalists: flexibility and identity in auxiliary nursing in Finland // Kuhlmann E., Saks M. Rethinking governance, remaking professions: international directions in health care. Bristol, Policy Press, 2018: 127—140.
 6. Tackling health inequities: from concepts to practice. The experience of Västra Götaland — WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2014. 36 p. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/256783/Tackling-health-inequities-from-concepts-to-practice-The-experience-of-Vastra-Gotaland.pdf.
 7. Strengthening people-centred health services delivery in the WHO European Region: concept note — WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2014. URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/258224/Strengthening-people-centred-health-services-delivery-in-the-WHO-European-Region-concept-note.pdf.
 8. Niemi P. Medical students' professional identity: self-reflection during the preclinical years // *Medical Education* 2017; 31(2):408—415.
 9. Borgstrom E., Cohn S., Barclay S. Medical Professionalism: Conflicting Values for Tomorrow's Doctors // *Intern Med.* 2018; 22(1): 1330—1336.
 10. Mann K.V. Theoretical perspectives in medical education: past experience and future possibilities. *Med Educ.* 2017; 45(1): 60—68.
 11. Apker J., Eggly S. Communicating Professional Identity in Medical Socialization: Considering the Ideological Discourse of Morning Report // *Qualitative Health Research* 2016 (14): 411—429.
 12. Стародубов В.И., Михайлова Ю.В., Леонов С.А. Кадровые ресурсы здравоохранения Российской Федерации: состояние, проблемы и основные тенденции развития // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010. Т. 13. № 1. С. 2.
 13. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы. СПб.: ПИТЕР, 2012.
 14. Barron F.B., Harrington D.M. Creativity, intelligence, and personality // *Annual Review of Psychology*. 1981. № 32. P. 439—476.
 15. Чирикова А.Е. Врачи как профессиональная группа: воспроизводство и поддержание врачебного профессионализма // *Журнал исследований социальной политики*. 2013. Т. 11. № 3. С. 307—320.
 16. Ladd J. Philosophy and the Moral Professions // Swazey J.P., Scher S.R., editors. *Social Controls and the Medical Profession*. Boston, Massachusetts: Oelgeschlager, 1985. P. 37—52.
 17. Пряжников Н.С. Профессиональное и личностное самоопределение. М.: Академия, 2007.
 18. Психология личности и образ жизни / под ред. Е.В. Шороховой. М.: Наука, 1987.
 19. Ермолаева Ю.Н. Профессиональная социализация молодых медицинских работников // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 5. С. 37—41.
 20. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2007.



© Милехин С.М., Дербенев Д.П., Орлов Д.А., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 15.01.2019
Принята 14.03.2019

УДК 614.258
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-115-127

THE PRIORITY ORIENTATION OF THE PERSON OF A YOUNG DOCTOR IN PROFESSIONAL LIFE AND PROFESSIONAL TASKS

S.M. Milekhin¹, D.P. Derbenev¹, D.A. Orlov²

¹Tver regional Maternity Hospital, Tver, Russia

²Konakovo Central District Hospital, Konakovo, Russia

Abstract. Purpose. The purpose of the study was to study the priority orientation of the personality of the young doctor in the professional sphere of life and the solution of professional problems.

Materials and methods. The priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional tasks as a component of the professional socialization of young doctors was determined by us using the psychodiag-

nostic methodology “Motivation in professional activities” developed by B. Bass. This technique allows you to build a personal profile of the subject, based on three scales characterizing the level of orientation of the individual: the “case”, “self” and “communication”.

The number of young doctors with a priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional tasks were attributed to the surveyed, in the personal profile of which the level of orientation “towards the case” was the highest and at the same time exceeded the level of the greatest of the two remaining directions of not less than 10% . The percentage of people with a priority orientation of the individual on the “case” was 35.0%, those with a priority focus on “themselves” 41.0%, on “communication” 24.0%.

The object of the study was 600 young doctors of the Tver region at the age of 35 years with work experience in the specialty from 1 year. In total, the impact of 141 factors was analyzed by comparing the distribution of their gradations in the main and control groups. The significance of differences between distributions was estimated by calculating and verifying χ^2 . The presence of reliable χ^2 ($p < 0.05$) allowed us to consider the influence of the corresponding factor as statistically significant. To assess the strength of the influence of factors, the coefficient of mutual conjugacy of Chuprov (K) was used.

Results. Formation of the orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional tasks on the gradations of representative factors of conditions and lifestyle contributes to: a high level of health and an active desire for a healthy lifestyle, a relatively low level of alcohol consumption, a relatively high level of remuneration; availability of official documents of moral incentives (letters of appreciation and thanks); the fact of work in the period of study in a medical university; relatively prosperous family relationships (level assessed as excellent, good); relatively high level of relationships with colleagues (rated as excellent, good).

This priority orientation of an individual is also the result of a relatively high importance for them as factors motivating the following to work: flexible working hours; the amount of sufficient information about what is happening in the medical institution; difficult and difficult work.

The priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of the professional tasks of young doctors in a medical organization is determined by the dominance of such terminal value as “physical and mental health”.

Conclusion. It is concluded that factors of the conditions and lifestyle of young doctors are of greater importance for its formation.

Keywords: young doctors, priority orientation of an individual, professional life, solution of professional tasks

Corresponding Author: Milekhin Sergey Mikhailovich — graduate student of the Department of Public Health and Health with a course of management of the Faculty of Postgraduate Education and residency Tver State Medical University. Tver State Medical University, Russia, 170000, Sovietskaya st. 4 Tver Russia.

E-mail: serzh.milekhin@yandex.ru

Milekhin S.M. SPIN-код: 6895-8703 ORCID: 0000-0002-0371-1882

Derbenev D.P. ORCID 0000-0002-1493-5195

Orlov D.A. ORCID 0000-0002-5817-3241

Для цитирования:

Милехин С.М., Дербенев Д.П., Орлов Д.А. Приоритетная направленность личности молодого врача на профессиональную сферу жизни и решение профессиональных задач // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 1. С. 115—127. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-115-127.

For citation:

Milekhin S.M., Derbenev D.P., Orlov D.A (2019). The Priority Orientation of the Person of a Young Doctor in Professional Life and Professional Tasks. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 115—127. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-115-127.

At the level of the Government of the Russian Federation, it is recognized that personnel in health care is the intellectual potential of the industry, which requires long-term and well-considered training and constant professional development of each personnel unit [1, 2]. According to the Decree of the President

of the Russian Federation dated 07.05.2018 № 204, it is necessary to eliminate the personnel shortage in medical organizations, provide medical organizations with qualified personnel, introduce a system of continuing education for medical workers, including using distance learning technologies [3].

Along with domestic, foreign researchers in the field of organization and management of health care agree on the existence of two leading problems in the personnel potential of health care: the problem of impaired professional adaptation of a specialist and the development of professional burnout [4, 5], as well as the problem of finding the optimal forms of retention workplace, as well as the professional development of a doctor [6, 7]. In modern foreign literature, the formation and development of professionalism highlighted a number of factors that are structure-forming in the process of forming the professional identity of a young doctor, both during training and during the first years of practice [8, 9]. These factors include individual features, features of the external environment, such as shortage, time [10].

In the global medical community, in particular the European one, there is an active process aimed at developing the doctor as a professional who is constantly striving to improve his skills [11].

The priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional tasks are understood as the qualitative fulfillment of professional duties, business cooperation and constructive solution of business problems [12—14]. This priority orientation of the individual, meets the interests of society and is one of the most important conditions for the successful operation of the health care system [15, 16]. At the same time, the real state of the processes of professional socialization of young medical personnel is far from optimal and involves a number of issues, such as increasing interest in the medical profession, improving ways of employing young people, developing programs to retain young professionals in the field, accelerating the process of adaptation to graduates of educational institutions, their high motivation for professional development, commitment to the organization, as well as ensuring satisfaction Employers quality training of young specialists [17—19].

MATERIALS AND METHODS

The ethical principles of conducting this medical research with human participation as a subject were observed in accordance with the 2013 Helsinki

Declaration of the World Medical Association. Informed consent was obtained for participation from all respondents in this study.

The priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional tasks as a component of the professional socialization of young doctors was determined by us using the psychodiagnostic methodology “Motivation in professional activities” developed by B. Bass [20]. Three scales characterizing the level of orientation of the individual: 1) to “work” — high-quality performance of professional duties, business cooperation Quality and constructive solution of business problems; 2) on “self” — direct reward and self-satisfaction, aggressiveness in achieving status, power, tendency to rivalry; 3) to “communicate” — maintaining relationships with people under any conditions, focusing on joint activities, but often to the detriment of specific tasks.

In order to identify the causes and conditions that determine the priority orientation of the individual to the professional sphere of young doctors, we analyzed two groups of factors:

- 1) medical and social characteristics of the conditions and lifestyle of doctors (101 factors);
- 2) psychological characteristics of the value and motivational spheres of the doctors’ personality (40 factors).

In total, the impact on the priority orientation of the individual on the professional sphere of life and the solution of the professional tasks of the factor by analyzing the distribution of their gradations in the main and control groups was analyzed. The main group consisted of young doctors, whose “business” orientation was maximal and exceeding the directivity, which had a submaximal level of 10 percent or more. The control group included doctors whose personal profile was different than in the main group. In order to eliminate the influence on the orientation of the individual in the medical organization of age and gender, the main and control groups were selected according to these characteristics on the principle of copy-pair. The significance of differences between distributions was estimated by calculating and verifying χ^2 . The presence of reli-

able χ^2 allowed to consider the influence of the corresponding factor as statistically significant. In order to assess the strength of the influence of factors, the coefficient of mutual conjugacy of Chuprov (K) was used. Statistical processing of the material was carried out on a personal computer using the licensed statistical package Statistica 6.0.

The purpose of the study was to study the priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional tasks.

RESULTS AND DISCUSSION

The prevalence of occurrence of persons with a priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional problems among young male doctors is statistically significantly higher than among women ($p < 0.05$), which is reflected in Figure 1.

Characteristics of representative factors reflecting the priority orientation of the personality of the young doctor are shown in Table 1.

Formation of the orientation of the individual “to work” contributes to a high level of health and an active desire for a healthy lifestyle. A relatively high level of health (rated as excellent or good) was noted by 83.3% of respondents from the main group. At the same time, people with a different orientation

of the personality, who similarly estimated their level of health, are 7 times less. The level of alcohol consumption is relatively high (rated as daily, weekly) in the main group was noted by 38.0% of respondents. In the control group, the level of relatively high alcohol consumption is 1.3 times higher than in the group with a priority orientation of the individual towards the professional sphere of life and the solution of professional tasks.

Orientation “to work” is a derivative of the level of wages and levels of tightness in the workplace. The proportion of young doctors from the main group, whose self-assessment of the level of pay is relatively high (excellent or good) is 65.7%. In the control group, in the same way, 5.5 times fewer young doctors are considered. Among young doctors, focused on the professional sphere of life and the solution of professional tasks, not fixed make up 36.7% of the number of respondents, and in the control group this indicator is 1.9 times higher. The presence of part-time work in another professional sphere is a negative factor for the formation of the priority orientation of the individual to the “cause”. In the group with the priority orientation of the individual to the “cause” not combining work in another professional sphere, 9.0%, and in the control group 3.3 times more.

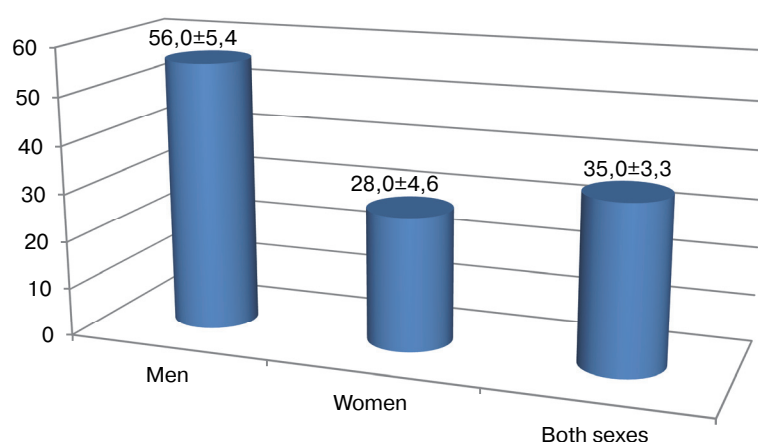


Fig. 1. The prevalence of the priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of professional problems among young doctors in connection with their gender ($p \pm m$, in %)

The rating-scale of factors having a statistically significant impact ($p < 0.05$) on the formation of the priority orientation of the personality of young doctors

Rank	Factors	Influence	
		Validity	Strenght (K)
1	Self-assessment of health level	$\chi^2 = 217,5$ $p < 0,001$	0,72
2	Fixedness	$\chi^2 = 127,8$ $p < 0,001$	0,56
3	Self-assessment of the level of remuneration	$\chi^2 = 128,1$ $p < 0,001$	0,55
4	Good relationships with management	$\chi^2 = 156,0$ $p < 0,001$	0,51
5	Career prospects, the opportunity to become a leader	$\chi^2 = 143,6$ $p < 0,001$	0,49
6	Self-assessment of the level of relationship with family members	$\chi^2 = 86,4$ $p < 0,001$	0,45
7	Value orientation "Financially secure life"	$\chi^2 = 108$ $p < 0,001$	0,43
8	Flexible working hours	$\chi^2 = 93,0$ $p < 0,001$	0,40
9	Work while studying at University	$\chi^2 = 68,6$ $p < 0,001$	0,39
10	Sufficient information about what is happening in the medical institution	$\chi^2 = 78,9$ $p < 0,001$	0,36
11	Self-assessment of the level of relationships with colleagues	$\chi^2 = 40,4$ $p < 0,001$	0,31
12	Value orientation "Physical and mental health" in the hierarchy of values	$\chi^2 = 51,1$ $p < 0,001$	0,29
13—14	Complex and difficult work as a factor of labor motivation	$\chi^2 = 39,1$ $p < 0,05$	0,26
13—14	Availability of part-time work in another professional field	$\chi^2 = 27,2$ $p < 0,001$	0,26
15	Availability of official documents of moral incentive	$\chi^2 = 25,6$ $p < 0,001$	0,25
16	Self-assessment of academic performance in medical University	$\chi^2 = 15,4$ $p < 0,001$	0,19
17	Self-assessment of alcohol consumption	$\chi^2 = 9,9$ $p < 0,001$	0,15
18	Value orientation "self-Confidence" in the hierarchy of values	$\chi^2 = 8,9$ $p < 0,05$	0,11

A significant factor contributing to the strengthening of the formation of the priority orientation of the individual "for work" is the availability of official documents of moral incentives (diplomas and thanks). Thus, 21.4% of doctors from the main group have these regalia, in the group with a different orientation of the personality of such doctors, 4.5 times less. A positive influence on the formation of the priority orientation of the individual on the "matter" is exerted by the fact of working during the period of study at a medical university. In the main group, the individuals who combined work and

education make up 85.7%, in the control group they are 1.8 times less. A relatively high level of academic performance in a medical university (rated as excellent, good) has a negative effect on the formation of a person's priority orientation towards the "cause". In the main group, relatively high rates for this criterion were noted in 35.7%, in the control group these figures were 1.5 times higher.

The strong focus of the individual "on the case" contributes to the optimal level of interaction with the family and professional social environment. 69.0% of respondents identified their relationships

with family members as relatively well-off (the level is rated as excellent, good); in the control group, almost 3 times less doctors gave the same assessment to family relationships. A relatively high level of relationships with colleagues (rated as excellent, good) was noted by 61.9% of young doctors with a priority orientation of the individual on the “case”, and in the compared group of such doctors 2 times less.

The differences in motivational and value spheres of young doctors with a priority orientation of the individual to the “case”, on the one hand, and their peers, for whom the orientation of the individual to the “case” is not a priority, are expressed.

The priority orientation of the “work” of doctors is the result of a relatively high importance for them as factors that motivate the following to work: flexible working hours (for 47.6% assigned to the main group); the amount of sufficient information about what is happening in the medical institution (for 52.3% belonging to the main group); difficult and difficult work (for 31.0% of individuals from the main group). In the control group, the proportion of those for whom these labor motivators were also strong turned out to be significantly lower: on the motivating factor of flexible working hours 5.0 times; on the motivating factor of the amount of sufficient information about what is happening in the medical institution 3.7 times; on the motivating factor of difficult and difficult work 4.4 times.

The priority orientation of the individual to the “case” of doctors is also shaped by factors that play a relatively small role as tools for creating strong work motivation. The latter include: good relations with the management (among those with a priority orientation of the individual, 14.3% strongly motivated by this factor, in control — 5.0 times more); the prospect of career growth, the opportunity to become a leader (in the main group they were highly motivated only 23.8%, and in the control group 3.7 times more). The priority orientation of the individual to the “case” of young doctors in a medical organization is determined by the dominance of such terminal values as “physical and mental health” (in 71.4% of respondents from the main group, it

occupies high or medium ranking positions), while in control 1.1 times less.

The leading orientation of the individual on the “case” of the studied contingent is also conditioned by the relatively low significance of such values as “materially secure life” (only 42.8% of the respondents from the main group, it occupies high or medium ranking positions), for which this value orientation is a priority, 2 times more. This also applies to “self-confidence” (45.3% of respondents from the main group, it occupies high or medium ranking positions), and in the control group, the persons for whom this value orientation is a priority is 1.3 times more.

FINDINGS

Thus, these data indicate that the factors of the conditions and lifestyle of young doctors, such as, contribute to shaping the orientation of the individual towards the professional sphere of life and solving professional problems.

- ◆ high level of health and an active desire for a healthy lifestyle;
- ◆ relatively low consumption of alcohol;
- ◆ relatively high level of salary;
- ◆ availability of official documents of moral incentives (letters of appreciation and thanks);
- ◆ the fact of work in the period of study in a medical university;
- ◆ relatively prosperous family relationships (level assessed as excellent, good);
- ◆ relatively high level of relationships with colleagues (rated as excellent, good).

This priority orientation of an individual is also the result of a relatively high importance for them as factors motivating the following to work:

- ◆ flexible working hours;
- ◆ the amount of sufficient information about what is happening in the medical institution;
- ◆ hard and difficult work.

The priority orientation of the individual to the professional sphere of life and the solution of the professional tasks of young doctors in a medical organization is determined by the dominance of such terminal value as “physical and mental health”.

REFERENCES

1. Moskalenko VF, Svintsitsky AS, Tshemister YV. The Role of principles of medical ethics in the formation of a young doctor as a person. *Electronic scientific and educational Bulletin Health and education in the XXI century*. 2010; 12(8):410—412. (In Russ).
2. Starodubov VI. Health of the nation and health care system of the Russian Federation. *Standard of living of the population of regions of Russia*. 2005; (11):65—68. (In Russ).
3. Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 “On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024” [Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 07.05.2018 g. № 204 “O nacional'nyh celyah i strategicheskikh zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda”]. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>. (In Russ.).
4. Parle JV., Ross N.M., Doe W.F. The medical care practitioner: developing a physician assistant equivalent for the United Kingdom. *Medical Journal of Australia*. 2017, 185(1):13—17.
5. Wrede S. Educating generalists: flexibility and identity in auxiliary nursing in Finland. In: Kuhlmann E, Saks M. *Rethinking governance, remaking professions: international directions in health care*. Bristol, Policy Press, 2018:127—140.
6. Tackling health inequities: from concepts to practice. The experience of Västra Götaland — WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2014. 36 p. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/256783/Tackling-health-inequities-from-concepts-to-practice-The-experience-of-Vastra-Gotaland.pdf.
7. Strengthening people-centred health services delivery in the WHO European Region: concept note — WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2014. URL: <http://www.euro.who.int/Strengthening-people-centred-health-services-delivery-in-the-WHO-European-Region-concept-note.pdf>.
8. Niemi P. Medical students’ professional identity: self-reflection during the preclinical years. *Medical Education* 2017; 31(2):408—415.
9. Borgstrom E, Cohn S, Barclay S. Medical Professionalism: Conflicting Values for Tomorrow’s Doctors. *Intern Med*. 2018; 22(1): 1330—1336.
10. Mann KV. Theoretical perspectives in medical education: past experience and future possibilities. *Med Educ*. 2017; 45(1): 60—68.
11. Apker J., & Eggly S. Communicating Professional Identity in Medical Socialization: Considering the Ideological Discourse of Morning Report. *Qualitative Health Research* 2016 (14): 411—429.
12. Starodubov V.I., Mikhaylova Y.V., Leonov S.A. Personnel resources of health care of the Russian Federation: state, problems and main trends of development. *Social aspects of public health*. 2010; (13): 2. (In Russ).
13. Il'in E.P. Motivation and motives. Saint-Petersburg: PITER, 2012 (In Russ).
14. Barron F.B., Harrington D.M. Creativity, intelligence, and personality. *Annual Review of Psychology*. 1981; (32): 439—476.
15. Chirikova A.E. Doctors as a professional group: reproduction and maintenance of medical professionalism. *Journal of social policy research*. 2013; 11(3): 307—320. (In Russ).
16. Ladd J. Philosophy and the Moral Professions. Swazey J.P., Scher S.R., editors. *Social Controls and the Medical Profession*. Boston, Massachusetts: Oelgeschlager, 1985. P. 37—52.
17. Pryazhnikov N.S. Professional and personal self-determination. Moscow: Academia, 2007. (In Russ).
18. Shorokhova E.V., editor. Psychology of personality and lifestyle. Moscow: Nauka, 1987. (In Russ).
19. Ermolaeva Y.N. Professional socialization of young medical workers. *Fundamental research*. 2014;(5):37—41. (In Russ).
20. Karelin A.A. Great encyclopedia of psychological tests. Moscow: Ehsmo; 2007. (In Russ).



ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: резюме, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы.

Используется редактор Microsoft Word. Шрифт Times New Roman. Печать — через один интервал. Название статьи — шрифт 14, жирный, **ПРОПИСНЫЕ** буквы. Далее через интервал по центру строки указываются инициалы и фамилии автора (авторов) шрифтом 14, жирным (например, **А.В. Иванов**^{1,2}), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 14, прямым, простым (например, ¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; ²Институт водных проблем РАН, Москва, Россия).

Перед текстом статьи помещается резюме на русском языке шрифтом 14, прямым. В нем должны быть кратко отражены суть проблемы (чему посвящена работа), используемые материалы и методы, основные полученные результаты. Объем аннотации — около 200—250 слов. В конце аннотации приводятся ключевые слова (словосочетания). Здесь же приводится информация автора, ответственного за переписку: Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, название и адрес организации, телефон, e-mail.

Укажите, пожалуйста, идентификатор ORCID каждого автора (подробнее тут: <http://orcid.org/>), и SPIN-код eLibrary (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).

Далее — текст статьи кеглем 14 прямым шрифтом через 1 интервал.

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается

на первой странице статьи внизу после горизонтальной черты.

Ссылки на цитируемую литературу заключаются в квадратные скобки и размещаются в конце предложения до знака препинания.

Введение содержит обоснование цели и задач, а также актуальность проведенного исследования.

Материалы и методы могут содержать подзаголовки. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т.д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института). В медицинских исследованиях обязательно указывается учреждение, в котором проводилось исследование, а также что исследование одобрено этическим комитетом соответствующего учреждения и у всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных. В экспериментальных исследованиях с использованием животных указывается, что исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Обязательно указываются способы статистической обработки данных.

Результаты могут содержать подзаголовки, излагают суть проведенных исследований.

В **обсуждении** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

После текста статьи через 1 интервал по центру страницы под заголовком «**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**» приводится список

цитируемых в работе литературных источников в порядке их цитирования. Фамилии и инициалы авторов цитируемых работ, названия статей, книг, издательство, выходные данные — кеглем 14 прямым шрифтом, форматирование — по ширине страницы.

Литературные источники на русском языке представляются следующим образом:

Для статей. *Фамилии и инициалы авторов курсивом.* Название статьи // Название журнала. Год. Номер (том) выпуска. Номер журнала. Страницы начала — конца статьи. Если нет номера (тома) выпуска, то указывается только номер журнала (прямым шрифтом).

Для книг. *Фамилии и инициалы авторов курсивом.* Название книги. Место издания: Название издательства (без кавычек). Год издания. Число страниц в книге (прямой шрифт).

Примеры:

1. *Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А.* Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией // *Терапевтический архив.* 2007. № 3. С. 55—58.
2. *Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R.* Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // *J Hypertens.* 2008. V. 6. № 9. P. 711—717.
3. *Сениашивили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 328 с.

Далее приводится **на английском языке** полный перевод названия статьи (кеглем 14, жирным шрифтом, по центру страницы, прописными буквами), через интервал — фамилия и инициалы автора (авторов), ниже — место работы, город и страна каждого автора, перевод аннотации и ключевых слов теми же шрифтами, что и на русском языке. При необходимости аннотация на английском языке может быть расширена. Идентификатор ORCID указывается для каждого автора. Затем по центру страницы под заголовком «REFERENCES» следует полный перевод

на английский язык всех цитируемых в статье литературных источников. Курсивом выделяется название журнала или книги:

1. Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014. № 11. P. 509—24.

Таблицы размещаются в необходимом месте текста и печатаются шрифтом, позволяющим читать их без затруднения, при этом таблица не должна выходить на поля и переходить на следующую страницу. Большие таблицы могут быть размещены в тексте на отдельной странице в альбомной ориентации. Обязательно указывать номер таблицы и ее название над таблицей на русском и английском языках. Каждая таблица должна быть пронумерована. Заголовки столбцов и строк в каждой таблице пишутся на двух языках — русском и **английском**.

Рисунки должны быть вставлены в текст, используя только редакторы, надежно совместимые с редактором «Word» (номер рисунка, его название и необходимые пояснения указывать обязательно шрифтом 10 под рисунком). Названия рисунков, легенда и подписи к ним также пишутся на двух языках — русском и **английском**.

В тексте статьи необходимо проставить ссылки на все таблицы и рисунки (например, (табл. 1), (рис. 1)).

В списке литературы должны быть представлены только цитируемые в статье источники. Список литературы в оригинальной статье должен включать около 20 источников, в обзоре литературы — не лимитируется.

К рукописи, подаваемой в журнал, авторы в обязательном порядке прикладывают справку о результатах проверки на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ». При выявлении неправомерных заимствований, а также при низком коэффициенте оригинальности текста (< 85%) рукопись отклоняется от публикации.

Выявление плагиата идей и плагиата данных проводится в рамках научного рецензирования, а также после публикации рукописей — по факту обращения читателей с соответствующими заявлениями. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет ото-

звана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не в соответствии с требованиями журнала, возвращаются авторам на доработку без рассмотрения рецензентами.

Адрес редакции журнала:

117198 Москва. Ул. Миклухо-Маклая 8.

РУДН, Медицинский факультет

Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия Медицина»

Телефон: +7 9104651537

E-mail: svgur@mail.ru

Ошибка

Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина» информирует о том, что оригинальная версия присланной в редакцию статьи ИЗМЕНЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ В ЗАДНЕМ МЫШЕЧНО-ФАСЦИАЛЬНОМ ФУТЛЯРЕ ПОСЛЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ГОЛЕНИ СИЛИКАГЕЛЕВЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ авторов И.Г. Мариничева, З.Э. Меладзе, напечатанной в 2018 году в номере 4 (том 22) на 464—469 стр., содержала ошибку в инициалах автора Меладзе З.Э.

Правильное написание: Меладзе З.А.

Mistake

The editors of the journal “RUDN Journal of Medicine” informs that the original version sent to the editors of the article CHANGE OF THE PRESSURE IN THE BACK MUSCLE AND FASTIAL BOTTOM AFTER THE INCREASING OF THE PANEL VOLUME WITH THE SILICAHELANT IMPLANTATS by I.G. Marinicheva, Z.E. Meladze, and printed in 2018 in issue 4 (volume 22) at 464—469 contained an error in the initials of the author Z.E. Meladze.

Correct writing: Meladze Z.A.



AUTHOR GUIDELINES

Original articles should contain the following sections: summary, introduction, materials and methods, research results, discussion of results, conclusions.

The title of the article is printed in font 14, bold, **CAPITAL** letters. Next, the interval in the center of the line indicates the initials and surnames of the author (s) in 14, bold (for example, **A.V. Ivanov^{1,2}**), the line below contains the full names of each author's affiliation (university, institute), city and country in 14, direct, simple (for example, 'Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Institute of Water Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia).

Abstract is printed in font 14, direct. It should briefly reflect the essence of the problem (what the work is devoted to), the materials and methods used, the main results obtained. The volume of annotations should be about 200—250 words. Key words should contain 3—5 words (phrases). The information of the author responsible for the correspondence should contain: surname, name, academic degree, academic title, name and address of the organization, Telephone, e-mail.

Please indicate the author's ORCID of each author (for more, see here: <http://orcid.org/>).

The text of the article is printed in 14 size font in straight lines in 1 interval.

If the study was conducted with the support of grants, then this is necessarily indicated on the first page of the article below the horizontal line.

References to the cited literature are enclosed in square brackets and are placed at the end of the sentence before the punctuation mark.

The introduction contains the rationale for the goals and objectives, as well as the relevance of the study.

Materials and methods may contain subtitles. For all reagents, animals, cell cultures, etc. used in the work it is necessary to specify the producers

and/or sources of receipt (with the names of the country, company, institution). Medical research must indicate the institution/hospital in which the research was conducted, and also that the research was approved by the Ethical committee of the relevant institution and all patients received informed consent to the processing of personal data. In experimental studies using animals, it is indicated that the studies were carried out in compliance with all the principles set forth in the Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other purposes (Strasbourg, France, 1986). Be sure to specify the methods of statistical data processing.

The results may contain subtitles, set out the essence of the research.

The discussion analyzes the data obtained in comparison with the literature data, on the basis of author's conclusions.

After the text of the article after 1 interval in the center of the page under the heading "**REFERENCES**" the list of references cited in the work of literary sources is given in the order of their citation.

The name of the journal or book is given in italics:

1. Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014. № 11. P. 509—24.

After "REFERENCES" it should be printed the full translation into Russian of the article's title (14, bold, in the center of the page, in capital letters), the name and initials of the author (s), below — affiliation, city and country of each author, translation of abstract and keynotes words. The ORCID and the eLibrary SPIN-code (for more, click here: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp) are specified for each author.

Tables are placed in the necessary place of the text and printed in a font that allows to read them without difficulty, and the table should not go out to the fields and go to the next page. Large tables

can be placed in the text on a separate page in landscape orientation. It is necessary to indicate the number of the table and its name above the table in English and Russian. Each table must be numbered. The headings of columns and rows in each table are written in two languages — English and Russian.

Figures should be inserted into the text (the number of the picture, its name and the necessary explanations must be indicated with the font 10 under the picture). The names of the drawings and the legend are also written in two languages — English and Russian.

Only references cited in the article should be presented in the list of references. References in the original article should include about 20 sources, in the literature review — not limited.

To the manuscript submitted to the journal, the authors necessarily attach a certificate of the

results of the plagiarism test through the ANTIPLAGIAT system. If unauthorized borrowings are detected, as well as with a low coefficient of originality of the text (< 85%), the manuscript deviates from the publication.

The detection of plagiarism of ideas and plagiarism of data is carried out as part of a scientific review, as well as after the publication of manuscripts, upon the fact that the readers have appealed with relevant statements. When establishing the fact of unauthorized borrowing of data (results of scientific work) or the idea, the manuscript (article) will be withdrawn and rejected from publication even if it has already been published.

Manuscripts that do not correspond to the profile or are not designed in accordance with the requirements of the journal are returned to the authors for revision without review by reviewers.

Address of the journal:

117198 Moscow. St. Miklukho-Maklaya 8,

“Peoples’ Friendship University of Russia” (RUDN University), Faculty of Medicine

The editorial board of the journal “RUDN JOURNAL OF MEDICINE”

Phone: +7 9104651537

E-mail: svgur@mail.ru